



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

05-110325

54 TITULO

DERIVADOS DE OXIFENILO AROMATICO Y DE SULFANILFENILO

AROMATICOS

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/198 , A61P25/18

71 SOLICITANTE

H LUNDBECK A/S

DOMICILIO

Valby-Copenhagen, Dinamarca

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C C 438 019 de Usaquén

22 BOGOTA, D C ,

28 /10/2005

SS


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05110325 00000000

Folios: 182 pión

Fecha (AMD): 2005-10-28 16:58:49

Trámite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NALI 411 PRESENIAC

Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**
ENTRADA EN FASE NACIONAL
SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

 Nombre: **H. LUNDBECK A/S**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Dinamarca.

 Dirección: Ottilavej 9,
Valby- Copenhagen DK-2500
Dinamarca

 Domicilio: Valby- Copenhagen,
Dinamarca

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

 Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

 Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

 1. **Paul Garrick SMITH**
Æblehaven 10,
Valby DK-2500
Dinamarca
3. **Kim ANDERSEN**
744 Fernwood Ct,
Ridgewood
NJ-07450
Estados Unidos de America
5. **Jørgen ESKILDSEN**
Sønder Boulevard 63,1. Th.
København V DK-1720
Dinamarca

 2. **Gitte MIKKELSEN**
Skovboænget 143,
Ballerup DK-2750
Dinamarca

 4. **Daniel RODRIGUEZ GREVE**
Kornvænget 20,
Stenløse DK-3660
Dinamarca

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/DK2004/000290

 Fecha: 27 de Abril 2004

 Publicación Internacional No. WO2004/096761 A1

 Fecha: 11 de Noviembre 2004

6

Título (54)
DERIVADOS DE OXIFENILO AROMÁTICOS Y DE SULFANILFENILO AROMÁTICOS

7

Clasificación Internacional (51) C07C 323/20
A61K31/198 ; A61P25/18

8

Prioridad

 SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DK
US

(32) Fecha

30 de Abril 2003
30 de Abril 2003

(31) Número de Solicitud

PA200300649
60/466,755

9

Comprobante de pago No.: 05-78,310
Fecha: 10 de Octubre 2005

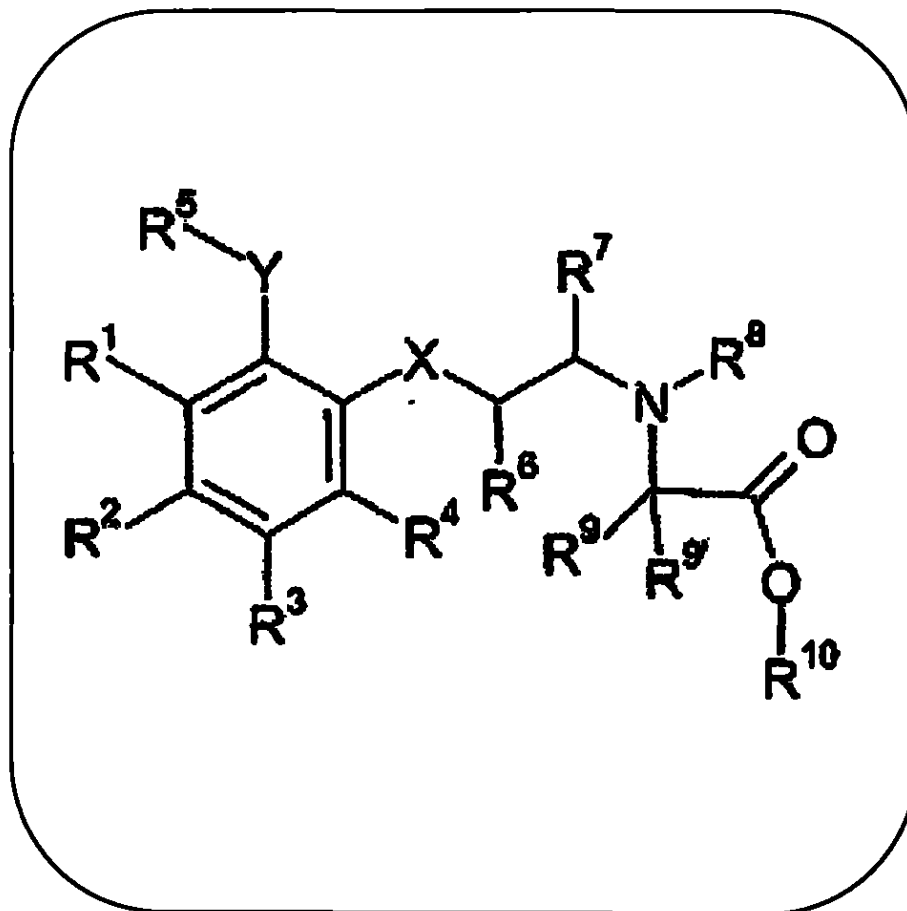
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción de los anexos del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

N MBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2004/096761 A1**

Descripción:

Páginas 72 en el idioma original

Páginas 66 en español

Reivindicaciones: Número (s) 21

Figuras: Número (s) _____

2. ☐ **Forma PCT/RO/101. PCT Request**
3. ☐ **Forma PCT/RO/106. Invitation to Correct Defects.**
4. ☐ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
5. ☐ **Forma PCT/ISA/220. Notificación De La Transmisión Del Informe De Búsqueda Internacional Y De La Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional, O De La Declaración.**
6. ☐ **Forma PCT/ISA/237. Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.**
7. ☐ **Forma PCT/IB/304. Notification Concerning Submission Or Transmittal Of Priority Document.**
8. ☐ **Forma PCT/IB/306. Notification Of The Recoding Of A Change.**
Descripción De Modificación:

9. ☐ **Forma PCT/IB/308. Notice Informing The Applicant Of The Communication Of The International Application To The Designated Offices.**
10. ☐ **Forma PCT/IB/332. Information Concerning Elected Offices Notified Of Their Election.**
11. ☐ **FORMA PCT/IB/345. Communication in cases for which no other form is applicable.**

12. ☐ **Forma PCT/IPEA/401. PCT Demand**
13. ☐ **Forma PCT/IPEA/402. Notification Of Receipt Of Demand By Competent International Preliminary Examining Authority.**
14. ☐ **Forma PCT/IPEA/408. Written Opinion.**
15. ☐ **Forma PCT/IPEA/416. Notification Of Transmittal Of The International Preliminary Examination Report.**
16. ☒ **Forma PCT/IPEA/409. Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
17. ☐ **Traducción Al Español Del Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
18. ☐ **Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
19. ☒ **Extracto de publicación.**

REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
H. LUNDBECK A/S

of/ domiciliado (s) en 9, Ottitavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

03003

06049

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal, y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y al tratarse de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the respective alternate shall again in their sequence, by the right of the first or second alternate depending on case, and the others, take their place. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition. We (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy
11 June 1998

In/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

Signature
John Meidahl Petersen
Patent Department

Firma

CAVELIER ABOGADOS
W/PODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

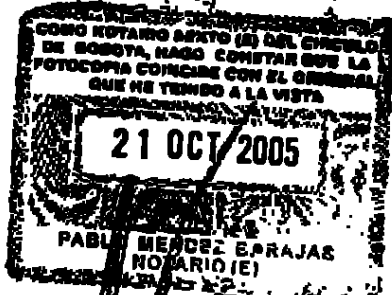
164033 06 0001.2101 12.06.98 RA
60100-02364/98 200.00 K

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise company purposes, and (3) that the persons who execute Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, show the Consul the evidence to prove the above facts (1) and (3).



La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

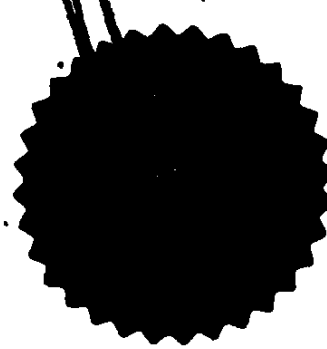
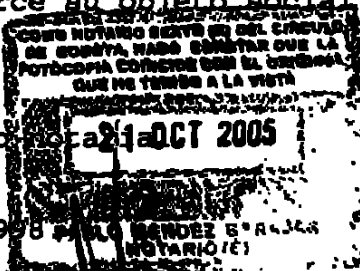
H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

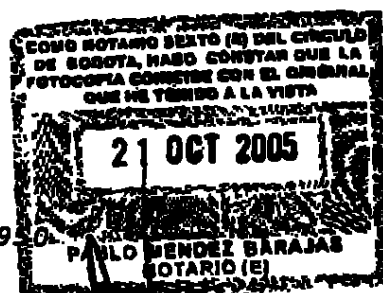
ILSE GREBY
COPENHAGUE, EL 10 JUN 1999
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

Inger Elgaard
INGER ELGAARD

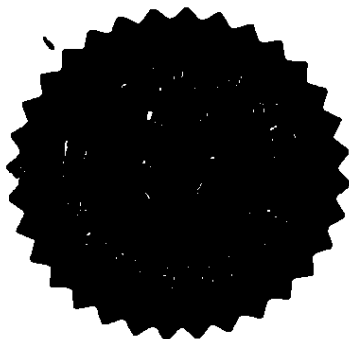


The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark



of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist
Pia Sødequist

THE RECEIVING CLERK OF
P. A. SØDEQUIST
(SIGNED)
18 MAJ 1998
FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.
E.A.
Ingebjørg Elvén
INGEBJØRG ELVÉN

2

CONSULADO DE COLOMBIA

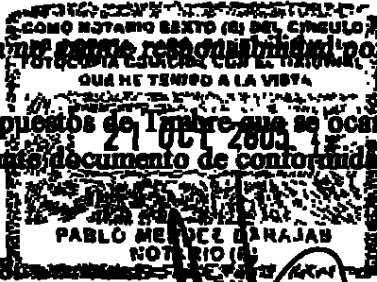
No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

C E R T I F I C A :

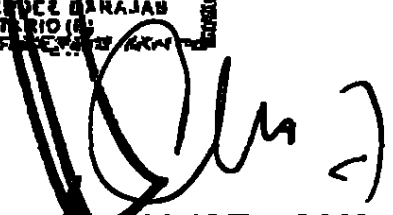
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

El suscrito Cónsul de Colombia  asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998


CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



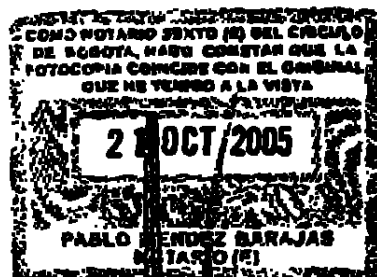
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

651248
Calderón
CUMPLIMIENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

98 JUL -1 PM 2:40

M. J.
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

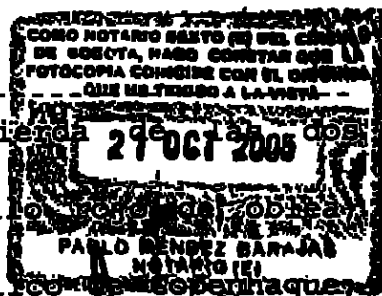


D

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)



Documento escrito en inglés y español por medio del cual
H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER,
GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ. Dado
y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.
(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la
existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su
representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el
11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse
Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo
de oblea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague,
Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el
19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

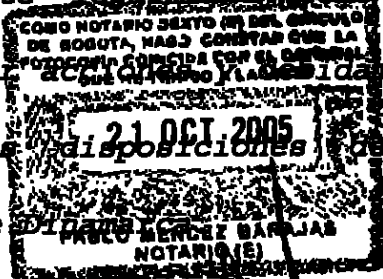
(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

"H: LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca

*del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el
14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472
en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida
con responsabilidad limitada, existe legalmente, como una
Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y legalmente
registrada y constituida bajo las disposiciones de la
Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.*



(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE,
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo
de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague,
Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard,
el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

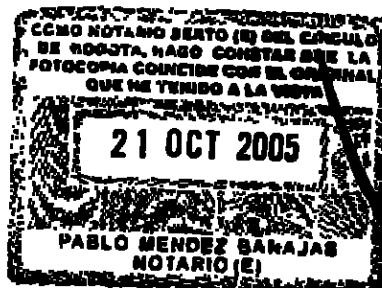
98 JUL 14 PM 12:18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

054833
Copia a: [illegible]
ESTA FIRMA APARECE EN:
DOCUMENTO DESEMPEN:
LAS FUNCIONES INDICADA:

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
En 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA



COMO NOTARIO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Enrique A. Gorrito

CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL YELLO(S) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA.

14 JUL 1998

REPUBLICA DE COLOMBIA
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COMPROBANTE DE PAGO (C) DEL CREDITO
DE BUENIA, NADJO CONSTAR QUE LA
EMPRESA COMPARE CON EL ORIGINAL
BUT ME TENIDO A LA VISTA

21 OCT 2005

PABLO MENDEZ 544,442
MGT. (E)

[illegible]

SECRET

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@columsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: H.LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

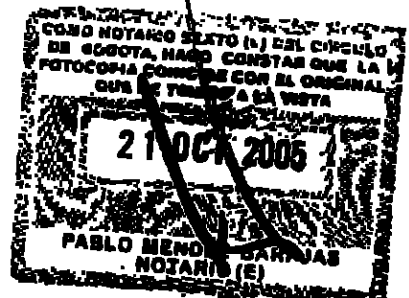
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



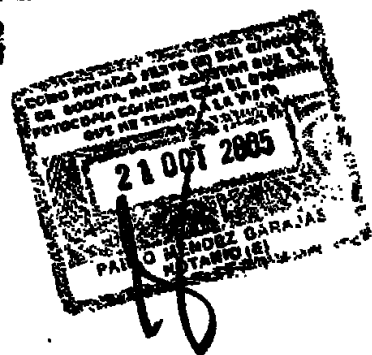
2e-780-2

NOTARIA SEXTO DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESUNCIÓN DE PERSONAL
Bogotá, D. C. 14 AGO. 1998

A M. PABLO MENDEZ BARAJAS S.
NOTARIO SEXTO DE BOGOTÁ DEL CANTON DE BOGOTÁ
Comparación (sero)
[Signature]
638079 2897424

832-880-31429

de modo que lo(s) en el caso se declaró(aron) que la(s) firma(s) que
as(aron) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia



[Signature]

[Signature]
[Circular Notary Seal]

ASSIGNMENT

We,

Garrick Paul Smith, Æblehaven 10, 2500 Valby, Denmark

Gitte Mikkelsen, Skovbovænget 143, 2750 Ballerup, Denmark

Kim Andersen, Ringerbakken 22, 2830 Virum, Denmark

Daniel Rodriguez Greve, Kornvænget 20, 3660 Stenløse, Denmark

Jørgen Eskildsen, Sønder Boulevard 63, 1. th, 1720 København V, Denmark

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
 9, Ottiliavej
 DK-2500 COPENHAGEN-Valby
 DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in Danish Patent Application No. PA 2003 00649 filed on 30 April 2003, entitled

"Aromatic oxyphenyl and Aromatic sulfanylphenyl derivatives"

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

Valby 5/05/03:

Place & Date

Ballerup 11/05/03

Place & Date

Valby 24.05.2003

Place & Date

Valby 7/5/03

Place & Date

Valby 7/5-03

Place & Date

G. Smith

Garrick Paul Smith, inventor

Gitte K. Mikkelsen

Gitte Mikkelsen, inventor

Kim Andersen

Kim Andersen, inventor

Daniel Rodriguez Greve

Daniel Rodriguez Greve, inventor

Jørgen Eskildsen

Jørgen Eskildsen, inventor

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT -6 P 12:13

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

True copy certified
the 24th day of September 2005
Notariate of Copenhagen, Denmark.


Notariate of Copenhagen, Denmark.
Rikke Jensen

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

74580

DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

THE TRUE SIGNATURE OF
R. Jensen
IS HEREBY CERTIFIED. 19 SEP. 2005

COPENHAGEN,
FOR THE MINISTER FOR FOREIGN AFFAIRS
& A.

L. Elkjær
LENE ELKJÆR

DERECHOS A PAGAR
EN COLOMBIA

EL CONSUL AD-HONOREM DE COLOMBIA EN
COPENHAGUE, DINAMARCA

24 SEP. 2005

Peca..... No: 310

Previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este docu-
mento es similar a la REGISTRADA aquí por

Ole Waage Pedersen
CONSUL AD-HONOREM

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 12.10/05 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante resolución No. 2879 de 1995 y registrada ante el Ministerio de Relaciones Exteriores.

TRASPASO

Nosotros,

Garrick Paul Smith	Æblehaven 10, 2500 Valby, Dinamarca
Gitte Mikkelsen	Skovbovænget 143, 2750 Ballerup, Dinamarca
Kim Andersen	Ringerbakken 22, 2830 Virum, Dinamarca
Daniel Rodríguez Greve	Kornvænget 20, 3660 Stenløse, Dinamarca
Jørgen Eskildsen	Sønder Boulevard 63, 1. th, 1720 København V, Dinamarca

como inventores, por el presente acordamos ceder y por el presente cedemos, transferimos y entregamos a

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 COPENHAGEN – Valby
DINAMARCA

(en adelante designado como el Cesionario), sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo derecho, título e interés en y a toda la materia que hemos inventado y revelada en la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/DK2004/000283 presentada el 23 de abril de 2004 titulada

“Oxifenil aromático y derivados de sulfanilfenil aromático”

y en y a cualquiera y toda solicitud divisional de la misma; y en y a todas las solicitudes de patente correspondientes y todo derecho adquirido bajo Convención y Tratado de cualquier tipo en todos los países del mundo, para toda dicha materia.

Además, acordamos que comunicaremos a dicho cesionario o a sus representantes cualquier hecho que conozcamos sobre dicha invención y testificaremos en cualquier proceso legal, firmaremos todos los documentos legales necesarios, ejecutaremos todos los documentos de traspaso necesarios para que toda y cualquier patente otorgada a dicha invención que sea expedida a dicho cesionario, tomaremos todos los juramentos correctos, y en general, que haremos todo lo necesario o aconsejable para ayudar a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y exigir la protección apropiada de dicha invención.

El traspaso no implica el pago de una contraprestación superior a DKK 10 000.

Valby, 5/05/03

Lugar y fecha

(Firma)

Garrick Paul Smith, inventor

Ballerup, 11/05/03

(Firma)

Lugar y fecha

Gitte Mikkelsen, inventor

Valby, 25.05.2003

(Firma)

Lugar y fecha

Kim Andersen, inventor

Valby, 7/5/03

(Firma)

Lugar y fecha

Daniel Rodriguez Greve, inventor

Valby, 7/5/03

(Firma)

Lugar y fecha

Jørgen Eskildsen, inventor

Al dorso:

Copia fiel certificada hoy 24 de septiembre de 2005

Notario de Copenhague, Dinamarca

(Firma ilegible), Notario de Notario de Copenhague, Dinamarca

Rikke Jensen

* * *

Por el presente se certifica la firma auténtica de R. Jensen

Copenhague, 19 de septiembre de 2005

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

B.A.

(Firma ilegible), LENE ELKÆR

* * *

(En español) Certificación de la firma que antecede expedida por el Cónsul Ad-Honorem de Colombia en Copenhague, Dinamarca, con fecha 24 de septiembre de 2005, bajo el No. 310.

Firmada por Ole Waage Pedersen, CÓNsul AD-HONOREM.

* * *

Legalización de la firma que antecede expedida por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES el 06 de octubre de 2005, bajo el No. 474580, firmada por el Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y correcta de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 3003-841-036-8

WPCL 3003 – ID 285

OCT 07/05

Maria E. Martelo
TRADUCCION No. 12.065
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

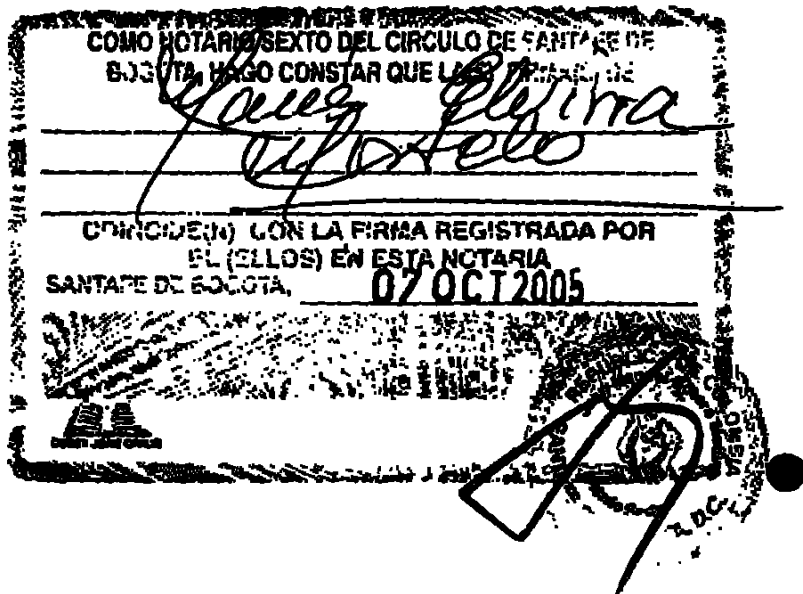
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT -7 P 1:33

400
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

166787
Para Plafido
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 November 2004 (11.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/096761 A1

(51) International Patent Classification: C07C 323/20,
C07D 207/12, 207/16, 211/46, 211/60, A61K 31/198,
A61P 25/18

Sienhise (DK), ESKILDSEN, Jørgen [DK/DK]; Sønder
Boulevard 63, 1. Th, DK-1720 København V (DK).

(21) International Application Number:
PCT/DK2004/000290

(22) International Filing Date: 27 April 2004 (27.04.2004)

(23) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR,
KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(30) Priority Date:
PA200300649 30 April 2003 (30.04.2003) DK
60466,755 30 April 2003 (30.04.2003) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Burundian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): H.
LUNDBERCK A/S [DK/DK]; Oulilevej 9, DK-2500
Valby-Copenhagen (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): SMITH, Garrick,
Paul [GB/DK]; Aibiehaven 10, DK-2500 Valby (DK).
MIKKELSEN, Gitte [DK/DK]; Skovbovænget 143,
DK-2750 Ballerup (DK). ANDERSEN, Kim [DK/US];
744 Fernwood Ct, Ridgewood, NJ 07450 (US). GREVE,
Dankel, Rodrigo [DK/DK]; Kornvænget 20, DK-3630

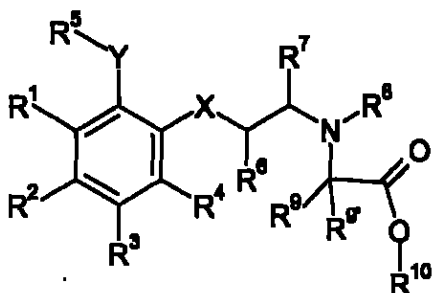
Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2004/096761 A1

(54) Title: AROMATIC OXYPHENYL AND AROMATIC SYLJ'ANYLPHENYL DERIVATIVES



(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula I
wherein the substituents are as defined below. The compounds of formula
I are useful for the treatment of diseases such as schizophrenia, including
both the positive and the negative symptoms of schizophrenia and other
psychoses.

Aromatic oxyphenyl and Aromatic sulfanyphenyl derivatives

The present invention relates to novel compounds which are glycine transporter inhibitors and as such effective in the treatment of disorders in the CNS, such as schizophrenia.

Background of the invention

Glutamic acid is the major excitatory amino acid in the mammalian central nervous system (CNS), and acts through two classes of receptors, the ionotropic and metabotropic receptors, respectively. The ionotropic glutamate receptors are divided into three subtypes based on the affinities of agonists for these receptors, namely *N*-methyl-D-aspartate (NMDA), (*R,S*)-2-amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl)propanoic acid (AMPA) and kainic acid (or kainate) receptors.

The NMDA receptor contains binding sites for modulatory compounds such as glycine and polyamines. Binding of glycine to its receptor enhances the NMDA receptor activation. Such NMDA receptor activation may be beneficial for the treatment of schizophrenia and other diseases linked to NMDA receptor dysfunction. An activation can be achieved by an inhibitor of the glycine transporter.

Molecular cloning has revealed the existence of two types of glycine transporters, GlyT-1 and GlyT-2, wherein GlyT-1 can be further subdivided into GlyT-1a, GlyT-1b and GlyT-1c.

The NMDA receptor is blocked by compounds such as phencyclidine which induce a psychotic state which resembles schizophrenia. Likewise, the NMDA antagonists, such as ketamine, induce negative and cognitive symptoms similar to schizophrenia. This indicates that NMDA receptor dysfunction is involved in the pathophysiology of schizophrenia.

The NMDA receptor has been associated with a number of diseases, such as pain (Yaksh *Pain* 1989, 37, 111-123), spasticity, myoclonus and epilepsy (Truong et. al. *Movement Disorders* 1988, 3, 77-87), learning and memory (Rison et. al. *Neurosci.*

Biobehav. Rev. 1995, 19, 533-552), post-traumatic stress disorder (abbreviated: PTSD) (Heresco-levy et. al. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2002, 5:301-307, entitled: "Pilot-controlled trial of D-cycloserine for the treatment of post-traumatic stress disorder").

5

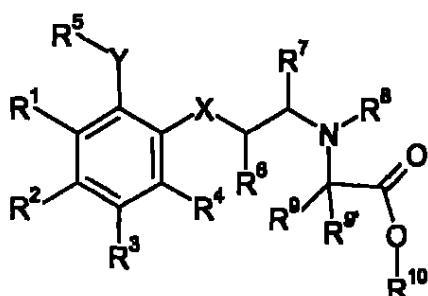
Glycine transporter antagonists or inhibitors are believed to be highly beneficial in the treatment of schizophrenia (Javitt WO 97/20533).

Glycine transport antagonists or inhibitors could be useful for the treatment of both
10 the positive and the negative symptoms of schizophrenia and other psychoses, and in the improvement of cognition in conditions where the cognitive processes are diminished, i.e. Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, AIDS dementia, Huntington's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis or diseases
15 wherein the brain is damaged by inner or outer influence, such as trauma to the head or stroke. Likewise, convulsive disorders such as epilepsy, spasticity or myoclonus may benefit from glycine transporter antagonists.

Clinical trials with glycine have been reported, Javitt et. al. *Am. J. Psychiatry* 1994, 151, 1234-1236 and Leiderman et. al. *Biol. Psychiatry* 1996, 39, 213-215. The
20 treatment with high-dose glycine is reported to improve the symptoms of schizophrenia. There is a need for more efficient compounds for the treatment of NMDA associated diseases.

Summary of the invention

25 The present invention relates to compounds of formula I which are potent inhibitors of the glycine transport. In one aspect, the present invention relates to a compound of the general formula I



wherein the substituents are as defined below.

- 5 Furthermore, the invention provides a compound of formula I as above for use as a medicament.

Moreover, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I as above or a pharmaceutically acceptable salt thereof, e.g. a
 10 pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The invention also provides the use of a compound of formula I as above or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof for the preparation of a
 15 medicament for the treatment of diseases selected from the group consisting of schizophrenia, including both the positive and the negative symptoms of schizophrenia and other psychoses, and in the improvement of cognition in conditions where the cognitive processes are diminished, i.e. Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, AIDS dementia, Huntington's disease, Parkinson's disease,
 20 amyotrophic lateral sclerosis or diseases wherein the brain is damaged by inner or outer influence, such as trauma to the head or stroke, and convulsive disorders such as epilepsy, spasticity or myoclonus.

The invention also provides the use of a compound of formula I as above or a
 25 pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof for the preparation of a medicament for the treatment of post-traumatic stress disorder.

The invention also provides a method for the treatment of diseases selected from the group consisting of schizophrenia, including both the positive and the negative symptoms of schizophrenia and other psychoses, and in the improvement of cognition in conditions where the cognitive processes are diminished, i.e. Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, AIDS dementia, Huntington's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis or diseases wherein the brain is damaged by inner or outer influence, such as trauma to the head or stroke, and convulsive disorders such as epilepsy, spasticity or myoclonus in a living animal body, including a human, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula I as above or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

The invention also provides a method for the treatment of post-traumatic stress disorder in a living animal body, including a human, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula I as above or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

Definitions

The term "halogen" means fluoro, chloro, bromo or iodo.

The expression "C₁₋₆-alk(en/yn)yl" means a C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl or a C₂₋₆-alkynyl group. The expression "C₃₋₈-cycloalk(en)yl" means a C₃₋₈-cycloalkyl- or cycloalkenyl group.

The term "C₁₋₆ alkyl" refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to six carbon atoms inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl and 2-methyl-1-propyl.

The term "C₂₋₆ alkenyl" designate such groups having from two to six carbon atoms, including one double bond, including but not limited to ethenyl, propenyl, and butenyl.

The term "C₂₋₆ alkynyl" designate such groups having from two to six carbon atoms, including one triple bond, including but not limited to ethynyl, propynyl and butynyl.

The term "C₃₋₈ cycloalkyl" designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having
 5 three to eight C-atoms, including but not limited to cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc.

The term "C₃₋₈ cycloalkenyl" designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms and including one double bond.

10

In the term "C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl", C₃₋₈-cycloalk(en)yl and C₁₋₆-alk(en/yn)yl are as defined above.

The terms "C₁₋₆-alk(en/yn)oxy", "C₁₋₆ alk(en/yn)ylsulfanyl", "hydroxy-C₁₋₆-
 15 alk(en/yn)yl", "halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl", "halo-C₁₋₆-alk(en/yn)oxy", "C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfonyl" etc. designate such groups in which the C₁₋₆-alk(en/yn)yl is as defined above, and "halo" means halogen.

The term "C₁₋₆ alk(en/yn)ylsulfanyl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl" designate such group in which
 20 the C₁₋₆ alk(en/yn)ylsulfanyl and C₁₋₆-alk(en/yn)yl are as defined above.

As used herein, the term "C₁₋₆-alk(en/yn)oxycarbonyl" refers to groups of the formula C₁₋₆-alk(en/yn)yl-O-CO-, wherein C₁₋₆-alk(en/yn)yl are as defined above.

25 As used herein, the term "acyl" refers to formyl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylcarbonyl, arylcarbonyl, aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)ylcarbonyl, C₃₋₈-cycloalk(en)ylcarbonyl or a C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-carbonyl group, wherein aryl is defined below.

The term "together with the nitrogen form a saturated 3-7-membered heterocyclic
 30 ring" as used herein refers to saturated ring systems having from 2 to 6 carbon atoms and one nitrogen, such as 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl or 1-azepinyl, all of which may be further substituted with C₁₋₆-alkyl.

The term "together with the nitrogen form a 3-7-membered heterocyclic ring which optionally contains one further heteroatom selected from O, S, or N" as used herein refers to saturated or unsaturated ring systems having from 2 to 6 carbon atoms and one nitrogen, or 2 to 5 carbon atoms and two nitrogens, one nitrogen and one oxygen,
 5 or one nitrogen and one sulphur, such as 1-morpholinyl, 1-piperidinyl, 1-pyrrolidinyl, 1-azepinyl, 1-piperazinyl, 1-homopiperazinyl, 1-imidazolyl, 1-pyrrolyl or 1-pyrazolyl, all of which may be further substituted with C₁₋₆-alkyl.

The term "aryl" refers to carbocyclic, aromatic systems, such as phenyl and naphthyl.

10

The term "monocyclic heteroaryl" refers to 5- to 6- membered aromatic systems containing 1 to 5 carbon atoms and one or more heteroatoms selected from O, S or N, such as 5-membered monocyclic rings such as oxathiazoles, dioxazoles, dithiazoles, oxadiazoles, thiadiazoles, triazoles, isoxazoles, oxazoles, isothiazoles, thiazoles,
 15 imidazoles, pyrazoles, pyrroles, furan(s) or thiophene(s), e.g. 3H-1,2,3-oxathiazole, 1,3,2-oxathiazole, 1,3,2-dioxazole, 3H-1,2,3-dithiazole, 1,3,2-dithiazole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,3-thiadiazole, 1H-1,2,3-triazole, isoxazole, oxazole, isothiazole, thiazole, 1H-imidazole, 1H-pyrazole, 1H-pyrrole, furan or thiophene, or 6-membered monocyclic rings such as oxathiazines, dioxazines, dithiazines, oxadiazines,
 20 thiadiazines, triazines, oxazines, thiazines, pyrazines, pyridazines, pyrimidines, oxathiins, dioxins, dithiins, pyridines, pyrans or thiins, e.g. 1,2,3-oxathiazine, 1,2,4-oxathiazine, 1,2,5-oxathiazine, 1,4,2-oxathiazine, 1,4,3-oxathiazine, 1,2,3-dioxazine, 1,2,4-dioxazine, 4H-1,3,2-dioxazine, 1,4,2-dioxazine, 2H-1,5,2-dioxazine, 1,2,3-dithiazine, 1,2,4-dithiazine, 4H-1,3,2-dithiazine, 1,4,2-dithiazine, 2H-1,5,2-dithiazine,
 25 2H-1,2,3-oxadiazine, 2H-1,2,4-oxadiazine, 2H-1,2,5-oxadiazine, 2H-1,2,6-oxadiazine, 2H-1,3,4-oxadiazine, 2H-1,2,3-thiadiazine, 2H-1,2,4-thiadiazine, 2H-1,2,5-thiadiazine, 2H-1,2,6-thiadiazine, 2H-1,3,4-thiadiazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 2H-1,2-oxazine, 2H-1,3-oxazine, 2H-1,4-oxazine, 2H-1,2-thiazine, 2H-1,3-thiazine, 2H-1,4-thiazine, pyrazine, pyridazine, 1,3-pyrimidine, 4H-1,3-oxathiin, 1,4-oxathiin,
 30 4H-1,3-dioxin, 1,4-dioxin, 4H-1,3-dithiin, 1,4-dithiin, pyridine, 2H-pyran or 2H-thiin.

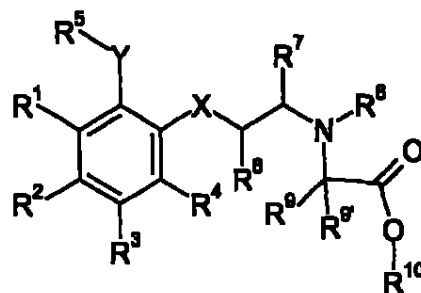
The term "alkali metal" refers to lithium, sodium, potassium and cesium.

Description of the Invention

The present invention relates to compounds of formula I which are potent inhibitors of the glycine transporter and consequently they are useful in treating diseases associated with NMDA dysfunction, such as schizophrenia.

5

In one aspect, the present invention relates to a compound of the general formula I



10 wherein

X is O, S or CR¹¹R¹², wherein R¹¹ and R¹² independently are selected from H or C₁₋₆ alkyl;

15 Y is O or S;

R¹, R², R³ and R⁴ are independently selected from hydrogen; halogen; cyano; nitro; C₁₋₆-alk(en/yn)yl; C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy; C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl; hydroxy; hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl; halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl; halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy; C₃₋₈-cycloalk(en)yl; C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl; acyl; C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy carbonyl; C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfonyl; aryl optionally substituted with a halogen, cyano, nitro, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, acyl, C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy carbonyl or C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfonyl; monocyclic heteroaryl optionally substituted with a halogen, cyano, nitro, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, acyl, C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy carbonyl or C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfonyl; or

$-NR^{13}R^{14}$ wherein R^{13} and R^{14} independently are selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} alk(en/yn)yl or aryl, or R^{13} and R^{14} together with the nitrogen form a 3-7-membered heterocyclic ring which optionally contains one further heteroatom selected from O, S or N;

5

R^5 is aryl or monocyclic heteroaryl, optionally substituted with a halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, acyl, C_{1-6} -

10 alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl, or $-NR^{15}R^{16}$ wherein R^{15} and R^{16} independently are selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} alk(en/yn)yl or aryl, or R^{15} and R^{16} together with the nitrogen form a 3-7-membered heterocyclic ring which optionally contains one further heteroatom selected from O, S or N;

15

R^6 is selected from H, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl, provided that when R^6 is selected from C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl then X is $CR^{11}R^{12}$, wherein R^{11} and R^{12} independently are selected from H or C_{1-6} alkyl;

20

R^7 and R^8 are independently selected from H, C_{1-6} -alk(en/yn)yl or C_{3-8} -cycloalk(en)yl;

R^9 and $R^{9'}$ are independently selected from H, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} alk(en/yn)ylsulfonyl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl or C_{3-8} -cycloalk(en)yl; or

25

R^6 and R^8 together with the nitrogen form a saturated 3-7 membered heterocyclic ring, and R^7 is selected from H, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl, and R^9 and $R^{9'}$ are independently selected from H, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} alk(en/yn)ylsulfonyl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl; or

30

R^7 and R^8 together with the nitrogen form a saturated 3-7 membered heterocyclic ring, and R^6 is selected from H, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl, provided that when R^6 is selected from

C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, or C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl then X is CR¹¹R¹², wherein R¹¹ and R¹² independently are selected from H, or C₁₋₆ alkyl, and R⁹ and R^{9'} are independently selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆ alk(en/yn)ylsulfanyl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl or C₃₋₈-cycloalk(en)yl; or

5 R⁸ and R⁹ together with the nitrogen form a saturated 3-7 membered heterocyclic ring, and R⁶ is selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl, or C₃₋₈-cycloalk(en)yl, provided that when R⁶ is selected from C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, or C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl then X is CR¹¹R¹², wherein R¹¹ and
10 R¹² independently are selected from H or C₁₋₆ alkyl, and R⁷ is selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, or C₃₋₈-cycloalk(en)yl, and R^{9'} is selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆ alk(en/yn)ylsulfanyl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl or C₃₋₈-cycloalk(en)yl;

15 R¹⁰ is H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, aryl, aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, wherein aryl is optionally substituted with a halogen, CF₃, OCF₃, CN, NO₂ or C₁₋₆-alk(en/yn)yl; or an alkali metal, such as sodium, potassium or lithium; or a salt thereof, such as a pharmaceutically acceptable salt.

20 In an embodiment of formula I, X is O. In another embodiment of formula I, X is S. In a further embodiment, X is CR¹¹R¹², wherein R¹¹ and R¹² independently are selected from C₁₋₆ alkyl, such as methyl. In a further embodiment, X is CHR¹¹, wherein R¹¹ is selected from C₁₋₆ alkyl, such as methyl. In a further embodiment, X is CH₂.

25 In a further embodiment of formula I, Y is O. In a further embodiment, Y is S.

In a further embodiment of formula I, X is O and Y is S.

30 In a further embodiment of formula I, R¹ is hydrogen. In a further embodiment, R¹ is selected from C₁₋₆-alkyl, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl or t-butyl. In a further embodiment, R¹ is selected from a halogen, such as Cl, F, Br or I, e.g. Cl. In a further embodiment of formula I, R¹ is -NR¹³R¹⁴ wherein R¹³ and R¹⁴ independently

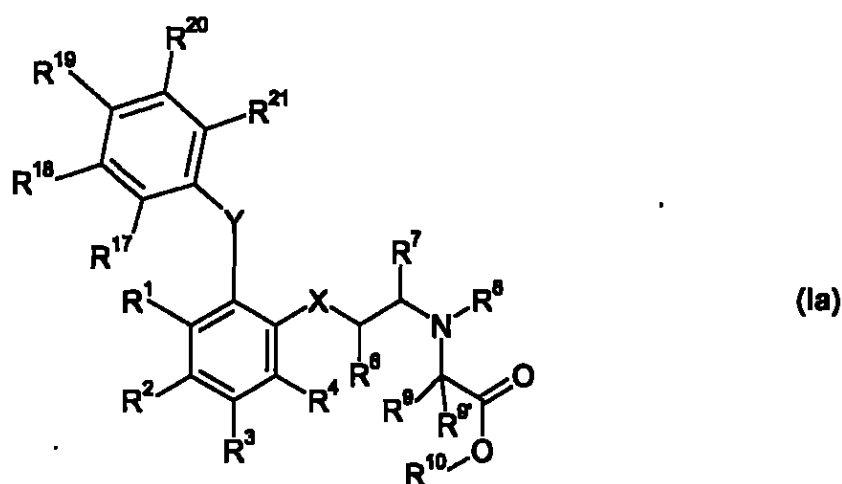
are selected from hydrogen, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl or aryl. In a further embodiment of formula I, R¹ is -NR¹³R¹⁴ wherein R¹³ and R¹⁴ together with the nitrogen form a 3-7-membered heterocyclic ring selected from 1-morpholinyl, 1-piperidinyl, 1-pyrrolidinyl, 1-azepinyl, 1-piperazinyl, 1-homopiperazinyl, 1-imidazolyl, 1-pyrrolyl or 1-pyrazolyl, optionally substituted with a C₁₋₆-alkyl. In a further embodiment of formula I, R¹ is phenyl optionally substituted with a halogen, cyano, nitro, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylloxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)ylloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, acyl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylloxycarbonyl or C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfonyl, such as phenyl substituted with one or two substituents, typically one, selected from C₁₋₆-alkyl, or C₁₋₆-alkoxy, e.g. methoxy.

In a further embodiment of formula I, R² is hydrogen. In a further embodiment, R² is selected from C₁₋₆-alkyl, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl or t-butyl. In a further embodiment, R² is selected from a halogen, such as Cl, F, Br or I, e.g. Cl. In a further embodiment of formula I, R² is cyano. In a further embodiment of formula I, R² is -NR¹³R¹⁴ wherein R¹³ and R¹⁴ independently are selected from hydrogen, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl or aryl. In a further embodiment of formula I, R² is -NR¹³R¹⁴ wherein R¹³ and R¹⁴ together with the nitrogen form a 3-7-membered heterocyclic ring selected from 1-morpholinyl, 1-piperidinyl, 1-pyrrolidinyl, 1-azepinyl, 1-piperazinyl, 1-homopiperazinyl, 1-imidazolyl, 1-pyrrolyl or 1-pyrazolyl, optionally substituted with a C₁₋₆-alkyl. In a further embodiment of formula I, R² is selected from 1-morpholinyl, or 1-piperidinyl. In a further embodiment of formula I, R² is phenyl. In a further embodiment of formula I, R² is phenyl substituted with a halogen, cyano, nitro, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylloxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)ylloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, acyl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylloxycarbonyl or C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfonyl, such as phenyl substituted with one or two substituents, typically one, selected from C₁₋₆-alkyl or C₁₋₆-alkoxy, e.g. methoxy, or one selected from cyano or C₁₋₆-alkylsulfonyl, such as methanesulfonyl. In a further embodiment of formula I, R² is a monocyclic heteroaryl, such as pyrimidinyl.

- In a further embodiment of formula I, R^3 is hydrogen. In a further embodiment, R^3 is selected from C_{1-6} -alkyl, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl or t-butyl. In a further embodiment, R^3 is selected from a halogen, such as Cl, F, Br or I, e.g. Cl. In a further embodiment of formula I, R^3 is $-NR^{13}R^{14}$ wherein R^{13} and R^{14} independently are selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} alk(en/yn)yl or aryl. In a further embodiment of formula I, R^3 is $-NR^{13}R^{14}$ wherein R^{13} and R^{14} together with the nitrogen form a 3-7-membered heterocyclic ring selected from 1-morpholinyl, 1-piperidinyl, 1-pyrrolidinyl, 1-azepinyl, 1-piperazinyl, 1-homopiperazinyl, 1-imidazolyl, 1-pyrrolyl or 1-pyrazolyl, optionally substituted with a C_{1-6} -alkyl. In a further embodiment of formula I, R^3 is phenyl. In a further embodiment of formula I, R^3 is phenyl substituted with a halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, acyl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxycarbonyl or C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl, such as phenyl substituted with one or two substituents, typically one, selected from C_{1-6} -alkyl or C_{1-6} -alkoxy, e.g. methoxy, or one selected from cyano. In a further embodiment of formula I, R^3 is a monocyclic heteroaryl, such as thiophenyl.
- In a further embodiment of formula I, R^4 is hydrogen. In a further embodiment, R^4 is selected from C_{1-6} -alkyl, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl or t-butyl. In a further embodiment, R^4 is selected from a halogen, such as Cl, F, Br or I. In a further embodiment of formula I, R^4 is $-NR^{13}R^{14}$ wherein R^{13} and R^{14} independently are selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} alk(en/yn)yl or aryl. In a further embodiment of formula I, R^4 is $-NR^{13}R^{14}$ wherein R^{13} and R^{14} together with the nitrogen form a 3-7-membered heterocyclic ring selected from 1-morpholinyl, 1-piperidinyl, 1-pyrrolidinyl, 1-azepinyl, 1-piperazinyl, 1-homopiperazinyl, 1-imidazolyl, 1-pyrrolyl or 1-pyrazolyl, optionally substituted with a C_{1-6} -alkyl. In a further embodiment of formula I, R^4 is phenyl optionally substituted with a halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, acyl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxycarbonyl or C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl, such as phenyl

substituted with one or two substituents, typically one, selected from C₁₋₆-alkyl or C₁₋₆-alkoxy, e.g. methoxy.

In a further embodiment of formula I, R⁵ is phenyl. In a further embodiment, R⁵ is phenyl substituted with a halogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkylsulfanyl, halo-C₁₋₆-alkyl. The phenyl ring may contain 1, 2, 3, 4 or 5 substituents, typically 1 or 2 substituents independently selected from the above, such as Cl, F, methyl, t-butyl, methoxy, methylsulfanyl or CF₃. To illustrate this, without limiting the invention in any way, the following sub-structure of formula I is an embodiment of the invention:



wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, X and Y are as defined in formula I above, including the described embodiments above and below, and R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ and R²¹ are independently selected from H, halogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkylsulfanyl, halo-C₁₋₆-alkyl. In an embodiment R¹⁷ is H. In an embodiment R¹⁸ is selected from H; halogen, such as Cl, or F; halo-C₁₋₆-alkyl, such as CF₃; or C₁₋₆-alkyl, such as methyl. In an embodiment R¹⁹ is selected from H; halogen, such as Cl, or F; halo-C₁₋₆-alkyl, such as CF₃; C₁₋₆-alkyl, such as methyl, or t-butyl; C₁₋₆-alkylsulfanyl, such as -SCH₃; or C₁₋₆-alkyloxy, such as methoxy. In an embodiment, R²⁰ is selected from H; halogen, such as Cl or F; halo-C₁₋₆-alkyl, such as CF₃; or C₁₋₆-alkyl, such as methyl. In an embodiment R²¹ is H. Typically, R¹⁷ and R²¹ are both H, and one or two of R¹⁸, R¹⁹ and R²⁰ is H, and the remaining substituent(s) is as defined above. In a

further embodiment, R^{17} , R^{19} and R^{21} are all H, and one of R^{18} , and R^{20} is halogen, such as F, and the other is hydrogen.

In a further embodiment of formula I, R^5 is naphthyl, such as 1-naphthyl, or 2-naphthyl. In a further embodiment, R^5 is naphthyl substituted with a halogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyloxy, C_{1-6} -alkylsulfanyl, halo- C_{1-6} -alkyl. The naphthyl may contain 1, 2, 3, 4 or 5 substituents, typically 1 or 2 substituents independently selected from the above, such as Cl, F, methyl, t-butyl, methoxy, methylsulfanyl or CF_3 .

In a further embodiment of formula I, R^5 is monocyclic heteroaryl, optionally substituted with a halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, acyl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxycarbonyl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl or $-NR^{15}R^{16}$ wherein R^{15} and R^{16} independently are selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl or aryl, or R^{15} and R^{16} together with the nitrogen form a 3-7-membered heterocyclic ring which optionally contains one further heteroatom selected from O, S or N. Typically such monocyclic heteroaryl is selected from oxathiazoles, dioxazoles, dithiazoles, oxadiazoles, thiadiazoles, triazoles, isoxazoles, oxazoles, isothiazoles, thiazoles, imidazoles, pyrazoles, pyrroles, furan(s), thiophene(s), oxathiazines, dioxazines, dithiazines, oxadiazines, thiadiazines, triazines, oxazines, thiazines, pyrazines, pyridazines, pyrimidines, oxathiins, dioxins, dithiins, pyridines, pyrans or thins.

In a further embodiment of formula I, R^6 is H. In a further embodiment, R^6 is C_{1-6} -alkyl, such as methyl. In a further embodiment of formula I, R^6 is C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, such as C_{1-6} -alkyloxy, e.g. methoxy, provided that X is $CR^{11}R^{12}$, wherein R^{11} and R^{12} independently are selected from H, or C_{1-6} alkyl. In a further embodiment of formula I, R^6 is C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, such as C_{1-6} -alkylsulfanyl, e.g. methylsulfanyl, provided that X is $CR^{11}R^{12}$, wherein R^{11} and R^{12} independently are selected from H or C_{1-6} alkyl.

In a further embodiment of formula I, R^7 is H. In a further embodiment R^7 is C_{1-6} -alkyl, such as methyl, ethyl or isopropyl. In a further embodiment, R^7 is C_{3-8} -cycloalk(en)yl, such as C_{3-8} -cycloalkyl, e.g. cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl.

- 5 In a further embodiment of formula I, R^8 is H. In a further embodiment R^8 is C_{1-6} -alkyl, such as methyl, ethyl or isopropyl. In a further embodiment, R^8 is C_{3-8} -cycloalk(en)yl, such as C_{3-8} -cycloalkyl, e.g. cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl.

- 10 In a further embodiment of formula I, R^9 is H. In a further embodiment, R^9 is C_{1-6} -alkyl, such as methyl, ethyl or isopropyl. In a further embodiment, R^9 is hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, such as hydroxy- C_{1-6} -alkyl, e.g. hydroxymethyl. In a further embodiment, R^9 is C_{1-6} alk(en/yn)ylsulfanyl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, such as C_{1-6} alkylsulfanyl- C_{1-6} -alkyl, e.g. methylsulfanylethyl.

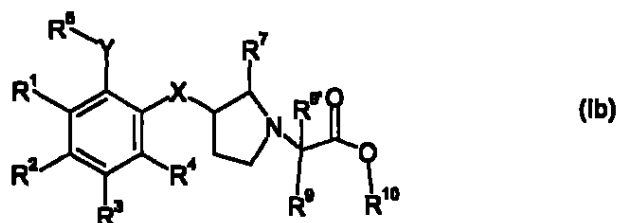
- 15 In a further embodiment of formula I, $R^{9'}$ is H. In a further embodiment, $R^{9'}$ is C_{1-6} -alkyl, such as methyl, ethyl or isopropyl. In a further embodiment, $R^{9'}$ is hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, such as hydroxy- C_{1-6} -alkyl, e.g. hydroxymethyl. In a further embodiment, $R^{9'}$ is C_{1-6} alk(en/yn)ylsulfanyl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, such as C_{1-6} alkylsulfanyl- C_{1-6} -alkyl, e.g. methylsulfanylethyl.

- 20 Typically, one of R^9 and $R^{9'}$ is a hydrogen, however, they may both be independently selected from C_{1-6} -alkyl, such as methyl, ethyl or isopropyl; hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, such as hydroxy- C_{1-6} -alkyl; or C_{1-6} alk(en/yn)ylsulfanyl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, such as C_{1-6} alkylsulfanyl- C_{1-6} -alkyl.

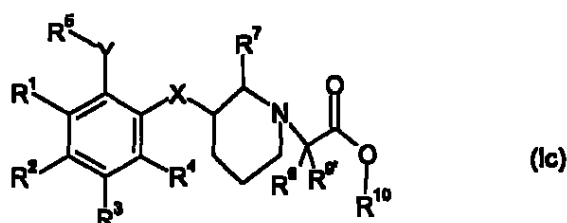
- 25 In a further embodiment of formula I, R^{10} is H.

- In a further embodiment of formula I, R^6 and R^8 together with the nitrogen form a saturated 3-7 membered heterocyclic ring, and R^7 is selected from H, C_{1-6} -alk(en/yn)yl or C_{3-8} -cycloalk(en)yl, and R^9 and $R^{9'}$ are independently selected from H, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} alk(en/yn)ylsulfanyl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl or C_{3-8} -cycloalk(en)yl. To illustrate this, without limiting the invention in
- 30

any way, the following sub-structures of formula I are independent embodiments of the invention:

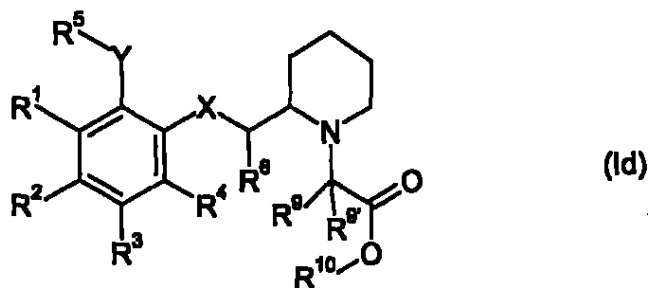


5



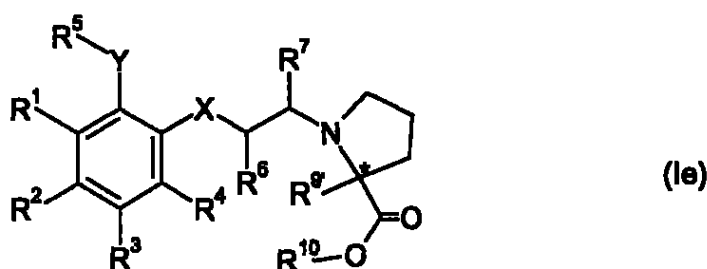
wherein $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^9, R^{9'}, R^{10}, X$ and Y are as defined in formula I above, including the described embodiments.

- 10 In a further embodiment of formula I, R^7 and R^8 together with the nitrogen form a saturated 3-7 membered heterocyclic ring, and R^6 is selected from H, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl or C_{3-8} -cycloalk(en)yl, provided that when R^6 is selected from C_{1-6} -alk(en/yn)yl or C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl then X is $CR^{11}R^{12}$, wherein R^{11} and R^{12} independently are
- 15 selected from H or C_{1-6} alkyl, and R^9 and $R^{9'}$ are independently selected from H, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} alk(en/yn)ylsulfonyl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl or C_{3-8} -cycloalk(en)yl. To illustrate this, without limiting the invention in any way, the following sub-structure of formula I is an embodiment of the invention:



wherein $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, X$ and Y are as defined in formula I above, including the described embodiments.

In a further embodiment of formula I, R^8 and R^9 together with the nitrogen form a saturated 3-7 membered heterocyclic ring, and R^6 is selected from H, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl or C_{3-8} -cycloalk(en)yl, provided that when R^6 is selected from C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy or C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl then X is $CR^{11}R^{12}$, wherein R^{11} and R^{12} independently are selected from H or C_{1-6} alkyl, and R^7 is selected from H, C_{1-6} -alk(en/yn)yl or C_{3-8} -cycloalk(en)yl, and R^9 is selected from H, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} alk(en/yn)ylsulfanyl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl or C_{3-8} -cycloalk(en)yl. To illustrate this, without limiting the invention in any way, the following sub-structure of formula I is an embodiment of the invention:



wherein $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, X$ and Y are as defined in formula I above, including the described embodiments, and the asterix means that the carbon atom whereto R^9 is attached is a chiral center. In one embodiment of formula Ie, the * designates a racemic mixture of the R- and S-isomer. In a further embodiment of formula Ie, the * designates the R-isomer. In a further embodiment of formula Ie, the * designates the S-isomer.

In further embodiments of formula I, the compound is any one of
 (S)-1-{2-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
 (S)-1-{2-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
 (S)-1-{2-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,

- (S)-1-{2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- (S)-{2-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- (S)-1-{2-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- 5 (S)-1-{2-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- (S)-1-{2-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- 10 (S)-1-{2-[2-(3-Chloro-phenoxy)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- (S)-1-{2-[2-(4-Chloro-phenoxy)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- (S)-1-{2-[2-(4-Methoxy-phenoxy)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- (S)-1-{2-[2-(3,4-Difluoro-phenoxy)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- 1-{2(R/S)-[2-(4-Chloro-phenoxy)-phenoxy]-propyl}-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid,
- 15 1-{2(R/S)-[2-(3,4-Difluoro-phenoxy)-phenoxy]-propyl}-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid,
- (S)-1-{2-[2-(3-Fluoro-phenoxy)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- 1-{2(R/S)-[2-(3-Fluoro-phenoxy)-phenoxy]-propyl}-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid,
- 1-{2(R/S)-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propyl}-pyrrolidine-2(S)-
- 20 carboxylic acid,
- 1-{2(R/S)-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propyl}-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid,
- {2-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- 2-{3-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic acid,
- 25 ({2-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-methyl-amino)-acetic acid,
- {2-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-methyl-amino)-acetic acid,
- {2-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-methyl-amino)-acetic acid,
- 30 {4-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-piperidin-1-yl}-acetic acid,
- (N-2-propyl-{2-[2-(4-trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-amino)-acetic acid,
- {2-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,

- (N-Ethyl-{2-[2-(4-methylsulfanyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-amino)-acetic acid,
- 2-{3-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic acid,
- (S)-{3-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-acetic acid,
- 5 ({2-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- (N-2-propyl-{2-[2-(4-methylsulfanyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-amino)-acetic acid,
- {3-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-acetic acid,
- 10 ({2-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- (({2-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-methyl-amino)-acetic acid,
- {4-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-piperidin-1-yl}-acetic acid,
- 2-{3-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic acid,
- 15 ({2-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-2-propyl-amino)-acetic acid
- (({2-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-methyl-amino)-acetic acid,
- {2-[2-(4-Methylsulfanyl-phenylsulfanyl)-phenoxy-methyl]-piperidin-1-yl}-acetic acid,
- (({2-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-methyl-amino)-acetic acid,
- (N-Methyl-{2-[2-(4-trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-amino)-acetic acid,
- 20 acid,
- 2-{3(R)-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic acid,
- 2-{3(R)-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic acid,
- 2-{3(R)-[2-(4-methylphenyl)-sulfanyl-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic acid,
- {3(R)-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-acetic acid,
- 25 2-{3(R)-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic acid,
- 2-{3(R)-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic acid,
- (({1-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy-methyl]-propyl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- 30 ({1-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-butan-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- (({1-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-butan-3-methyl-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,

- ({1-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-butan-2-yl}-N-ethyl-amino)-
 acetic acid,
 ({1-[1-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,
 ({1-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-butan-4-methyl-2-yl})-N-ethyl-
 5 amino)-acetic acid,
 ({1-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]propan-2-yl}-N-ethyl-amino)-
 acetic acid,
 (S)-{1-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl}-N-methyl-amino)-acetic
 acid ,
 10 (S)-({1-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic
 acid,
 ({1-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic
 acid,
 ({1-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,
 15 ({1-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy-methyl]-propyl}-N-methyl-amino)-acetic
 acid,
 ({1-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy-methyl]-propyl}-N-ethyl-amino)-acetic
 acid,
 (N-Ethyl-{1-[2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy-methyl]-propyl}-amino)-acetic
 20 acid,
 (R)-({2-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-1-methyl-ethyl}-N-ethyl-amino)-
 acetic acid,
 (S)-(2-{2-[2-(4-Chloro-phenoxy)-phenoxy]-propyl-N-methyl-amino)-acetic acid,
 (R)-(2-{2-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-}-propyl-N-methyl-amino)-acetic
 25 acid,
 ({2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propyl}-N-methyl-amino)-acetic acid,
 ({2-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-1-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,
 ({1-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-3-methyl-butan-2-yl}-N-methyl-amino)-
 acetic acid,
 30 ({3-methyl-1-[2-(4-trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-butan-2-yl}-N-ethyl-
 amino)-acetic acid,
 ({1-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-butan-2-yl}-N-methyl-amino)-
 acetic acid,

- (S)-(1-{2-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl}-N-methyl-amino)-acetic acid,
- (S)-(2-{2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propyl}-N-methyl-amino)-acetic acid,
- 5 ({1-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-3-methyl-butan-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- (S)-({1-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl}-N-methyl-amino)-acetic acid,
- 10 ({1-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-3-methyl-butan-2-yl}-N-methyl-amino)-acetic acid,
- (({1-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-3-methyl-propan-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- (({2-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-1-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- 15 ({2-[2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-1-yl}-N-Cyclohexyl-amino)-acetic acid,
- {[2-(2-(4-methylsulfanyl)-phenoxy)-propan-1-yl]-N-cyclohexyl-amino}-acetic acid,
- (({2-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-1-yl}-N-cyclohexyl-amino)-acetic acid,
- 20 (S)-1-{3-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-propyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- (S)-2-{2-[3-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-biphenyl-4-yloxy]-ethyl}-methyl-amino)-propionic acid,
- (({2-[3-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-biphenyl-4-yloxy]-ethyl}-methyl-amino)-acetic acid,
- 25 (S)-1-{2-[4-Chloro-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- (S)-1-{2-[3-Chloro-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- (S)-1-{2-[5-Chloro-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}pyrrolidine-2-
- 30 carboxylic acid,
- (S)-1-{2-[4-Cyano-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid
- (S)-1-[2-(5-Chloro-2-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethylpyrrolidine-2-carboxylic acid,

(S)-1-(2-[3-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-biphenyl-4-yloxy]-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid,

(S)-{2-[4'-Methoxy-3-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-biphenyl-4-yloxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,

5 (S)-{2-[4'-Cyano-3-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-biphenyl-4-yloxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,

(S)-1-(2-[4'-Cyano-4-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-biphenyl-3-yloxy]-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid,

10 (S)-1-(2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-thiophen-3-yl-phenoxy]-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid,

(S)-1-(2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-4-pyrimidin-5-yl-phenoxy]-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid,

(S)-1-(2-[3-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-3-methanesulfonyl-biphenyl-4-yloxy]-ethyl)-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid,

15 (S)-1-(2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-4-morpholin-4-yl-phenoxy]-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid,

(S)-1-(2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-4-piperidin-1-yl-phenoxy]-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid,

20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Each of these compounds is considered a specific embodiment and may be subject to individual claims.

The present invention also comprises salts of the present compounds, typically, pharmaceutically acceptable salts. Such salts include pharmaceutical acceptable acid addition salts, pharmaceutically acceptable metal salts, ammonium and alkylated ammonium salts. Acid addition salts include salts of inorganic acids as well as organic acids.

Representative examples of suitable inorganic acids include hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, phosphoric, sulfuric, sulfamic, nitric acids and the like.

30 Representative examples of suitable organic acids include formic, acetic, trichloroacetic, trifluoroacetic, propionic, benzoic, cinnamic, citric, fumaric, glycolic, itaconic, lactic, methanesulfonic, maleic, malic, malonic, mandelic, oxalic, picric, pyruvic, salicylic, succinic, methane sulfonic, ethanesulfonic, tartaric, ascorbic,

pamoic, bismethylene salicylic, ethanedisulfonic, gluconic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, EDTA, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfonic, p-toluenesulfonic acids, theophylline acetic acids, as well as the 8-halothephyllines, for example 8-bromothephylline and the like. Further examples of pharmaceutical
5 acceptable inorganic or organic acid addition salts include the pharmaceutically acceptable salts listed in J. Pharm. Sci. 1977,66,2, which is incorporated herein by reference.

Examples of metal salts include lithium, sodium, potassium, magnesium salts and the
10 like.

Examples of ammonium and alkylated ammonium salts include ammonium, methyl-, dimethyl-, trimethyl-, ethyl-, hydroxyethyl-, diethyl-, n-butyl-, sec-butyl-, tert-butyl-, tetramethylammonium salts and the like.

15 Further, the compounds of this invention may exist in unsolvated as well as in solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol and the like. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of this invention.

20 The compounds of the present invention may have one or more asymmetric centres and it is intended that any optical isomers (i.e. enantiomers or diastereomers), as separated, pure or partially purified optical isomers and any mixtures thereof including racemic mixtures are included within the scope of the invention.

25 Racemic forms can be resolved into the optical antipodes by known methods, for example, by separation of diastereomeric salts thereof with an optically active acid, and liberating the optically active amine compound by treatment with a base. Another method for resolving racemates into the optical antipodes is based upon
30 chromatography on an optically active matrix. Racemic compounds of the present invention can also be resolved into their optical antipodes, e.g. by fractional crystallization of d- or l- (tartrates, mandelates or camphorsulphonate) salts. The

compounds of the present invention may also be resolved by the formation of diastereomeric derivatives.

Additional methods for the resolution of optical isomers, known to those skilled in the art, may be used. Such methods include those discussed by J. Jaques, A. Collet and S. Wilen in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

Optically active compounds can also be prepared from optically active starting materials.

Furthermore, when a double bond or a fully or partially saturated ring system is present in the molecule geometric isomers may be formed. It is intended that any geometric isomers, as separated, pure or partially purified geometric isomers or mixtures thereof are included within the scope of the invention. Likewise, molecules having a bond with restricted rotation may form geometric isomers. These are also intended to be included within the scope of the present invention.

Furthermore, some of the compounds of the present invention may exist in different tautomeric forms and it is intended that any tautomeric forms that the compounds are able to form are included within the scope of the present invention.

The invention also encompasses prodrugs of the present compounds, which on administration undergo chemical conversion by metabolic processes before becoming pharmacologically active substances. In general, such prodrugs will be functional derivatives of the compounds of the general formula (I), which are readily convertible in vivo into the required compound of the formula (I). Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrug derivatives are described, for example, in "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

30

The invention also encompasses active metabolites of the present compounds.

As mentioned above, the compounds of formula I are potent inhibitors of the glycine transporter, and accordingly may be applicable for the treatment, including prevention, of schizophrenia, including both the positive and the negative symptoms of schizophrenia and other psychoses, and in the improvement of cognition in conditions where the cognitive processes are diminished, i.e. Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, AIDS dementia, Huntington's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis or diseases wherein the brain is damaged by inner or outer influence, such as trauma to the head or stroke, and convulsive disorders such as epilepsy, spasticity or myoclonus.

Accordingly, in a further aspect the invention relates to a compound of formula I for use as a medicament.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The composition may comprise any one of the embodiments of formula I described above.

In an embodiment of the pharmaceutical composition, the compound of formula I is present in an amount of from about 0.001 to about 100 mg/kg body weight per day.

The present invention also relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of a disease or disorder, wherein an inhibitor of the glycine transport is beneficial. The medicament may comprise any one of the embodiments of formula I described above.

In particular, the present invention also relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of schizophrenia. Such schizophrenia includes both the positive and the negative symptoms of schizophrenia and other psychoses.

In a further embodiment, the present invention relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of Alzheimer's disease. In a further embodiment, the present invention relates to use of a compound

of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of multi-infarct dementia. In a further embodiment, the present invention relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of AIDS. In a further embodiment, the present invention relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of dementia. In a further embodiment, the present invention relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of Huntington's disease. In a further embodiment, the present invention relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of Parkinson's disease. In a further embodiment, the present invention relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. In a further embodiment, the present invention relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of diseases wherein the brain is damaged by inner or outer influence. In a further embodiment, the present invention relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of trauma to the head. In a further embodiment, the present invention relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of stroke. In a further embodiment, the present invention relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of convulsive disorders. In a further embodiment, the present invention relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of epilepsy. In a further embodiment, the present invention relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of spasticity. In a further embodiment, the present invention relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of myoclonus. In a further embodiment, the present invention relates to the use of a compound of formula I as above or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof for the preparation of a medicament for the treatment of post-traumatic stress disorder. The medicament may comprise any one of the embodiments of formula I described above.

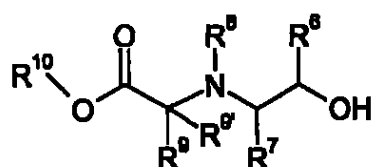
30

A further aspect of the invention relates to a method for the treatment of a disease or disorder selected from the group consisting of the positive and the negative symptoms of schizophrenia, including both the positive and the negative symptoms of

schizophrenia and other psychoses, and in the improvement of cognition in conditions where the cognitive processes are diminished, i.e. Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, AIDS dementia, Huntington's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis or diseases wherein the brain is damaged by inner or outer influence, such as trauma to the head or stroke, and convulsive disorders such as epilepsy, spasticity or myoclonus, in a living animal body, including a human, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula I.

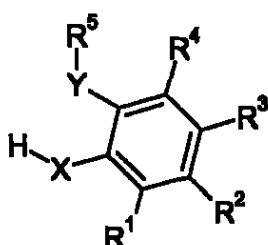
10 A further aspect of the invention relates to a method for the treatment of post-traumatic stress disorder in a living animal body, including a human, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula I as above or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

15 In a further aspect, the present invention relates to a method of preparing a compound of formula I, comprising coupling an alcohol of formula II



(II)

with a phenol of formula III

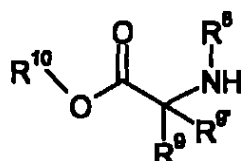


(III)

20 wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, X and Y are as defined in formula I above.

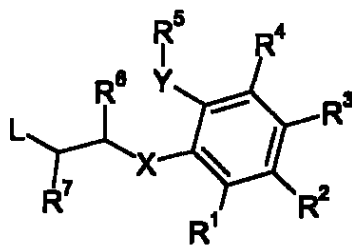
The reaction is typically performed in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or diethyl ether containing a coupling agent such as triphenylphosphine and diethylazodicarboxylate or 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidine at room temperature.

- 5 Alternatively, the present invention relates to a method of preparing a compound of formula I, comprising alkylation of an amine of formula IV



(IV)

with an alkylating agent of formula V

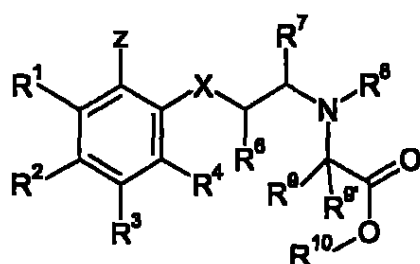


(V)

- 10 wherein $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{X}$ and Y are as defined in formula I above, and L is a suitable leaving group such as halogen, mesylate or tosylate.

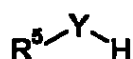
- The reaction is typically performed in a suitable solvent such as ethanol, N,N -dimethylformamide or acetonitrile containing an inorganic base such as potassium or cesium carbonate or an organic base such N -ethyl diisopropylamine at an elevated temperature of 40-80 °C.

Alternatively compounds of formula I may be prepared by coupling intermediates of formula VI where Z is an iodide, $\text{R}^1\text{-R}^{10}$ are as described above and Y is sulfur.



(VI)

with intermediates of formula VII



5 (VII)

The cross coupling reaction is typically performed as described by Schopfer (Tetrahedron, 2001, 57, 3069-3073) where an iodide of formula IV is coupled to a thiol of formula R^5-S-H using palladium catalysis in toluene at elevated temperatures.

10

Compounds of formula I wherein R^{10} is hydrogen may be prepared by hydrolysis of the corresponding esters $COOR^{10}$ wherein R^{10} is an insoluble polymer or e.g. C_{1-6} -alkyl, aryl or aryl- C_{1-6} -alkyl. This may be performed under basic conditions, for example, using aqueous sodium hydroxide in an alcoholic solvent or under acidic

15 conditions in the hydrolysis of a tertiary-butyl ester or cleavage from an insoluble polymer. This method is also an aspect of the present invention.

Pharmaceutical compositions

The compounds of the invention may be administered alone or in combination with

20 pharmaceutically acceptable carriers or excipients, in either single or multiple doses. The pharmaceutical compositions according to the invention may be formulated with pharmaceutically acceptable carriers or diluents as well as any other known adjuvants and excipients in accordance with conventional techniques such as those disclosed in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack

25 Publishing Co., Easton, PA, 1995.

The pharmaceutical compositions may be specifically formulated for administration by any suitable route such as the oral, rectal, nasal, pulmonary, topical (including buccal and sublingual), transdermal, intracisternal, intraperitoneal, vaginal and parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intrathecal, intravenous and
5 intradermal) route, the oral route being preferred. It will be appreciated that the preferred route will depend on the general condition and age of the subject to be treated, the nature of the condition to be treated and the active ingredient chosen.

Pharmaceutical compositions for oral administration include solid dosage forms such
10 as capsules, tablets, dragees, pills, lozenges, powders and granules. Where appropriate, they can be prepared with coatings such as enteric coatings or they can be formulated so as to provide controlled release of the active ingredient such as sustained or prolonged release according to methods well known in the art.

15 Liquid dosage forms for oral administration include solutions, emulsions, suspensions, syrups and elixirs.

Pharmaceutical compositions for parenteral administration include sterile aqueous and nonaqueous injectable solutions, dispersions, suspensions or emulsions as well as
20 sterile powders to be reconstituted in sterile injectable solutions or dispersions prior to use. Depot injectable formulations are also contemplated as being within the scope of the present invention.

Other suitable administration forms include suppositories, sprays, ointments, creams,
25 gels, inhalants, dermal patches, implants, etc.

A typical oral dosage is in the range of from about 0.001 to about 100 mg/kg body weight per day, preferably from about 0.01 to about 50 mg/kg body weight per day, and more preferred from about 0.05 to about 10 mg/kg body weight per day
30 administered in one or more dosages such as 1 to 3 dosages. The exact dosage will depend upon the frequency and mode of administration, the sex, age, weight and general condition of the subject treated, the nature and severity of the condition treated and any concomitant diseases to be treated and other factors evident to those

skilled in the art.

The formulations may conveniently be presented in unit dosage form by methods known to those skilled in the art. A typical unit dosage form for oral administration
5 one or more times per day such as 1 to 3 times per day may contain from 0.01 to about 1000 mg, preferably from about 0.05 to about 500 mg, and more preferred from about 0.5 mg to about 200 mg.

For parenteral routes such as intravenous, intrathecal, intramuscular and similar
10 administration, typically doses are in the order of about half the dose employed for oral administration.

The compounds of this invention are generally utilized as the free substance or as a pharmaceutically acceptable salt thereof. One example is a base addition salt of a
15 compound having the utility of a free acid. When a compound of the formula (I) contains a free acid such salts are prepared in a conventional manner by treating a solution or suspension of a free acid of the formula (I) with a chemical equivalent of a pharmaceutically acceptable base. Representative examples are mentioned above.

For parenteral administration, solutions of the novel compounds of the formula (I) in
20 sterile aqueous solution, aqueous propylene glycol, aqueous vitamin E or sesame or peanut oil may be employed. Such aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. The aqueous solutions are particularly suitable for intravenous,
25 intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. The sterile aqueous media employed are all readily available by standard techniques known to those skilled in the art.

Suitable pharmaceutical carriers include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous
30 solution and various organic solvents. Examples of solid carriers are lactose, terra alba, sucrose, cyclodextrin, talc, gelatine, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, stearic acid and lower alkyl ethers of cellulose. Examples of liquid carriers are syrup, peanut oil, olive oil, phospho lipids, fatty acids, fatty acid amines, polyoxyethylene

and water. Similarly, the carrier or diluent may include any sustained release material known in the art, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or mixed with a wax. The pharmaceutical compositions formed by combining the novel compounds of the formula (I) and the pharmaceutical acceptable carriers are then readily administered in a variety of dosage forms suitable for the disclosed routes of administration. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form by methods known in the art of pharmacy.

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules or tablets, each containing a predetermined amount of the active ingredient, and which may include a suitable excipient. Furthermore, the orally available formulations may be in the form of a powder or granules, a solution or suspension in an aqueous or non-aqueous liquid, or an oil-in-water or water-in-oil liquid emulsion.

If a solid carrier is used for oral administration, the preparation may be a tablet, placed in a hard gelatine capsule in powder or pellet form or it can be in the form of a troche or lozenge.

The amount of solid carrier will vary widely but will usually be from about 25 mg to about 1 g.

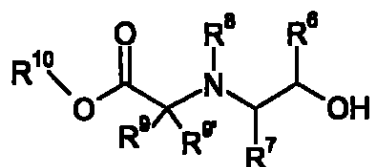
If a liquid carrier is used, the preparation may be in the form of a syrup, emulsion, soft gelatine capsule or sterile injectable liquid such as an aqueous or non-aqueous liquid suspension or solution.

Method of preparing the compounds of formula I

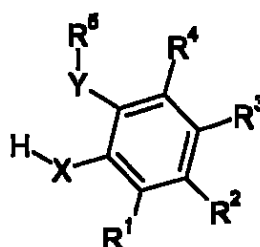
The compounds of the invention are prepared by the following general methods.

Coupling of alcohol of formula II with a phenol of formula III

32



(II)

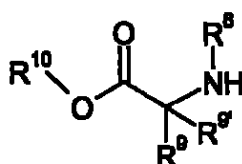


(III)

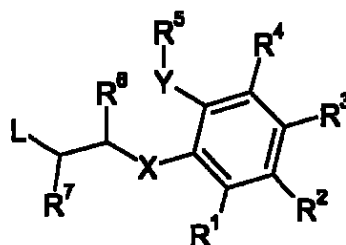
The substituents R^1 - R^{10} are as defined above, X is oxygen and Y is oxygen or sulfur.

The reaction is typically performed in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or diethyl ether containing a coupling agent such as a combination of a triaryl phosphine and diethylazodicarboxylate or 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidine at room temperature as described by Mitsunobu (Synthesis, 1981,1)

Alternatively compounds of the invention may be prepared by alkylation of amines of formula IV with alkylating agents of formula V.



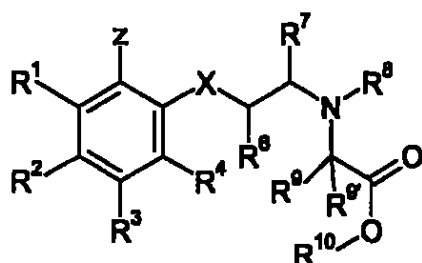
(IV)



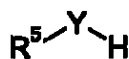
(V)

The substituents R^1 - R^{10} , X and Y are as defined above. L is a suitable leaving group such as halogen, mesylate or tosylate. The reaction is typically performed in a suitable solvent such as ethanol, N,N- dimethylformamide or acetonitrile containing an inorganic base such as potassium or cesium carbonate or an organic base such N-ethyl diisopropylamine at an elevated temperature of 40-80 °C.

Alternatively, compounds of the invention may be prepared by coupling intermediates of formula VI where Z is an iodide, R^1 - R^{10} are as described above and Y is sulfur.



(VI)

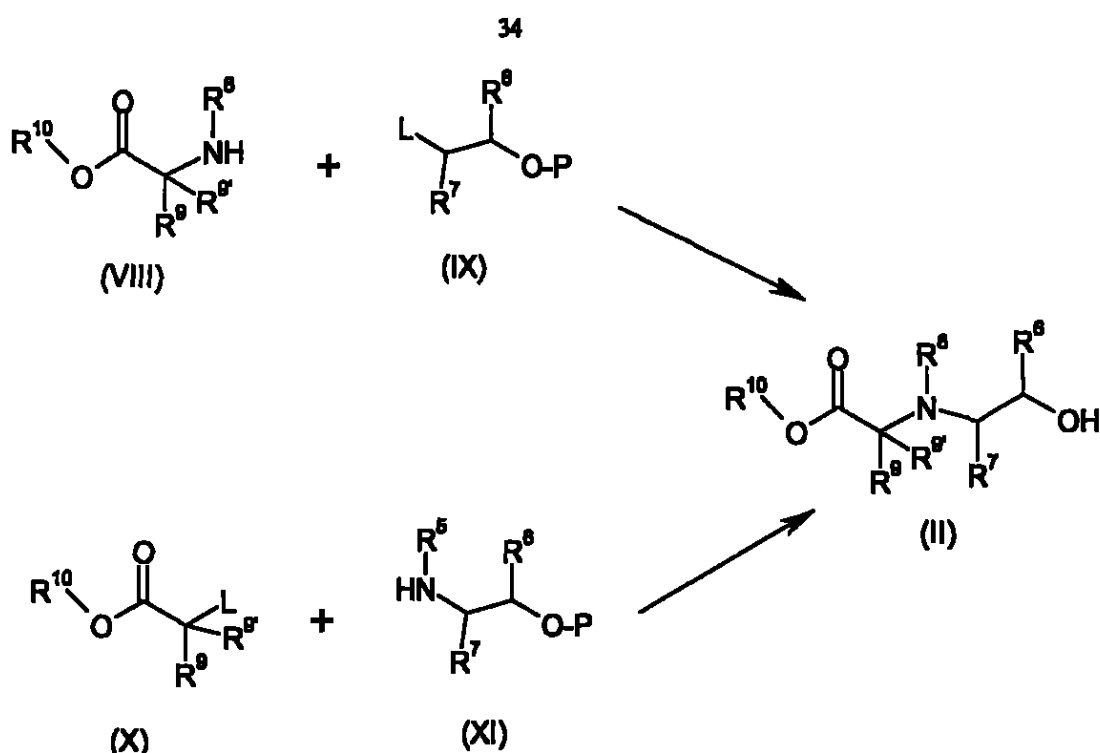


(VII)

The cross coupling reaction is typically performed as described by Schopfer (Tetrahedron, 2001, 57, 3069-3073) where an iodide of formula VI is coupled to a thiol of formula VII, R^5-S-H using palladium catalysis in toluene at elevated temperatures.

Compounds of formula I wherein R^{10} is hydrogen may be prepared by hydrolysis of the corresponding esters $COOR^{10}$ wherein R^{10} is an insoluble polymer or C_{1-6} -alkyl, aryl or aryl- C_{1-6} -alkyl. This may be performed under basic conditions, for example, using aqueous sodium hydroxide in an alcoholic solvent or under acidic conditions in the hydrolysis of a tertiary-butyl ester or cleavage from an insoluble polymer.

Compounds of formula II may be prepared as depicted in scheme 1.



Scheme 1

An amino acid derivative of formula VIII where R¹⁰, R⁹, R⁸ and R⁶ are as defined
 5 above may be alkylated with an alkylating reagent of formula IX. Alternatively an
 acetic acid derivative of formula X where R¹⁰, R⁹, R⁸ are as defined above and L is a
 halogen, mesylate or tosylate may be reacted with an amine of formula XI where R⁵,
 R⁶ and R⁷ are defined as above. The reaction is typically performed in a suitable
 solvent such as ethanol, N,N- dimethylformamide, DMSO or acetonitrile containing an
 10 inorganic base such as potassium or cesium carbonate or an organic base such N-ethyl
 diisopropylamine at an elevated temperature of 40-150 °C. P may be hydrogen or a
 suitable protecting group for an alcohol known to those skilled in the art. This could
 for example be tert-butyl dimethyl silyl or tetrahydropyranyl. The methods for the
 protection and deprotection of alcohols are described in the textbook *Protective*
 15 *Groups in Organic Synthesis*, T.W.Greene and p.G.M. Wuts, Wiley Interscience,
 (1991) ISBN 0571623016

Intermediates of formula III were prepared from 2-cyclohexanone as described by
 Samoshin et al. (*Tet. Lett.* 1994, 35, 7413-7414). Alternatively an appropriately
 20 substituted 2-halo-anisole may be metallated with an alkaline metal such as

magnesium (Gilman, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1935, 588) or lithium (Hader et al, *J. Organomet. Chem.* 1989, 364, 1-16) and reacted with bis aryl bisulfides.

Alternatively 2-halo-anisoles in the case of the halogen being iodide may be coupled using palladium/phosphine catalysis with a thiophenol as described in the general method of Schopfer (*Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073 to give intermediates, after demethylation of the anisole, of formula III.

Intermediates of formula IV are typically commercially available or their syntheses are well described in the literature.

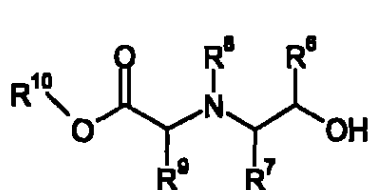
10

Compounds of formula V where X is O may be prepared by reacting intermediates of formula III with ethylene carbonate to give the O-hydroxyethyl derivative which can then be converted to compounds of formula V. Where L is Cl this could be using carbon tetrachloride and triphenylphosphine in dichloromethane. In the case of tosylate and mesylate this could be by the use of tosyl chloride or methane sulfonyl chloride respectively in a solvent such as dichloromethane or tetrahydrofuran. These methods are standard to those skilled in the art. Compounds of formula V where X is carbon may be prepared by the alkylation of suitably substituted 2-iodo-benzylhalides with diethyl malonate in the general procedure described by L.F. Fieser, B. Berliner, *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 536 to give 2-iodo-phenylpropionic acids. In the case of X is sulfur, coupling with an appropriate thiophenol using copper catalysis according to the method of Bartl et al, *Collection Czechoslovak Chem. Commun.* 1981, 46, 141 affords the 2-(arylsulfanyl)phenyl propionic acid which can be reduced using standard methods such as borane-tetrahydrofuran complex or lithium aluminium hydride to 2-(arylsulfanyl)phenyl propanol. Activation of the alcohol to nucleophilic displacement can be performed as described above.

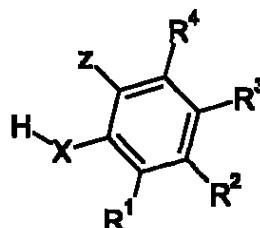
Compounds of formula VI may be prepared by the reaction of intermediates of formula II with intermediates of formula XII. The substituents R^1 - R^{10} are as defined above, X is oxygen, sulphur or $CR^{11}R^{12}$, wherein R^{11} and R^{12} are as defined above, and Z is an iodide. The reaction is typically performed in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or diethyl ether containing a coupling agent such as triphenyl

30

phosphine and diethylazodicarboxylate or 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidine at room temperature.



(II)



(XII)

5

Intermediates of formula XII where Z is an iodide are commercially available or can be easily obtained by demethylation of the corresponding 2-iodo-anisole using for example boron tribromide in toluene or similar methods well known to those skilled in the art. Alternatively treatment of the corresponding anisole with tert-butyl lithium and quenching with iodine as described by Iwao (*J. Org. Chem.* 1990, 55, 3622-3627) and subsequent demethylation will also provide intermediates of formula XII. A third approach is the conversion of the appropriate 2-methoxy aniline derivative to the iodide in a Sandmeyer reaction as described by Still (*J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753), followed by demethylation to give intermediates of formula XII. These methods are all well described in the literature.

Examples of formula I may also be prepared by modifications of formula I where R¹-R⁴ can be a bromide or iodide and R¹⁰ is as defined above but not hydrogen. In this approach the intermediates as described may be reacted with for example with a aryl or heteroaryl boronic acid or ester using Suzuki conditions to afford the appropriately substituted aryl or heteroaryl derivative.. Alternatively reaction with an amine using palladium catalysis allows access to examples where the bromide or iodide is replaced with the amine in examples of formula I.

25

Examples

General Methods

- Analytical LC-MS data were obtained on a PE Sciex API 150EX instrument equipped with IonSpray source and Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC system. Column: 30 X 4.6 mm Waters Symmetry C18 column with 3.5 μ m particle size; Solvent system: A = water/trifluoroacetic acid (100:0.05) and B = water/acetonitrile/trifluoroacetic acid (5:95:0.03); Method: Linear gradient elution with 90% A to 100% B in 4 min and with a flow rate of 2 mL/min. Purity was determined by integration of the UV (254 nm) and ELSD trace. The retention times (RT) are expressed in minutes.
- Preparative LC-MS-purification was performed on the same instrument. Column: 50 X 20 mm YMC ODS-A with 5 μ m particle size; Method: Linear gradient elution with 80% A to 100% B in 7 min and with a flow rate of 22.7 mL/min. Fraction collection was performed by split-flow MS detection.
- ¹H NMR spectra were recorded at 500.13 MHz on a Bruker Avance DRX500 instrument or at 250.13 MHz on a Bruker AC 250 instrument. Deuterated methylenechloride (99.8%D), chloroform (99.8%D) or dimethyl sulfoxide (99.8%D) were used as solvents. TMS was used as internal reference standard. Chemical shift values are expressed in ppm-values. The following abbreviations are used for multiplicity of NMR signals: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qui = quintet, h = heptet, dd = double doublet, dt = double triplet, dq = double quartet, tt = triplet of triplets, m = multiplet and b = broad singlet.
- For ion-exchange chromatography, the following material was used: SCX-columns (1 g) from Varian Mega Bond Elut®, Chrompack cat. No. 220776. Prior to use, the SCX-columns were pre-conditioned with 10% solution of acetic acid in methanol (3 mL). For de-complexation by irradiation, a ultraviolet light source (300 W) from Philipps was used.
- Polymerbound PPh₃ (0.93 mmol/g, 100-200 mesh) was purchased from Senn Chemicals.

Preparation of Intermediates of Formula XI**5 1-Cyclohexylamino-propan-2-ol**

Cyclohexanone (0.98 g, 10mmol) and 1-amino-propan-2-ol (0.75g, 10 mmol) were mixed and MeOH (20 mL), acetic acid (12 mg, 0.5 mmol), cyanoborohydride resin (7 g, 14 mmol, 2 mmol/g, prepared as described by A.R. Sande et al, *Tetrahedron Letters* 1984, 3501) were added. The reaction mixture was heated under reflux for 16 h. The resin was filtered off and the filtrate was evaporated *in vacuo*. The crude product was used without further purification.

2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-propylamine

tert-Butyl-chloro-dimethyl-silane (2.6 g 17 mmol) was dissolved in DCM (20 mL). 1-Amino-propan-2-ol (1.2 g, 16 mmol), triethylamine (2.2 mL, 16 mmol) and a catalytic amount of DMAP were added. The reaction mixture was stirred for 16 h. Water (10 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and the filtrate was evaporated *in vacuo*. The product was isolated as an oil. Yield: 2.4 g, 80%.

The following intermediates were prepared in an analogous fashion:

2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-methyl-ethylamine**1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-propylamine**

25 **1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2-methyl-propylamine**

1-(S)-2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-)-methyl-ethylamine**1-(R)-2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)- methyl-ethylamine****Preparation of Intermediates of Formula II**

30

(2-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-acetic acid tert-butyl ester

Bromo-acetic acid *tert*-butyl ester (0.39 g, 2 mmol) was dissolved in DMF (1 mL). A solution of piperidin-2-yl-methanol (0.25 g, 2.2 mmol) in DMF (1 mL) and diisopropylethylamine (0.38 mL, 2.2 mmol) was added. The reaction mixture was

stirred at 50°C for 16 h. The solvent was removed *in vacuo*. EtOAc (20 mL) and water (7 mL) was added. The two phases were separated. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc (20 mL). The combined EtOAc phases were dried over magnesium sulfate, filtered and the filtrate was evaporated *in vacuo*. The product was
 5 isolated as an oil. Yield: 0.37 g, 80%.

The following intermediates were prepared in an analogous fashion:

- [(2-Hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester*
- [Ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester*
- 10 *[(2-Hydroxy-ethyl)-isopropyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester*
- (4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-acetic acid tert-butyl ester*
- (3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-acetic acid tert-butyl ester*
- (R)-(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-acetic acid tert-butyl ester*
- 2-(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-propionic acid tert-butyl ester*
- 15 *(S)-(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-acetic acid tert-butyl ester*
- (S)-2-(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-propionic acid tert-butyl ester*
- [Cyclohexyl-(2-hydroxy-propyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester*

- [2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-propylamino]-acetic acid tert-butyl ester*
- 20 *2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-propylamine* (6.0 g, 31.6 mmol) was dissolved in DMF (60 mL). Diisopropylethylamine (5.5 mL, 31.6 mmol) and bromo-acetic acid *tert-butyl ester* (3.6 g, 18.6 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 16 h. The mixture was evaporated onto silica gel and purified by column chromatography using a gradient, starting eluting with ethyl acetate/heptane 20:80 up
 25 to ethyl acetate/heptane 80:20. The product was isolated as an oil. Yield: 4.0 g, 71%.

The following intermediates were prepared in an analogous fashion:

- [2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-methyl-ethylamino]-acetic acid tert-butyl ester*
- [1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-propylamino]-acetic acid tert-butyl ester*
- 30 *[1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2-methyl-propylamino]-acetic acid tert-butyl ester*
- (S)-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-methyl-ethylamino]-acetic acid*

(R)-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-methyl-ethylamino]-acetic acid tert-butyl ester

[Ethyl-(2-hydroxy-propyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

- 5 [2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-propylamino]-acetic acid tert-butyl ester (1.2 g, 4 mmol) and diisopropylethylamine (9.7 mL, 56 mmol) was dissolved in DMF (20 mL). Iodo-ethane (2.6 mL, 32 mmol) was added. The reaction was stirred at 50 °C for 16 h. The solvent was removed *in vacuo*. The crude product was dissolved in EtOAc (100 mL) and the solution was washed with water (20 mL). The organic phase was dried
- 10 over magnesium sulfate, filtered and the filtrate was evaporated *in vacuo*. The residue was dissolved in acetonitrile (30 mL) and Et₃N 3HF (1.3 mL, 8 mmol) was added. The reaction was stirred for 16 h. The solvent was removed *in vacuo*. The crude product was dissolved in EtOAc (100 mL) and washed with saturated sodium bicarbonate solution (25 mL) and saturated sodium chloride solution (25 mL). The
- 15 organic phase was dried over magnesium sulfate and the solution was slowly filtered through 5 g of silica gel. The filtrate was evaporated *in vacuo*. Yield: 0.17 g, 20%.

The following intermediates were prepared in an analogous fashion:

[Ethyl-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

- 20 *[Ethyl-(1-hydroxymethyl-propyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester*

[Ethyl-(1-hydroxymethyl-2-methyl-propyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

(S)-[Ethyl-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

(R)-[Ethyl-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

25 Preparation of Intermediates of Formula II

[(1-Hydroxymethyl-2-methyl-propyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

- {[1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2-methyl-propyl]-amino}-acetic acid tert-butyl ester (1.9 g, 6.1 mmol) and diisopropylethylamine (4.2 mL, 24 mmol) were
- 30 dissolved in DMF (15 mL). A solution of MeI (0.45 mL, 7.3 mmol) in DMF (100 mL) was slowly added over 15 min. The reaction was stirred for 2½ h. The solvent was removed *in vacuo*. The residue product was dissolved in EtOAc (100 mL) and the solution was washed with water (20 mL). The organic phase was dried over

magnesium sulfate, filtered and the filtrate was evaporated *in vacuo*. The residue was dissolved in acetonitrile (45 mL) and Et₃N 3HF (2 mL, 12.3 mmol) was added. The reaction was stirred for 16 h. The solvent was removed *in vacuo*. The crude product was dissolved in EtOAc (100 mL) and washed with saturated sodium bicarbonate solution (25 mL) and saturated sodium chloride solution (25 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and the solution was slowly filtered through 5 g of silica gel. The filtrate was evaporated *in vacuo*. Yield: 1.1 g, 78%.

The following intermediates were prepared in an analogous fashion:

10

[(2-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

[(1-Hydroxymethyl-propyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

(S)-[(2-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

(R)-[(2-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

15

[(2-Hydroxy-propyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

Preparation of Intermediates of Formula II using Intermediates of Formula VIII and Intermediates of Formula IX

20

(S)-(2-Hydroxy-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

L-Pyrrolidine-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester (0.41 g, 2.4 mmol) was dissolved in DMF (2 mL) containing diisopropylethylamine (1.25 mL, 7.2 mmol). A solution of 2-bromo-ethanol (0.34 mL, 4.8 mmol) in DMF (1 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 70°C for 16 h. The solvent was removed *in vacuo*. EtOAc (20 mL) and saturated sodium bicarbonate solution (10 mL) was added. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc (20 mL). The combined EtOAc phases were dried over magnesium sulfate, filtered and the filtrate was evaporated *in vacuo*. The product was isolated as an oil. Yield: 0.37 g, 72%.

30

The following intermediate was prepared in an analogous fashion:

(S)-1-(2-Hydroxy-propyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

Preparation of Intermediates of Formula III***2-(4-Chloro-phenoxy)-phenol***

The compound was synthesised as described by G.W. Yeager, D.N. Schissel,

5 *Synthesis* 1995, 28-30.

The following intermediates were prepared in an analogous fashion:

2-(3,4-Difluoro-phenoxy)-phenol***2-(3-Fluoro-phenoxy)-phenol***

10 ***2-(3-Chloro-phenoxy)-phenol***

2-(4-Methoxy-phenoxy)-phenol***3-Chloro-2-iodoanisole***

A solution of 3-chloroanisole (1.753 g, 12.3 mmol) in THF (60 mL) was cooled to
15 -95°C . A solution of *sec*-BuLi in cyclohexane (1.3M, 9.5 mL, 12.4 mmol) was added
dropwise keeping the internal temperature below -90°C . After 1h a solution of I_2
(3.15 g, 12.4 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise. The mixture was allowed to
reach room temperature overnight. Diethylether (100 mL) was added. The organic
layer was washed with 1M aqueous Na_2SO_3 , H_2O , brine and dried over Na_2SO_4 . The
20 crude product was adsorbed onto silica gel. After purification by flash
chromatography using silica gel, eluting with heptanes/EtOAc, 98:2, the product was
obtained as colorless crystals Yield : 2.19g, 66%.

4-Bromo-2-iodo-anisole

25 4-Bromo-anisole (4.417 g, 23.6 mmol) was dissolved in acetonitrile (200 mL) and
placed under an argon atmosphere in the absence of light. Iodobenzene diacetate (9.18
g, 28.5 mmol) was added followed by iodine (3.6 g, 14.2 mmol). The mixture was
stirred for 16 hours at ambient temperature. The mixture was then poured into 1M
 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (200 mL) and stirred until the solution was colourless. The solution was then
30 extracted with diethyl ether (3 x 100 mL). The combined organic extracts were then
washed with brine, dried with Na_2SO_4 , filtered and evaporated to dryness. The crude
product was filtered through a silica gel plug eluting with heptane/ ethyl acetate (3:1)

(200 mL). The filtrate was concentrated and the residue was distilled using a Kugelrohr apparatus collecting the compound at 75 °C, 0.01 mbar.

Yield 4.092g, 55%.

5

5-Bromo-2-iodo-anisole

4-Bromo-2-methoxy-aniline (20 g, 99 mmol) was dissolved in water (695 mL) and concentrated sulphuric acid (113 mL). The solution was cooled to 0 °C and sodium nitrite (7.5 g, 109 mmol) dissolved in water (32 mL) was added and stirred for 1 hour
10 at 5-10 °C. Potassium iodide (21.4g, 129 mmol) dissolved in water (100 mL) was added slowly whilst the mixture was vigorously stirred. After addition, the mixture was allowed to warm to room temperature. Ethyl acetate was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 X). The combined organic phases were then washed with 1M NaOH, 1M Na₂S₂O₃, 1M HCl,
15 1M saturated NaHCO₃ and brine. The separated organic phase was dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The product was purified by flash chromatography using silica gel and eluting with heptane/ethyl acetate 1:1. The product was identified from relevant fractions which were combined and concentrated *in vacuo*.

20 Yield: 24.12g, 78%

3-Chloro-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenol

A dry round bottomed flask was charged with NaO^tBu (398 mg, 4.14 mmol), CuI (62
25 mg, 0.33 mmol), neocuproin (66 mg, 0.30 mmol), 3-fluoro-thiophenol (394 mg, 3.07 mmol) and 3-chloro-2-iodoanisole (698 mg, 2.60 mmol). The flask was evacuated and backfilled with Ar three times. Dry toluene (10 mL) was added and the mixture stirred at 105 °C overnight. The mixture was diluted with toluene (40 mL) and filtered through a pad of silica gel and evaporated to dryness to give a quantitative yield of
30 crude *1-Chloro-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-3-methoxy-benzene*. The material was dissolved in toluene (20 mL) and cooled to 0 °C. Neat BBr₃ (0.38 mL, 4.02 mmol) was added dropwise and the mixture was allowed to reach room temperature overnight. The mixture was quenched by the addition of H₂O / ice (80 mL) and

diethyl ether (100 mL). The organic layer was washed with brine. After drying over Na_2SO_4 the crude product was adsorbed onto silica gel. After flash chromatography using silica gel, eluting with heptanes/EtOAc, 96:4 the title compound was obtained as a yellow oil Yield: 642 mg, 97% over two steps.

5

4-Chloro-1-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-2-methoxybenzene

A dry round bottomed flask was charged with KO^tBu (1.903 g, 17.0 mmol), 5-chloro-2-iodoanisole (4.054 g, 15.1 mmol), Pd_2dba_3 (144 mg, 0.16 mmol), DPEPhos (176 mg, 0.33 mmol) and 3-fluoro-thiophenol (1.903 g, 17.0 mmol). The flask was
10 evacuated and backfilled with Ar three times. Dry toluene (80 mL) was added and the mixture stirred at 95 °C for 2 h. The mixture was filtered through a pad of silica gel followed by adsorption onto silica gel. After purification by flash chromatography using silica gel, eluting with heptanes/EtOAc, 97:3, the title compound was obtained as a yellow oil (3.41 g, 85%).

15

and the following compounds was prepared in an analogous fashion:

4-Bromo-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-1-methoxy-benzene

5-Bromo-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-1-methoxy-benzene

4-Phenyl-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-1-methoxy-benzene

20 *4-Cyano-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-1-methoxy-benzene*

5-Chloro-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenol

A solution of 4-chloro-1-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-2-methoxybenzene (3.12 g, 11.6 mmol) in dry toluene (60 mL) was cooled to 0 °C. Neat BBr_3 (1.50 mL, 15.9 mmol)
25 was added dropwise and the mixture was allowed to reach room temperature overnight. The mixture was quenched by the addition of H_2O / ice (50 mL) and diethyl ether (50 mL). The aqueous layer was extracted with diethylether (2x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and adsorbed onto silica gel. After flash chromatography using silica gel, eluting with
30 heptanes/EtOAc, 95:5, the title compound was obtained as a light yellow oil (2.26 g, 77%).

The following phenols were prepared in an analogous fashion:

2-Chloro-6-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenol

4-Chloro-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenol

4-Bromo-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenol

5-Bromo-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenol

5 *4-Phenyl-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenol*

4-Cyano-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenol

Preparation of Intermediates V for Example 2

2-(2-Iodo-benzyl)-malonic acid diethyl ester

10 Sodium (0.19 g, 8.2 mmol) was dissolved in absolute ethanol (12 mL). The solution was cooled on an ice bath. Malonic acid diethyl ester (1.3 g, 8.1 mmol) was added. A solution of 1-chloromethyl-2-iodo-benzene (2.0 g, 7.9 mmol) in absolute ethanol (6 mL) cooled on an ice bath was added to the malonic acid diethyl ester solution. The solution, which deposited sodium chloride, was let stand at 0 °C for 4 h and at room
15 temperature overnight. The solution was neutralised with HCl (4N). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in dichloromethane (25 mL). Water (15 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was reextracted with dichloromethane (10 mL). The combined organic fractions were dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. Yield: 2.86 g, 92%.

20

3-(2-Iodo-phenyl)-propionic acid

Concentrated HCl (2.3 mL) and water (0.3 mL) was added to 2-(2-iodo-benzyl)-malonic acid diethyl ester (1.4 g, 3.6 mmol) and the mixture was refluxed overnight. Starting material could still be seen on TLC. More concentrated HCl (2 mL) was
25 added and the mixture was refluxed overnight. Water (20 mL) and ether (50 mL) was added to the mixture. The two phases was separated. The organic phase was extracted with an ammonium hydroxide solution (5N, 30 mL). The basic water phase was added slowly to ice-cold conc. HCl. The white precipitate was filtered and washed with ice-cold water and the solvent was removed *in vacuo*. Yield: 0.32 g, 32%.

30

3-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-propionic acid

3-(2-Iodo-phenyl)-propionic acid (0.3 g, 1.1 mmol) was dissolved in water (2.8 mL). 3-Fluoro-benzenethiol (0.13 g, 0.99 mmol), KOH (0.15 g, 2.6 mmol) and Cu (13 mg,

0.2 mmol) was added. The mixture was refluxed overnight. The hot solution was filtered and the filtrate was made acidic with concentrated HCl. The mixture was extracted with dichloromethane (2 x 25 mL). The combined organic phases were washed with water (15 mL), dried (MgSO₄), filtered and evaporated. Yield: 0.26 g, 96 %.

3-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-propan-1-ol

LiAlH₄ (46 mg, 1.22 mmol) was suspended in ether (1.7 mL). A solution of 3-[2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-propionic acid (2.6 g, 0.94 mmol) in ether (1.7 mL) was added slowly. The reaction was stirred for 4 h at room temperature. Excess LiAlH₄ was hydrolysed with water. The mixture was made acidic using HCl (4N). Ether (20 mL) was added. The two phases were separated and the organic phase was washed with NaOH (2N) and then with water. The organic phase was dried (MgSO₄), filtered and evaporated. Yield: 0.14 g, 55%.

1-(3-Iodo-propyl)-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-benzene

Polymerbound PPh₃ (0.49 g, 0.46 mmol) was suspended in dichloromethane (4.5 mL). Imidazole (0.03 g, 0.46 mmol) and I₂ (0.12 g, 0.46 mmol) was added and the mixture was stirred for 5 minutes. A solution of 3-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-propan-1-ol (0.096 g, 0.37 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) was added and the mixture was stirred for 4 h at room temperature. The resin was filtered off and washed with dichloromethane (2 mL). The filtrate was washed with Na₂S₂O₃ (2X 2 mL) and water (2 mL). The organic phase was dried (MgSO₄), filtered and evaporated. Yield: 0.096 g, 71%.

2-[3-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-biphenyl-4-yloxy]-ethanol

3-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-biphenyl-4-ol (2.65 g, 8.94 mmol) and potassium carbonate (2.113 g, 15.3 mmol) was dissolved in DMF (30 mL). Ethylene carbonate (1.601 g, 18.2 mmol) was added and the reaction was heated at 100 °C for 150 minutes. The solution was allowed to cool before the solution was carefully poured into 2M HCl (50 mL). The product was extracted with diethyl ether (50 mL). The separated organic phase was washed with water (4 X 50 mL), 4% aq. MgSO₄, brine

and then the separated organic phase was dried (MgSO_4). The title product was isolated after concentration in vacuo. Yield: 2.96g, 97%

5

Preparation of Intermediate of Formula VI for Example 4

(S)-1-[2-(5-Chloro-2-iodo-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

10

5-Chloro-2-iodophenol (801 mg, 3.15 mmol) and PPh_3 (1.15 g, 4.41 mmol) were dissolved in THF (25 mL). DIAD (0.91 mL, 4.62 mmol) was added dropwise and the solution was stirred for 20 min. A solution of 1-(2-hydroxy-ethyl)-pyrrolidine-2-(S)-carboxylic acid *tert* butyl ester (816 mg, 3.79 mmol) in THF (4 mL) was added via

15 canulation. The mixture was stirred for 40 min at 0 °C then for 1.5 h at room temperature and finally for 3 h at 50 °C. The mixture was diluted with heptanes (100 mL), washed with water (4x 25 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated onto silica gel. After flash chromatography using silica gel, eluting with heptanes/EtOAc, 9:1, the title compound was obtained as a colorless oil (1.023 g, 72%).

20

And the following intermediate was prepared in an analogous fashion:

(S)-1-[2-(3-Iodo-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

25

Preparation of Intermediates of Formula XII

3-Iodo-biphenyl-4-ol

30

Biphenyl-4-ol (5.26 g, 30.9 mmol), sodium iodide (4.635 g, 30.9 mmol), sodium hydroxide (1.276 g, 31.9 mmol) was dissolved in methanol (85 mL) and cooled to 0°C. To the solution was added 12% (w/v) sodium hypochlorite (20 mL) dropwise maintaining the temperature below 4 °C. The solution was stirred at this temperature for 1 hour and then 2M sodium thiosulfite (50 mL) was added and the pH of the

35 solution was adjusted to >pH 7 with 1M HCl. The mixture was filtered and the filtrate was washed with water. The solid was dried in a vacuum oven and then the title

product was obtained as crystals after recrystallisation from heptane. Yield 7.08g, 77%.

5 **Preparation of Intermediates of Formula I used in preparation of examples 5-5f, 6 and 6b**

(S)-1-(2-[4-Bromo-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

10 4-Bromo-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenol (2.898 g, 9.69 mmol) and triphenylphosphine (3.558 g, 13.6 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (70 mL) and cooled to 0°C under an inert atmosphere. To the solution was added DEAD (2.81 mL, 14.27 mmol) dropwise. After 25 minutes was added 1-(2-hydroxy-ethyl)-pyrrolidine-2-(S)-carboxylic acid *tert* butyl ester (2.504 g, 1.163 mmol) in THF (15
15 mL) via cannulation. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Heptane (350 mL) and THF (100 mL) was added. The organic phase was then washed with water (4 x 50 mL) and then brine, dried (Na₂SO₄), filtered and the filtrate concentrated in the presence of silica gel. The crude products absorbed onto silica gel and eluted with a gradient of heptane-heptane ethyl acetate (85:15). The product was
20 isolated after concentration of relevant fractions.

Yield: 3.342 g, 69%

And the following intermediate was prepared in an analogous fashion:

25

(S)-1-(2-[5-Bromo-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

Preparation of compounds of the invention

30

Example 1

1aa (S)-1-{2-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid

A solution of L-1-(2-Hydroxy-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester (0.068 mmol) in THF (0.5 mL) was added to polymerbound PPh₃ (75 mg, 0.07mmol).

- 5 A solution of 2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenol (0.04 mmol) in THF (0.5 mL) and a solution of DEAD (0.068 mmol) in THF (0.5 mL) added. The reaction was stirred at room temperature for 16 h. The resin was filtered off and washed with methanol (2 x 1 mL) and THF (1 mL). The solvents were removed by evaporation in vacuo. HCl in acetic acid (1 M, 1.5 mL) was added and the mixture was stirred for 16 h. The solvent
10 was removed in vacuo. The crude product was purified by preparative LC-MS. LC/MS (m/z) 362.2 (MH⁺); RT = 1.97; purity (UV, ELSD): 93%, 100%; yield: 7.5 mg.

The following compounds were prepared in an analogous fashion:

- 15 **1ab (S)-1-{2-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid**

from (S)-1-(2-Hydroxy-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

- LC/MS (m/z) 400.1 (MH⁺); RT = 2.45; purity (UV, ELSD): 96%, 100%; yield: 6.2
20 mg.

1ac (S)-1-{2-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid

from (S)-1-(2-Hydroxy-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

- 25 LC/MS (m/z) 412.0 (MH⁺); RT = 2.21; purity (UV, ELSD): 99%, 100%; yield: 5.5 mg.

- 30 **1ad (S)-1-{2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid**

from (S)-1-(2-Hydroxy-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 362.2 (MH⁺); RT = 1.98; purity (UV, ELSD): 95%, 100%; yield: 4.8 mg.

1ae (S)-{2-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid

from (S)-1-(2-Hydroxy-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

- 5 LC/MS (m/z) 378.1 (MH⁺); RT = 2.12; purity (UV, ELSD): 93%, 100%; yield: 5.1mg.

1af (S)-1-[2-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid

- 10 **from (S)-1-(2-Hydroxy-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester**

LC/MS (m/z) 378.1 (MH⁺); RT = 2.10; purity (UV, ELSD): 98%, 100%; yield: 3.3mg.

1ag (S)-1-[2-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid

- 15

from (S)-1-(2-Hydroxy-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester LC/MS (m/z) 412.0 (MH⁺); RT = 2.28; purity (UV, ELSD): 99%, 100%; yield: 5.2mg.

1ah (S)-1-[2-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid

- 20

from (S)-1-(2-Hydroxy-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 396.1 (MH⁺); RT = 2.15; purity (UV, ELSD): 98%, 100%; yield: 4.5mg.

- 25

1ai (S)-1-[2-[2-(3-Chloro-phenoxy)-phenoxy]-ethyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid

from (S)-1-(2-Hydroxy-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 362.1 (MH⁺); RT = 2.02; purity (UV, ELSD): 96%, 100%; yield: 12.1mg.

- 30

1aj (S)-1-[2-[2-(4-Chloro-phenoxy)-phenoxy]-ethyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid

from (S)-1-(2-Hydroxy-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 362.2 (MH⁺); RT = 2.12; purity (UV, ELSD): 95%, 99%; yield: 12.7mg.

1ak (S)-1-{2-[2-(4-Methoxy-phenoxy)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid
 5 *from (S)-1-(2-Hydroxy-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester*
 LC/MS (m/z) 358.0 (MH⁺); RT = 1.83; purity (UV, ELSD): 100%, 99%; yield: 13.8mg.

1al (S)-1-{2-[2-(3,4-Difluoro-phenoxy)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid
 10 *from (S)-1-(2-Hydroxy-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester*
 LC/MS (m/z) 364.2 (MH⁺); RT = 1.95; purity (UV, ELSD): 100%, 99%; yield: 13.8mg.

1am 1-{2(R/S)-[2-(4-Chloro-phenoxy)-phenoxy]-propyl}-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid
 15 *from (S)-1-(2(R/S)-Hydroxy-propyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester*
 LC/MS (m/z) 376.1 (MH⁺); RT = 2.12; purity (UV, ELSD): 99%, 99%; yield: 4.1mg.

1an 1-{2(R/S)-[2-(3,4-Difluoro-phenoxy)-phenoxy]-propyl}-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid
 20 *from L-1-(2(R/S)-Hydroxy-propyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester*
 LC/MS (m/z) 378.1 (MH⁺); RT = 2.07; purity (UV, ELSD): 96%, 99%; yield: 3.4mg.

1ao (S)-1-{2-[2-(3-Fluoro-phenoxy)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid
 25 *from (S)-1-(2-Hydroxy-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester*
 LC/MS (m/z) 346.2 (MH⁺); RT = 1.99; purity (ELSD): 95%; yield: 3.44mg.

1ap 1-{2(R/S)-[2-(3-Fluoro-phenoxy)-phenoxy]-propyl}-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid
 30 *from L-1-(2(R/S)-Hydroxy-propyl)-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid tert-butyl ester*
 LC/MS (m/z) 360.3 (MH⁺); RT = 2.02; purity (UV, ELSD): 70%, 98%; yield: 7.2mg.

1aq 1-{2(R/S)-[2-(3-Fluoro-phenylsulfonyl)-phenoxy]-propyl}-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid

from 1-(2(R/S)-Hydroxy-propyl)-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 376.1 (MH⁺); RT = 2.10; purity (UV, ELSD): 99%, 98%; yield: 4.3mg.

5

1ar 1-{2(R/S)-[2-(3-Chloro-phenylsulfonyl)-phenoxy]-propyl}-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid

from 1-(2(R/S)-Hydroxy-propyl)-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 392.2 (MH⁺); RT = 2.23; purity (UV, ELSD): 94%, 88.9%; yield:

10 2.1mg.

1as ({2-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl)-phenoxy]-ethyl}-N-ethyl-amino)-acetic acid

from [Ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 388.2 (MH⁺); RT = 2.53; purity (UV, ELSD): 94%, 95%; yield: 5.6mg

15

1at 2-{3-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic acid

from 2-(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-propionic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 400.0 (MH⁺); RT = 2.40; purity (UV, ELSD): 94%, 100%; yield: 4.2mg

20 **1au** ({2-[2-(3-Chloro-phenylsulfonyl)-phenoxy]-ethyl}-N-methyl-amino)-acetic acid

from [(2-Hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 351.9 (MH⁺); RT = 2.02; purity (UV, ELSD): 98%, 100%; yield: 9.9mg

1av ({2-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfonyl)-phenoxy]-ethyl}-N-methyl-amino)-acetic acid

25

from [(2-Hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 370.0 (MH⁺); RT = 2.07; purity (UV, ELSD): 93%, 100%; yield: 6.7mg

1aw {2-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl)-phenoxy-methyl]-piperidin-1-yl}-acetic acid

30 from (2-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 414.4 (MH⁺); RT 2.52; purity (UV, ELSD): 100%, 100%; yield:

2.6mg

1ax ({2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-methyl-amino)-acetic acid
from [(2-Hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 336.2 (MH⁺); RT = 1.96; purity (UV, ELSD): 96%, 95%; yield: 1.8mg

5 *1ay* {4-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-piperidin-1-yl}-acetic acid
from (4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 400.0 (MH⁺); RT = 2.48; purity (UV, ELSD): 89%, 100%; yield: 5.5mg

1az (N-2-propyl-{2-[2-(4-trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-amino)-
10 acetic acid

from [(2-Hydroxy-ethyl)-isopropyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 414.2 (MH⁺); RT = 2.26; purity (UV, ELSD): 95%, 100%; yield: 2.4mg

1ba ({2-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-ethyl-amino)-acetic acid
15 from [Ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 400.1 (MH⁺); RT = 2.27; purity (UV, ELSD): 99%, 100%; yield: 8.3mg

1bb (N-Ethyl-{2-[2-(4-methylsulfanyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-amino)-acetic
acid

20 from [Ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 378.3 (MH⁺); RT = 2.13; purity (UV, ELSD): 99%, 100%; yield: 8.5mg

1bc 2-{3-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic acid
from 2-(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-propionic acid tert-butyl ester

25 LC/MS (m/z) 412.0 (MH⁺); RT = 2.25; purity (UV, ELSD): 100%, 100%; yield:
7.5mg

1bd (S)-{3-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-acetic acid
from (R)-(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-acetic acid tert-butyl ester

30 LC/MS (m/z) 386.0 (MH⁺); RT = 2.42; purity (UV, ELSD): 90%, 95%; yield: 2.2mg

1be ({2-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-ethyl-amino)-acetic
acid

from [Ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 384.2 (MH⁺); RT = 2.15; purity (UV, ELSD): 97%, 100%; yield: 8.2mg

1bf (N-2-propyl-{2-[2-(4-methylsulfonyl-phenylsulfonyl)-phenoxy]-ethyl}-amino)-
5 acetic acid

from [(2-Hydroxy-ethyl)-isopropyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 392.2 (MH⁺); RT = 2.17; purity (UV, ELSD): 97%, 99%; yield: 9.9mg

1bg {3-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-acetic acid

10 from (3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 386.0 (MH⁺); RT = 2.38; purity (UV, ELSD): 96%, 100%; yield: 3.1mg

1bh ({2-[2-(3-Chloro-phenylsulfonyl)-phenoxy]-ethyl}-N-ethyl-amino)-acetic acid

from [Ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

15 LC/MS (m/z) 366.2 (MH⁺); RT = 2.10; purity (UV, ELSD): 100%, 100%; yield:
11.5mg

1bi ({2-[2-(4-Chloro-phenylsulfonyl)-phenoxy]-ethyl}-N-methyl-amino)-acetic acid

from [(2-Hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

20 LC/MS (m/z) 352.2 (MH⁺); RT = 2.12; purity (UV, ELSD): 78%, 97%; yield: 2.2mg

1bj {4-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfonyl)-phenoxy]-piperidin-1-yl}-acetic acid

from (4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 412.1 (MH⁺); RT = 2.32; purity (UV, ELSD): 99%, 100%; yield: 5.9mg

25

1bk 2-{3-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfonyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic
acid

from 2-(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-propionic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 412.1 (MH⁺); RT = 2.17; purity (UV, ELSD): 99%, 100%; yield: 6.1mg

30

1bl ({2-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfonyl)-phenoxy]-ethyl}-N-2-propyl-amino)-acetic
acid

from [(2-Hydroxy-ethyl)-isopropyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 402.2 (MH⁺); RT = 2.57; purity (UV, ELSD): 90%, 98%; yield: 8.3mg

1bm ({2-[2-(4-*tert*-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-*N*-methyl-amino)-acetic acid

5 from [(2-Hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-acetic acid *tert*-butyl ester

LC/MS (m/z) 373.8 (MH⁺); RT = 2.34; purity (UV, ELSD): 91%, 100%; yield: 8.9mg

1bn {2-[2-(4-Methylsulfanyl-phenylsulfanyl)-phenoxy-methyl]-piperidin-1-yl}-acetic acid

10 from (2-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-acetic acid *tert*-butyl ester

LC/MS (m/z) 404.2 (MH⁺); RT = 2.21; purity (UV, ELSD): 98%, 100%; yield: 2.6mg

1bo ({2-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-*N*-methyl-amino)-acetic acid

15 from [(2-Hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-acetic acid *tert*-butyl ester

LC/MS (m/z) 385.8 (MH⁺); RT = 2.19; purity (UV, ELSD): 95%, 100%; yield: 8.1mg

1bp (*N*-Methyl-{2-[2-(4-trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-amino)-acetic acid

20 from [(2-Hydroxy-ethyl)-methyl-amino]-acetic acid *tert*-butyl ester

LC/MS (m/z) 386.0 (MH⁺); RT = 2.13; purity (UV, ELSD): 95%, 100%; yield: 5.3mg

1bq -2-{3(R)-[2-(4-*tert*-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic acid

25 from (*S*)-2-(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-propionic acid *tert*-butyl ester

LC/MS (m/z) 400.1 (MH⁺); RT = 2.44; purity (UV, ELSD): 97%, 100%; yield: 9.2mg

1br 2-{3(R)-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic acid

30 from (*S*)-2-(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-propionic acid *tert*-butyl ester

LC/MS (m/z) 412.1 (MH⁺); RT = 2.26; purity (UV, ELSD): 100%, 98%; yield: 9.4mg

1bs 2-[3(R)-(2-(4-methylphenyl)-sulfanyl-phenoxy)-pyrrolidin-1-yl]-propionic acid

from (S)-2-(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-propionic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 358.2 (MH⁺); RT = 2.06; purity (UV, ELSD): 98%, 98%; yield: 8.1mg

- 5 *1bt 3(R)-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl]-acetic acid from (S)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl]-acetic acid tert-butyl ester*

LC/MS (m/z) 386.2 (MH⁺); RT = 2.38; purity (UV, ELSD): 94%, 99%; yield: 3.0mg

1bu 2-[3(R)-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl]-

- 10 *propionic acid*

from (S)-2-(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-propionic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 412.2 (MH⁺); RT = 2.20; purity (UV, ELSD): 98%, 100%; yield: 9.5mg

1bv 2-[3(R)-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl]-propionic acid

- 15 *from (S)-2-(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-propionic acid tert-butyl ester*

LC/MS (m/z) 378.1 (MH⁺); RT = 2.13; purity (UV, ELSD): 91%, 100%; yield: 6.3mg

1bw ((1-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy-methyl]-propyl)-N-ethyl-amino)-acetic acid

- 20 *from [Ethyl-(1-hydroxymethyl-propyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester*

LC/MS (m/z) 394.2 (MH⁺); RT = 2.29; purity (UV, ELSD): 97%, 99%; yield: 4.8mg

1bx ((1-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-butan-2-yl)-N-ethyl-amino)-acetic acid

- 25 *from [Ethyl-(1-hydroxymethyl-propyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester*

LC/MS (m/z) 428.1 (MH⁺); RT = 2.46; purity (UV, ELSD): 94%, 100%; yield: 4.6mg

1by ((1-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-butan-3-methyl-2-yl)-N-ethyl-amino)-acetic acid

- 30 *from [Ethyl-(1-hydroxymethyl-2-methyl-propyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester*

LC/MS (m/z) 442.2 (MH⁺); RT = 2.56; purity (UV, ELSD): 96%, 100%; yield: 1.0mg

1bz ({1-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-butan-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid

from [Ethyl-(1-hydroxymethyl-propyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 412.1 (MH⁺); RT = 2.32; purity (UV, ELSD): 99%, 100%; yield: 4.7mg

5

1ca ({1-[1-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid

from [Ethyl-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 380.1 (MH⁺); RT = 2.18; purity (UV, ELSD): 99%, 100%; yield: 4.8mg

10

1cb ({1-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-butan-4-methyl-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid

from [Ethyl-(1-hydroxymethyl-2-methyl-propyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 426.2 (MH⁺); RT = 2.42; purity (UV, ELSD): 90%, 100%; yield: 0.9mg

15

1cc ({1-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]propan-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid

from [Ethyl-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 398.2 (MH⁺); RT = 2.12; purity (UV, ELSD): 96%, 100%; yield: 3.1mg

20

1cd (S)-({1-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl}-N-methyl-amino)-acetic acid

from (S)-[(2-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 366.2 (MH⁺); RT = 2.08; purity (UV, ELSD): 98%, 97%; yield: 4.4mg

25

1ce (S)-({1-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid

from (S)-[Ethyl-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 380.2 (MH⁺); RT = 2.18; purity (UV, ELSD): 72%, 100%; yield: 1.3mg

30

1cf ({1-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid

from [Ethyl-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 416.2 (MH⁺); RT = 2.34; purity (UV, ELSD): 100%, 100%; yield: 4.9mg

1cg ({1-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid

from [Ethyl-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 380.3 (MH⁺); RT = 2.19; purity (UV, ELSD): 94%, 100%; yield: 3.9mg

1ch ({1-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy-methyl]-propyl}-N-methyl-amino)-acetic acid

from [(1-Hydroxymethyl-propyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 380.2 (MH⁺); RT = 2.21; purity (UV, ELSD): 98%, 100%; yield: 3.6mg

1cl ({1-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy-methyl]-propyl}-N-ethyl-amino)-acetic acid

from [Ethyl-(1-hydroxymethyl-propyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 394.3 (MH⁺); RT = 2.33; purity (UV, ELSD): 96%, 100%; yield: 4.5mg

1cj (N-Ethyl-{1-[2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy-methyl]-propyl}-amino)-acetic acid

from [Ethyl-(1-hydroxymethyl-propyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 378.3 (MH⁺); RT = 2.16; purity (UV, ELSD): 99%, 100%; yield: 5.7mg

1ck (R)-({2-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-1-methyl-ethyl}-N-ethyl-amino)-acetic acid

from (R)-[Ethyl-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 416.0 (MH⁺); RT = 2.35; purity (UV, ELSD): 92%, 100%; yield: 1.5mg

1cl (S)-{2-[2-(4-Chloro-phenoxy)-phenoxy]-propyl-N-methyl-amino}-acetic acid

from (S)-[(2-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 350.1 (MH⁺); RT = 2.00; purity (UV, ELSD): 96%, 97%; yield: 2.6mg

1cm (R)-(2{2-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-}propyl-N-methyl-amino)-acetic acid

from (R)-[(2-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 366.1 (MH⁺); RT = 2.10; purity (UV, ELSD): 98%, 98%; yield: 6.1mg

5

1cn ({2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propyl}-N-methyl-amino)-acetic acid

from [(2-Hydroxy-propyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 350.1 (MH⁺); RT = 1.97; purity (UV, ELSD): 81%, 99%; yield: 2.2mg

10 *1co ({2-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-1yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid*

from [Ethyl-(2-hydroxy-propyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 380.3 (MH⁺); RT = 2.19; purity (UV, ELSD): 97%, 98%; yield: 2.9mg

15 *1cp ({1-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-3-methyl-butan-2-yl}-N-methyl-amino)-acetic acid*

from [(1-Hydroxymethyl-2-methyl-propyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 394.2 (MH⁺); RT = 2.31; purity (UV, ELSD): 93%, 100%; yield: 2.3mg

20 *1cq ({3-methyl-1-[2-(4-trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-butan-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid*

from [Ethyl-(1-hydroxymethyl-2-methyl-propyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 442.3 (MH⁺); RT = 2.46; purity (UV, ELSD): 98%, 100%; yield: 1.7mg

25 *1cr ({1-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-butan-2-yl}-N-methyl-amino)-acetic acid*

from [(1-Hydroxymethyl-propyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 398.1 (MH⁺); RT = 2.24; purity (UV, ELSD): 96%, 98%; yield: 8.1mg

30 *1cs (S)-(1{2-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl}N-methyl-amino)-acetic acid*

from (S)-[(2-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 384.1 (MH⁺); RT = 2.16; purity (UV, ELSD): 97%, 100%; yield: 3.7mg

1ct (S)-(2-{2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propyl}-N-methyl-amino)-acetic acid

from (S)-[(2-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 350.1 (MH⁺); RT = 1.97; purity (UV, ELSD): 91%, 97%; yield: 5.5mg

5

1cu ({1-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-3-methyl-butan-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid

from [Ethyl-(1-hydroxymethyl-2-methyl-propyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 430.2 (MH⁺); RT = 2.73; purity (UV, ELSD): 83%, 100%; yield: 1.0mg

10

1cv (S)-({1-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl}-N-methyl-amino)-acetic acid

from (S)-[(2-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 400.0 (MH⁺); RT = 2.27; purity (UV, ELSD): 100%, 98%; yield: 3.5mg

15

1cw ({1-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-3-methyl-butan-2-yl}-N-methyl-amino)-acetic acid

from [(1-Hydroxymethyl-2-methyl-propyl)-methyl-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 412.0 (MH⁺); RT = 2.35; purity (UV, ELSD): 87%, 97%; yield: 3.0mg

20

1cx ({1-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-3-methyl-propan-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid

from [Ethyl-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 402.2 (MH⁺); RT = 2.53; purity (UV, ELSD): 90%, 99%; yield: 3.4mg

25

1cy ({2-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-1-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid

from [Ethyl-(2-hydroxy-propyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 398.1 (MH⁺); RT = 2.24; purity (UV, ELSD): 86%, 96%; yield: 2.3mg

30

1cz ({2-[2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-1-yl}-N-Cyclohexyl-amino)-acetic acid

from [Cyclohexyl-(2-hydroxy-propyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester

LC/MS (m/z) 430.3 (MH⁺); RT = 2.32; purity (UV, ELSD): 83%, 80%; yield: 1.5mg

1da { [2-(2-(4-methylsulfonyl-phenoxy)-propan-1-yl)-N-cyclohexyl-amino]-acetic acid

5 *from [Cyclohexyl-(2-hydroxy-propyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester*

LC/MS (m/z) 414.4 (MH⁺); RT = 2.50; purity (UV, ELSD): 79%, 100%; yield: 1.1mg

1db ({2-[2-(3-Chloro-phenylsulfonyl)-phenoxy]-propan-1-yl}-N-cyclohexyl-amino)-acetic acid

10 *from [Cyclohexyl-(2-hydroxy-propyl)-amino]-acetic acid tert-butyl ester*

LC/MS (m/z) 434.9 (MH⁺); RT = 2.50; purity (UV, ELSD): 98%, 84%; yield: 2.1mg

Example 2

15 *(S)-1-{3-[2-(3-Fluoro-phenylsulfonyl)-phenyl]-propyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride*

1-(3-Iodo-propyl)-2-(3-fluoro-phenylsulfonyl)-benzene (48 mg, 0.13 mmol) was dissolved in DMF (0.4 mL). S-Pyrrolidine-2-carboxylic acid *tert*-butyl ester (22 mg, 0.13 mmol) and diisopropylethylamine (25 μ L, 0.14 mmol) were added. The mixture
20 was stirred at 50 °C for 6 h and then at room temperature overnight. The solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in HCl/AcOH (3.1 mL) and stirred overnight. The solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by preparative LC-MS.

25 Yield: 16.2mg, 34%

LC/MS (m/z) 360.3 (MH⁺); RT = 2.18; purity (UV, ELSD): 89%, 100%

2b *(S)-2-({2-[3-(3-Fluoro-phenylsulfonyl)-biphenyl-4-yloxy]-ethyl}-methyl-amino)-propionic acid hydrochloride*
30

2-[3-(3-Fluoro-phenylsulfonyl)-biphenyl-4-yloxy]-ethanol (0.493 mg, 1.45 mmol) was dissolved in dichloromethane, cooled to -78°C and placed under an inert atmosphere. To the solution was added N-ethyldiisopropylamine (0.63 mL, 3.62

mmol) and then triflic anhydride (0.32 mL, 1.90 mmol), dropwise. The solution was allowed to stir for 40 minutes and then warmed to room temperature. L-N-methyl-alanine tertbutyl ester (435 mg, 2.22 mmol) was added and the mixture was stirred for 16 hours. Silica gel was added to the mixture and the solvent was removed *in vacuo*.

5 The products were absorbed onto silica gel and then purified by flash chromatography eluting with heptane/ethyl acetate (90:10). The intermediate butyl ester was isolated after evaporation of relevant fractions. Yield 403mg, 58% This was then dissolved in 1M HCl/AcOH (15mL) and stirred at room temperature for 16 hours. The solvent was then removed *in vacuo* to give the title compound as a white solid.

10

Yield: 235 mg, 60%

¹H NMR (DMSO, 500 MHz) 1.33 (d, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.4 (m, 2H), 6.9 (m, 3H), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.37 (m, 3H),
15 7.55 (m, 1H)

and the following compound was prepared in an analogous fashion

2c (*(2-[3-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-biphenyl-4-yloxy]-ethyl)-methyl-amino)-acetic acid from 2-[3-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-biphenyl-4-yloxy]-ethanol*
20

Yield: 282mg, 54% over two steps

¹H NMR (CHCl₃, 500 MHz) 2.45 (s, 1H), 2.7 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.42
25 (m, 2H), 6.92 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.4 (dd, 3H), 7.55 (dd, 1H)

LC/MS (m/z) 412.5 (MH⁺); RT = 2.53; purity (UV, ELSD): 95.1%, 99.6%

Example 3

30

3a (*(S)-1-[2-[4-Chloro-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride*

A solution of 4-Chloro-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenol (290 mg, 1.14 mmol), PPh₃ (398 mg, 1.52 mmol) in dry THF (6 mL) was cooled to 0 °C. DEAD (0.25 mL, 1.59 mmol) was added dropwise and the solution was stirred for 20 min. A solution of 1-(2-hydroxy-ethyl)-pyrrolidine-2-(S)-carboxylic acid *tert* butyl ester (370 mg, 1.72 mmol) in THF (4 mL) was added via cannulation. The mixture was stirred for 40 min at 0 °C then for 1.5 h at room temperature and finally for 3 h at 50 °C. The mixture was diluted with heptanes (100 mL), washed with water (4x 25 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated onto silica gel. After flash chromatography using silica gel, eluting with heptanes/EtOAc, 9:1, the intermediate *tert* butyl ester was obtained as a colorless oil (393 mg, 76%). To a solution of the ester (380 mg, 0.84 mmol) in glacial HOAc (10 mL) was added HCl in HOAc (1M, 10 mL). The mixture was stirred at room temperature overnight. The solution was evaporated to dryness to give the title compound as a colourless foam.

Yield: 367 mg, 100%.

15

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 2.01 (br, 2H), 2.19 (br, 1H), 2.44 (br, 1H), 3.21 (br, 1H), 3.57 (br, 1H), 3.94 (br, 2H), 4.42 (br, 2H), 4.67 (br, 1H), 6.92-7.00 (m, 3H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.11 (br, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H).

20 LC-MS (m/z) 396.0 (MH⁺); RT = 2.31; purity (UV, ELSD): 97.1%, 97.9%.

The following compounds were prepared in an analogous fashion:

3b (S)-1-{2-[3-Chloro-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}pyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride
from of 3-Chloro-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenol
Yield 452mg

30 ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 1.86-1.94 (br, 2H), 2.18 (br, 1H), 2.34 (br, 1H), 3.11 (br, 1H), 3.50 (br, 1H), 3.74 (br, 1H), 3.89 (br, 1H), 4.39 (br, 2H), 4.65 (br, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.76-6.79 (m, 2H), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H).

LC-MS (m/z) 396.1 (MH⁺); RT = 2.21; purity (UV, ELSD): 95.1%, 98.7%;

3c (S)-1-[2-[5-Chloro-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride
from 5-Chloro-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenol

5 Yield: 539 mg

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 2.01 (br, 2H), 2.21 (br, 1H), 2.41 (br, 1H), 3.19 (br, 1H), 3.57 (br, 1H), 3.90 (br, 1H), 4.41 (br, 2H), 4.65 (br, 2H), 6.92-6.96 (m, 3H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.14-7.29 (m, 2H).

10

LC-MS (m/z) 396.1 (MH⁺); RT = 2.28; purity (UV, ELSD): 93.7%, 99.9% yield 539 mg

3d (S)-1-[2-[4-Cyano-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid
15 *from 4-cyano-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenol*

Yield: 257 mg, 100%

20 ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 1.82 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 3.13 (dd, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.68 (d, 1H), 4.3 (t, 1H), 4.5 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.88 (d, 1H)

LC-MS (m/z) 387 (MH⁺); RT=1.98 ;purity (UV/ELSD) 98.4%, 91.7%

25

Example 4

4a (S)-1-[2-(5-Chloro-2-phenylsulfanyl-phenoxy)-ethyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride

30 A dry round bottomed flask was charged with 1-[2-(5-Chloro-2-iodo-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidine-2-(S)-carboxylic acid tert-butyl ester (301 mg, 0.666 mmol), toluene (4.5 mL), KO^tBu (100 mg, 0.89 mmol), thiophenol (78 mg, 0.708 mmol). The mixture was evacuated and backfilled with argon three times. A separate dry round-bottomed flask

was charged with Pd_2dba_3 (9.6 mg, 0.010 mmol) and DPEPhos (16 mg, 0.030 mmol), evacuated and backfilled with argon three times. Toluene (1.5 mL) was added and the mixture stirred at room temperature for 10 min. 1.0 mL of the catalyst mixture was added to the reaction mixture via syringe, and the reaction mixture was heated to 90 °C for 3 h. The mixture was diluted with heptane (6 mL), filtered and adsorbed onto silica gel. After purification by flash chromatography using silica gel, eluting with heptane/EtOAc, 92:8, the tert-butyl ester was obtained as a yellow oil (209 mg, 72%). To a solution of the tert-butyl ester (200 mg) in glacial HOAc (10 mL) was added HCl in HOAc (1M, 10 mL). The mixture was stirred at room temperature overnight. The solution was evaporated to dryness to give the title compound as a colorless foam. Yield: 136 mg, 54%
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 2.05 (br, 2H), 2.27 (br, 1H), 2.45 (br, 1H), 3.24 (br, 1H), 3.58 (br, 1H), 3.95 (br, 2H), 4.43 (br, 2H), 4.66 (br, 1H), 6.85-7.00 (m, 2H), 7.13 (br, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H). LC-MS (m/z) 377.9 (MH^+); RT = 2.20 min; purity (UV, ELSD): 99.9%, 96.4%; yield 136mg

and the following compound was prepared in an analogous fashion

4b (*S*)-1-[2-[3-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-biphenyl-4-yloxy]-ethyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride
 from (*S*)-1-[2-(3-Iodo-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester and 3-fluoro-thiophenol
 Yield 63mg, 13%

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.82 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.46 (br m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.1-4.4 (br m, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.7 (dd, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.4 (m, 2H)

LC-MS (m/z) 438.5 (MH^+); RT=2.51 ;purity (UV/ELSD) 94.0%, 99.3%

Example 5

5a (S)-{2-[4'-Methoxy-3-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-biphenyl-4-yloxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride

5
1-{2-[4-Bromo-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid tert-butyl ester (387 mg, 0.78 mmol), 4-methoxyphenyl boronic acid (202 mg, 1.33 mmol) and K₂CO₃ (296 mg, 2.14 mmol) was dissolved in dimethoxyethane (6 mL) and water (3 mL) and solution was degassed with nitrogen
10 for 10 minutes. Bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (29 mg, 0.041 mmol) was added and the mixture was heated at 85 °C for 2 hours. The mixture was then cooled to room temperature and diluted with diethylether. The organic layer was separated and then washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (10 mL) and then dried (MgSO₄). To the filtrate was added silica gel and the product was absorbed
15 on to the silica gel during evaporation of the solvent in vacuo. The product was then purified by flash chromatography using a gradient of heptane/ethyl acetate 92:8 to heptane/ethyl acetate 85:15 on a Flashmaster silica gel column. Concentration in vacuo of relevant fractions afforded the intermediate butyl ester. Yield. 300 mg, 73%. This was then dissolved in 1M HCl/AcOH (10mL) and the solution was stirred at
20 room temperature for 16 hours. The solution was then evaporated to dryness and the product dried in a vacuum oven. Yield 299 mg, 104%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.93 (br m, 1H), 2.05 (br m, 1H), 2.35-2.45 (br m, 2H), 3.11 (br m, 1H), 3.5 (br m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (br m, 2H), 4.3 (br m, 1H), 4.45 (br
25 m, 1H), 4.7 (br m, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.94 (m, 3H), 7.0 (br m, 1H), 7.2 (br m, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.55 (m, 1H)

LC-MS (m/z) 468.5 (MH⁺); RT = 2.51 min; purity (UV, ELSD): 86.9%, 98.4%

30 and the following compounds were prepared in an analogous fashion

5b (S)-{2-[4'-Cyano-3-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-biphenyl-4-yloxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride

from (S)-1-{2-[4-Bromo-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

Yield: 274 mg

5

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 1.78 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.7 (d, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 7.09 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 5H)

10 LC-MS (m/z) 463 (MH⁺); RT=2.2 (UV,ELSD): 93.7%, 89.5%

5c (S)-1-{2-[4'-Cyano-4-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-biphenyl-3-yloxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride

from (S)-1-{2-[5-Bromo-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

15

Yield: 285 mg, 56% over two steps

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 1.8 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.75 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.5 (m, 2H), 7.12 (m, 3H), 7.3 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.9 5 (s, 4H)

20

LC-MS (m/z) 463 (MH⁺); RT=2.2 (UV,ELSD): 90%, 100%

25 ¹H NMR (500 MHz, DMSO)

5d (S)-1-{2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-thiophen-3-yl-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride

from 1-{2-[5-Bromo-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

30

Yield: 330 mg, 62% over two steps

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 1.8 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.7 (d, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.35-7.5 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 8.06 (s, 1H)

5 LC-MS (m/z) 444 (MH⁺); RT=2.45 (UV,ELSD) 93%, 100%

5e (S)-1-(2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-4-pyrimidin-5-yl-phenoxy]-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride

from 1-(2-[4-Bromo-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl)-pyrrolidine-2-

10 *carboxylic acid tert-butyl ester*

Yield : 251 mg, 57% over two steps

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 1.8 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 3.1 (m, 1H),
15 3.5 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.5 (d, 2H), 7.05 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.8 (s, 1H)

LC-MS (m/z) 439.971 (MH⁺); RT=1.78 (UV,ELSD) 98%, 99%

20 *5f (S)-1-(2-[3-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-3-methanesulfonyl-biphenyl-4-yloxy]-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride*

from 1-(2-[4-Bromo-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid butyl ester

25 Yield 390 mg, 61% over two steps

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 1.8 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 3.2 (d, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.72 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.4 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.12 (s, 1H)

30

LC-MS (m/z) 515.9410 (MH⁺); RT=2.05 (UV/ELSD) 94%, 94%

Example 6

6a (S)-1-(2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-4-morpholin-4-yl-phenoxy]-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride

5

1-{2-[4-Bromo-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid tert-butyl ester (497 mg, 1.0 mmol) was dissolved in dry tetrahydrofuran (1 mL). Then palladium(II)dibenzylidene acetone (Pd_2dba_3) (15 mg, 0.016 mmol), 2-(di-tertbutylphosphino)biphenylphosphine (21 mg, 0.07 mmol) and
 10 potassium *tert*-butoxide (159 mg, 1.42 mmol) were added to the vessel placed under an argon atmosphere. Morpholine (0.11 mL, 1.26 mmol) was added to the mixture which was then stirred overnight. The mixture was then diluted with ethyl acetate (25 mL), filtered and then evaporated to dryness. The residue was taken up in acetic acid (10 mL) and 1M HCl/AcOH (10 mL) was added. The solution was stirred at room
 15 temperature for 16 hours before being evaporated to dryness. The crude product was then purified by preparative LC-MS. The purified compound was dissolved in acetic acid (30 mL) and 1M HCl/AcOH was added (10 mL). The solvent was removed in vacuo and after reevaporation from dichloromethane the title compound was isolated as a colourless foam.

20

Yield: 162 mg, 34% over two steps.

^1H NMR (500 MHz, DMSO) 1.8 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.2 (br s, 4H), 3.5 (m, 2H), 3.7 (d, 1H), 3.83 (m, 4H), 4.4 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 7.0
 25 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.33 (m, 3H)

LC-MS (m/z) 447.5 (MH^+); RT=1.76 (UV/ELSD)=99.8%, 96.4%

6b (S)-1-(2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-4-piperidin-1-yl-phenoxy]-ethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride

30

(S)-1-{2-[4-Bromo-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester (990 mg, 1.99 mmol) was dissolved in toluene (4 mL).

To the solution was palladium(II)tris(dibenzylideneacetone) (Pd_2dba_3), sodium tert-butoxide (270 mg, 2.81 mmol) and 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl (15 mg, 0.043 mmol) under an inert atmosphere. To the mixture was added piperidine (0.24 mL, 2.43 mmol) and the mixture was heated to 80 °C for 16 hours. The mixture was
5 allowed to cool to room temperature. The mixture was then diluted with diethyl ether (35 mL) filtered and evaporated to dryness. The residue was then dissolved in ethyl acetate/diethyl ether, silica gel was added and the solvent removed in vacuo. The product absorbed on to silica gel was then placed on a silica cartridge and then eluted with heptane/ (heptane:ethyl acetate:triethylamine) 70/30 to 50/50. The intermediate
10 butyl ester was isolated from relevant fractions (244 mg, 0.487 mmol) and then dissolved in acetic acid (10 mL). To the solution was added 1M HCl/AcOH (10 mL) and the solution was stirred for 16 hours. The title compound was isolated after evaporation to dryness.

15 Yield: 301mg, 32% over two steps
LC-MS (m/z) 445.0908 (MH^+); RT=1.44 (UV/ELSD)=88%, 98%

Pharmacological testing

The compounds of the invention were tested in a well-recognised and reliable test
20 measuring glycine uptake:

[^3H]-Glycine uptake

Cells transfected with the human GlyT-1b were seeded in 96 well plates. Prior to the
25 experiment the cells were washed twice in HBS (10 mM HEPES-tris (pH 7.4), 2.5 mM KCl, 1 mM CaCl_2 , 2.5 mM MgSO_4) and pre-incubated with test compound for 6 minutes. Afterwards, 10 nM ^3H -glycine was added to each well and the incubation was continued for 15 minutes. The cells were washed twice in HBS. Scintillation fluid was added and the Plates were counted on a Trilux (Wallac) scintillation counter.

30 The test results showed, that the prepared compounds of the invention all showed inhibition below 10000 nM as IC_{50} in the above-mentioned assay.

The compounds of the invention were also tested in a well-recognised and reliable microdialysis test.

Method

- 5 Male Sprague-Dawley rats, initially weighing 275 - 350 g, were used. The animals were housed under a 12-hr light/dark cycle under controlled conditions for regular indoor temperature ($21 \pm 2^\circ\text{C}$) and humidity ($55 \pm 5\%$) with food and tap water available *ad libitum*.
- 10 Rats were anaesthetized with hypnorm/dormicum (2ml/kg) and intracerebral guide cannulas (CMA/12) were stereotactically implanted into the brain positioning the dialysis probe tip in the ventral hippocampus (co-ordinates 5.6 mm posterior to bregma, lateral -5.0 mm, 7.0 mm ventral to dura). The rats were allowed to recover from surgery for at least 2 days. On the day of the experiment, a microdialysis probe
- 15 (CMA/12, 0.5 mm diameter, 3 mm length) was inserted through the guide cannula. The probes were connected via a dual channel swivel to a microinjection pump. Perfusion of the microdialysis probe with filtered Ringer solution (145 mM NaCl, 3 mM KCl, 1 mM MgCl_2 , 1.2 mM CaCl_2) was begun shortly before insertion of the probe into the brain and continued for the duration of the experiment at a constant
- 20 flow of 1 $\mu\text{l}/\text{min}$. After 165 min of stabilization, the experiments were initiated. A 20 or 40 min sampling regime was used throughout the experimental period. Time points were corrected for lag time of the perfusate from the microdialysis site to the probe outlet.
- 25 After the experiments, the rats were sacrificed by decapitation. The brains were removed, frozen and sectioned (20 μm), and the position of the probes was verified.

Analysis of glycine in the dialysates

- The concentration of glycine in the dialysates was analyzed by means of HPLC with
- 30 fluorescence detection after precolumn online derivatisation with o-phthalaldehyde. The system consisted of a Hypersil AA-ODS column (5 μm , 2.1 x 200 mm, Agilent) with a Agilent 1100 fluorescence detector (excitation, 266-340 nm; emission, 305-340 nm). Mobile phases consisted of A: 20 mM sodium acetate, 0.018% triethylamine, 0.3

% tetrahydrofuran, pH 7.2. B: 20 mM sodium acetate, 40% acetonitrile and 40% methanol, pH 7.2. The oven temperature was set at 40 °C and flow rate was 0.45 ml/min. Data were collected and analyzed using ChemStation software (Agilent) after calibration with a range of standard glycine solutions (0.1 –10 µM).

5

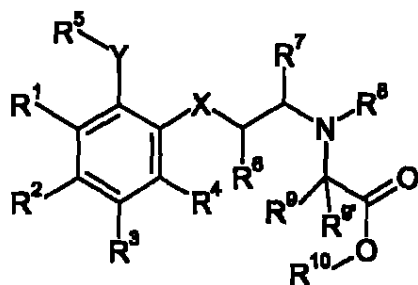
Data presentation

The mean value of 3 consecutive glycine samples immediately preceding compound administration served as the basal level for each experiment and data were converted to percentage of basal (mean basal pre-injection values normalized to 100%).

10

Claims:

1. A compound of the general formula I



wherein

X is O, S or CR¹¹R¹², wherein R¹¹ and R¹² independently are selected from H or C₁₋₆ alkyl;

Y is O or S:

R¹, R², R³ and R⁴ are independently selected from hydrogen; halogen; cyano; nitro; C₁₋₆-alk(en/yn)yl; C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy; C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl; hydroxy; hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl; halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl; halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy; C₃₋₈-cycloalk(en)yl; C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl; acyl; C₁₋₆-alk(en/yn)ylloxycarbonyl; C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfonyl; aryl optionally substituted with a halogen, cyano, nitro, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, acyl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylloxycarbonyl or C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfonyl; monocyclic heteroaryl optionally substituted with a halogen, cyano, nitro, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, acyl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylloxycarbonyl or C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfonyl; or -NR¹³R¹⁴ wherein R¹³ and R¹⁴ independently are selected from hydrogen, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl or aryl, or R¹³

and R¹⁴ together with the nitrogen form a 3-7-membered heterocyclic ring which optionally contains one further heteroatom selected from O, S or N;

R⁵ is aryl or monocyclic heteroaryl, optionally substituted with a halogen, cyano,
 5 nitro, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, acyl, C₁₋₆-alk(en/yn)yloxycarbonyl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfonyl or -NR¹⁵R¹⁶ wherein R¹⁵ and R¹⁶ independently are selected from hydrogen, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl or aryl, or R¹⁵ and R¹⁶ together with the nitrogen
 10 form a 3-7-membered heterocyclic ring which optionally contains one further heteroatom selected from O, S or N;

R⁶ is selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl or C₃₋₈-cycloalk(en)yl, provided that when R⁶ is selected from C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, or C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl then X is CR¹¹R¹², wherein R¹¹ and R¹² independently are selected from H or C₁₋₆ alkyl;

R⁷ and R⁸ are independently selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl or C₃₋₈-cycloalk(en)yl;

20

R⁹ and R^{9'} are independently selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl or C₃₋₈-cycloalk(en)yl; or

R⁶ and R⁸ together with the nitrogen form a saturated 3-7 membered heterocyclic ring, and R⁷ is selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl or C₃₋₈-cycloalk(en)yl, and R⁹ and R^{9'} are independently selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl or C₃₋₈-cycloalk(en)yl; or

25

R⁷ and R⁸ together with the nitrogen form a saturated 3-7 membered heterocyclic ring, and R⁶ is selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl or C₃₋₈-cycloalk(en)yl, provided that when R⁶ is selected from C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy or C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl then X is CR¹¹R¹², wherein R¹¹ and R¹² independently are selected from H or C₁₋₆ alkyl, and R⁹ and R^{9'} are independently

30

selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl or C₃₋₈-cycloalk(en)yl; or

R⁸ and R⁹ together with the nitrogen form a saturated 3-7 membered heterocyclic ring,
 5 and R⁶ is selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl or C₃₋₈-cycloalk(en)yl, provided that when R⁶ is selected from C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl or C₃₋₈-cycloalk(en)yl then X is CR¹¹R¹², wherein R¹¹ and R¹² independently are selected from H or C₁₋₆ alkyl, and R⁷ is selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl or C₃₋₈-cycloalk(en)yl, and R⁹ is selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl,
 10 hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆ alk(en/yn)ylsulfanyl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl or C₃₋₈-cycloalk(en)yl;

R¹⁰ is H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, aryl, aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, wherein aryl is optionally substituted with a halogen, CF₃, OCF₃, CN, NO₂ or C₁₋₆-alk(en/yn)yl; or an alkali
 15 metal;
 or a salt thereof, such as a pharmaceutically acceptable salt.

2. The compound of claim 1 wherein X is selected from O or CH₂.

20 3. The compound of any one of claims 1-2 wherein Y is O.

4. The compound of any one of claims 1-2 wherein Y is S.

5. The compound of any one of the preceding claims wherein R¹ is selected from
 25 hydrogen, C₁₋₆-alkyl, halogen, phenyl, or phenyl substituted with one or two substituents selected from C₁₋₆-alkyl or C₁₋₆-alkoxy.

6. The compound of any one of the preceding claims wherein R² is selected from
 30 hydrogen; cyano; C₁₋₆-alkyl; halogen; phenyl; phenyl substituted with one or two substituents selected from cyano, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, or C₁₋₆-alkylsulfonyl; -NR¹³R¹⁴ wherein R¹³ and R¹⁴ together with the nitrogen form a 3-7-membered heterocyclic ring which optionally contains one further heteroatom selected from O, S

or N, such as morpholinyl, or piperidinyl; or monocyclic heteroaryl, such as pyrimidinyl.

7. The compound of any one of the preceding claims wherein R³ is selected from
5 hydrogen; C₁₋₆-alkyl; halogen; phenyl; phenyl substituted with one or two substituents
selected from cyano, C₁₋₆-alkyl, or C₁₋₆-alkoxy; or monocyclic heteroaryl, such as
thiophenyl.

8. The compound of any one of the preceding claims wherein R⁴ is selected from
10 hydrogen, C₁₋₆-alkyl, halogen, phenyl or phenyl substituted with one or two
substituents selected from C₁₋₆-alkyl or C₁₋₆-alkoxy.

9. The compound of any one of the preceding claims wherein R⁵ is phenyl,
optionally substituted with a halogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkylsulfanyl,
15 halo-C₁₋₆-alkyl.

10. The compound of any one of the preceding claims wherein R⁶ is selected from H
or C₁₋₆-alkyl.

20 11. The compound of any one of the preceding claims wherein R⁷ is selected from H
or C₁₋₆-alkyl.

12. The compound of any one of the preceding claims wherein R⁸ is selected from H,
C₁₋₆-alkyl or C₃₋₈-cycloalkyl.

25 13. The compound of any one of the preceding claims wherein R⁹ and R^{9'} are
independently selected from H or C₁₋₆-alkyl.

14. The compound of any one of the preceding claims wherein R¹⁰ is H.

30 15. The compound of any one of claims 1-9 or 14 wherein R⁶ and R⁸ together with the
nitrogen form a 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl or 1-azepinyl, optionally substituted with
a C₁₋₆-alkyl, and R⁷ is selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl or C₃₋₈-cycloalk(en)yl, and

R⁹ and R^{9'} are independently selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆ alk(en/yn)ylsulfanyl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl or C₃₋₈-cycloalk(en)yl.

16. The compound of any one of claims 1-9 or 14 wherein R⁷ and R⁸ together with the nitrogen form a 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl or 1-azepinyl, optionally substituted with a C₁₋₆-alkyl, and R⁶ is selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yl oxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl or C₃₋₈-cycloalk(en)yl, provided that when R⁶ is selected from C₁₋₆-alk(en/yn)yl oxy or C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl then X is CR¹¹R¹², wherein R¹¹ and R¹² independently are selected from H or C₁₋₆ alkyl, and R⁹ and R^{9'} are independently selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆ alk(en/yn)ylsulfanyl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl or C₃₋₈-cycloalk(en)yl.

17. The compound of any one of claims 1-9 or 14 wherein R⁸ and R⁹ together with the nitrogen form a 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl or 1-azepinyl, optionally substituted with a C₁₋₆-alkyl, and R⁶ is selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yl oxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl or C₃₋₈-cycloalk(en)yl, provided that when R⁶ is selected from C₁₋₆-alk(en/yn)yl oxy or C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl then X is CR¹¹R¹², wherein R¹¹ and R¹² independently are selected from H or C₁₋₆ alkyl, and R⁷ is selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl or C₃₋₈-cycloalk(en)yl, and R^{9'} is selected from H, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆ alk(en/yn)ylsulfanyl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl or C₃₋₈-cycloalk(en)yl.

18. The compound of claim 1 selected from
 (S)-1-{2-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
 (S)-1-{2-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
 (S)-1-{2-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
 (S)-1-{2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
 (S)-1-{2-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
 (S)-1-{2-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,

- (S)-1-{2-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- (S)-1-{2-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- 5 (S)-1-{2-[2-(3-Chloro-phenoxy)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- (S)-1-{2-[2-(4-Chloro-phenoxy)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- (S)-1-{2-[2-(4-Methoxy-phenoxy)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- (S)-1-{2-[2-(3,4-Difluoro-phenoxy)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- 1-{2(R/S)-[2-(4-Chloro-phenoxy)-phenoxy]-propyl}-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid,
- 10 1-{2(R/S)-[2-(3,4-Difluoro-phenoxy)-phenoxy]-propyl}-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid,
- (S)-1-{2-[2-(3-Fluoro-phenoxy)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- 1-{2(R/S)-[2-(3-Fluoro-phenoxy)-phenoxy]-propyl}-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid,
- 1-{2(R/S)-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propyl}-pyrrolidine-2(S)-
- 15 carboxylic acid,
- 1-{2(R/S)-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propyl}-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid,
- ({2-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- 2-{3-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic acid,
- 20 ({2-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-methyl-amino)-acetic acid,
- ({2-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-methyl-amino)-acetic acid,
- {2-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]methyl}-piperidin-1-yl}-acetic acid,
- ({2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-methyl-amino)-acetic acid,
- 25 {4-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-piperidin-1-yl}-acetic acid,
- (N-2-propyl-{2-[2-(4-trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-amino)-acetic acid,
- ({2-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- (N-Ethyl-{2-[2-(4-methylsulfanyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-amino)-acetic
- 30 acid,
- 2-{3-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic acid,
- (S)-{3-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-acetic acid,

- ({2-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,
 (N-2-propyl-{2-[2-(4-methylsulfanyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-amino)-acetic acid,
 5 {3-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-acetic acid,
 ({2-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,
 ({2-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-methyl-amino)-acetic acid,
 {4-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-piperidin-1-yl}-acetic acid,
 2-{3-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic
 10 acid,
 ({2-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-2-propyl-amino)-acetic acid
 ({2-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-methyl-amino)-acetic acid,
 {2-[2-(4-Methylsulfanyl-phenylsulfanyl)-phenoxy-methyl]-piperidin-1-yl}-acetic acid,
 ({2-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-N-methyl-amino)-acetic acid,
 15 (N-Methyl-{2-[2-(4-trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-amino)-acetic acid,
 2-{3(R)-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic acid,
 2-{3(R)-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic acid,
 2-{3(R)-[2-(4-methylphenyl)-sulfanyl-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic acid,
 20 {3(R)-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-acetic acid,
 2-{3(R)-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic acid,
 2-{3(R)-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-pyrrolidin-1-yl}-propionic acid,
 ({1-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy-methyl]-propyl}-N-ethyl-amino)-acetic
 25 acid,
 ({1-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-butan-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,
 ({1-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-butan-3-methyl-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,
 30 ({1-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-butan-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,
 ({1-[1-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,

- ((1-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-butan-4-methyl-2-yl))-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- ((1-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]propan-2-yl))-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- 5 (S)-{1-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl }-N-methyl-amino)-acetic acid ,
- (S)-{1-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl)-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- ((1-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl))-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- 10 ((1-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl))-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- ((1-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]methyl]-propyl)-N-methyl-amino)-acetic acid,
- ((1-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]methyl)-propyl)-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- 15 (N-Ethyl- {1-[2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]methyl]-propyl)-amino)-acetic acid,
- (R)-{2-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-1-methyl-ethyl))-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- 20 (S)-(2{2-[2-(4-Chloro-phenoxy)-phenoxy]-propyl-N-methyl-amino)-acetic acid,
- (R)-(2{2-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-}-propyl-N-methyl-amino)-acetic acid,
- ((2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propyl))-N-methyl-amino)-acetic acid,
- ((2-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-1-yl))-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- 25 ((1-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-3-methyl-butan-2-yl))-N-methyl-amino)-acetic acid,
- ((3-methyl-1-[2-(4-trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-butan-2-yl))-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- ((1-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-butan-2-yl))-N-methyl-amino)-acetic acid,
- 30 (S)-(1 {2-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl}N-methyl-amino)-acetic acid,

- (S)-(2-{2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propyl}-N-methyl-amino)-acetic acid,
- ({1-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-3-methyl-butan-2-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- 5 (S)-({1-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-2-yl}-N-methyl-amino)-acetic acid,
- ({1-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-3-methyl-butan-2-yl}-N-methyl-amino)-acetic acid,
- ({1-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenoxy]-3-methyl-propan-2-yl}-N-ethyl-
- 10 amino)-acetic acid,
- ({2-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-1-yl}-N-ethyl-amino)-acetic acid,
- ({2-[2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-1-yl}-N-Cyclohexyl-amino)-acetic acid,
- 15 { [2-(2-(4-methylsulfanyl)-phenoxy)-propan-1-yl]-N-cyclohexyl-amino}-acetic acid,
- ({2-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-propan-1-yl}-N-cyclohexyl-amino)-acetic acid,
- (S)-1-{3-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-propyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- (S)-2-({2-[3-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-biphenyl-4-yloxy]-ethyl}-methyl-amino)-
- 20 propionic acid,
- ({2-[3-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-biphenyl-4-yloxy]-ethyl}-methyl-amino)-acetic acid,
- (S)-1-{2-[4-Chloro-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- 25 (S)-1-{2-[3-Chloro-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- (S)-1-{2-[5-Chloro-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}pyrrolidine-2-carboxylic acid,
- (S)-1-{2-[4-Cyano-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-
- 30 carboxylic acid
- (S)-1-[2-(5-Chloro-2-phenylsulfanyl)-phenoxy]-ethylpyrrolidine-2-carboxylic acid,
- (S)-1-{2-[3-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-biphenyl-4-yloxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,

(S)-{2-[4'-Methoxy-3-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-biphenyl-4-yloxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,

(S)-{2-[4'-Cyano-3-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-biphenyl-4-yloxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,

5 (S)-1-{2-[4'-Cyano-4-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-biphenyl-3-yloxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,

(S)-1-{2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-thiophen-3-yl-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,

10 (S)-1-{2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-4-pyrimidin-5-yl-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,

(S)-1-{2-[3-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-3-methanesulfonyl-biphenyl-4-yloxy]-ethyl}-pyrrolidine-2(S)-carboxylic acid,

(S)-1-{2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-4-morpholin-4-yl-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,

15 (S)-1-{2-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-4-piperidin-1-yl-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of
20 claims 1-18 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

20. The use of a compound according to any one of claims 1-18 for the preparation of a medicament for the treatment of post-traumatic stress disorder or a disease selected from the group consisting of schizophrenia, including both the positive and the
25 negative symptoms of schizophrenia and other psychoses, and in the improvement of cognition in conditions where the cognitive processes are diminished, i.e. Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, AIDS dementia, Huntington's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis or diseases wherein the brain is damaged by inner or outer influence, such as trauma to the head or stroke, and convulsive
30 disorders such as epilepsy, spasticity or myoclonus.

21. A method for the treatment of a disease or disorder selected from the group consisting of post-traumatic stress disorder, the positive and the negative symptoms of

schizophrenia, including both the positive and the negative symptoms of schizophrenia and other psychoses, and in the improvement of cognition in conditions where the cognitive processes are diminished, i.e. Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, AIDS dementia, Huntington's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis or diseases wherein the brain is damaged by inner or outer influence, such as trauma to the head or stroke, and convulsive disorders such as epilepsy, spasticity or myoclonus in a living animal body, including a human, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-18.

DERIVADOS DE OXIFENILO AROMÁTICOS Y DE SULFANILFENIL

AROMÁTICOS

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son inhibidores de transportadores de glicina y como tales son efectivos en el tratamiento de trastornos en el SNC, tales como la esquizofrenia.

Fundamento de la Invención

El ácido glutámico es el principal aminoácido excitatorio en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos, y actúa a través de dos clases de receptores, los receptores ionotrópicos y metabotrópicos, respectivamente. Los receptores ionotrópicos de glutamato se dividen en tres sub-tipos basados en las afinidades de los agonistas por estos receptores, es decir receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), ácido (*R,S*)-2-amino-3-(3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-il)propanoico (AMPA) y ácido cálnico (o cainato).

El receptor de NMDA contiene sitios de unión para compuestos moduladores tales como la glicina y poliaminas. La unión de la glicina a su receptor potencia la activación del receptor de NMDA. Dicha activación del receptor de NMDA puede ser beneficiosa para el tratamiento de la esquizofrenia y otras enfermedades ligadas a la disfunción del receptor de NMDA. Puede lograrse una activación a través de un inhibidor del transportador de glicina.

La clonación molecular ha revelado la existencia de dos tipos de transportadores de glicina, GlyT-1 y GlyT-2, en los cuales GlyT-1 puede sub-dividirse además en GlyT-1a, GlyT-1b y GlyT-1c.

El bloqueo del receptor de NMDA es a través de compuestos tales como la fenilciclídina que inducen un estado psicótico que se asemeja a la esquizofrenia. Del mismo modo, los antagonistas de NMDA, tales como la cetamina, inducen síntomas negativos y cognitivos similares a la esquizofrenia. Esto indica que la disfunción del receptor de NMDA está involucrada en la fisiopatología de la esquizofrenia.

Se ha asociado al receptor de NMDA con una cantidad de enfermedades, tales como el dolor (Yaksh *Pain* 1989, 37, 111-123), la espasticidad, el mioclonos y la epilepsia (Truong et. al. *Movement Disorders* 1988, 3, 77-87), aprendizaje y memoria (Rison et. al. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1995, 19, 533-552), trastorno de estrés post-

traumático (abreviado: TEPT) (Heresco-levy et. al. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2002, 5:301-307, titulado: "Pilot-controlled trial of D-cycloserine for the treatment of post-traumatic stress disorder").

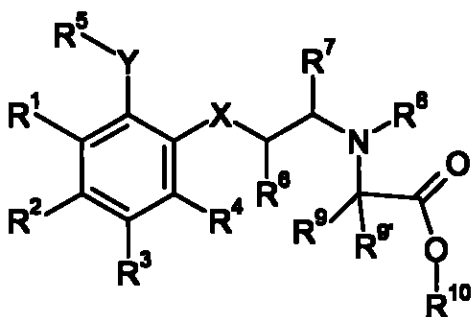
Se considera que los antagonistas o inhibidores de los transportadores de glicina son altamente beneficiosos en el tratamiento de la esquizofrenia (Javitt WO 97/20533).

Los antagonistas o inhibidores de los transportadores de glicina podrían ser útiles para el tratamiento de los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia y otras psicosis, y en la mejora de la cognición en los casos en que se reducen los procesos cognitivos, es decir enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia por SIDA, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica o enfermedades en las cuales el cerebro resulta dañado por influencia interna o externa, tales como traumatismo de cráneo o infarto. Del mismo modo, los trastornos convulsivos tales como la epilepsia, espasticidad o mioclonos pueden beneficiarse con los antagonistas del transportador de glicina.

Se ha informado sobre ensayos clínicos con glicina, Javitt et. al. *Am. J. Psychiatry* 1994, 151, 1234-1236 y Leiderman et. al. *Biol. Psychiatry* 1996, 39, 213-215. Se informa que el tratamiento con altas dosis de glicina mejora los síntomas de la esquizofrenia. Existe una necesidad de obtener compuestos más eficientes para el tratamiento de enfermedades asociadas con el NMDA.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I que son potentes inhibidores del transporte de glicina. En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I



en la cual los sustituyentes son como se los define más adelante.

Además, la invención provee un compuesto de fórmula I como se indicó con anterioridad para usar como medicamento.

Más aun, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I como se indicó con anterioridad o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, por ej. una de sus sales de adición con ácido aceptables para uso farmacéutico, y por lo menos un vehículo o diluyente aceptable para uso farmacéutico.

La invención provee, además, el uso de un compuesto de fórmula I como se indicó con anterioridad o una de sus sales de adición con ácido aceptables para uso farmacéutico para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo formado por la esquizofrenia, incluyendo los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia y otras psicosis, y en la mejoría de la cognición en afecciones en las cuales están dañados los procesos cognitivos, es decir enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia por SIDA, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica o enfermedades en las cuales el cerebro resulta dañado por influencia interna o externa, tales como traumatismo de cráneo o infarto, y los trastornos convulsivos tales como epilepsia, espasticidad o mioclonos.

La invención provee, además, el uso de un compuesto de fórmula I como se indicó con anterioridad o una de sus sales de adición con ácido aceptables para uso farmacéutico para la preparación de un medicamento para el tratamiento del trastorno de estrés post-traumático.

La invención provee, además, un método para el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo formado por la esquizofrenia, incluyendo los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia y otras psicosis, y en la mejoría de la cognición en afecciones en las cuales están dañados los procesos cognitivos, es decir enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia por SIDA, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica o enfermedades en las cuales el cerebro resulta dañado por influencia interna o externa, tales como traumatismo de cráneo o infarto, y los

trastornos convulsivos tales como epilepsia, espasticidad o mioclonos en el cuerpo de un animal vivo, incluyendo un humano, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se indicó con anterioridad o una de sus sales de adición con ácido aceptables para uso farmacéutico.

La invención provee, además, un método para el tratamiento del trastorno de estrés post-traumático en el cuerpo de un animal vivo, incluyendo un humano, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se indicó con anterioridad o una de sus sales de adición con ácido aceptables para uso farmacéutico.

Definiciones

El término "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

La expresión "alqu(en/in)ilo C₁₋₆" significa un grupo alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆. La expresión "cicloalqu(en)ilo C₃₋₆" significa un grupo cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquenilo.

El término "alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono inclusive, incluyendo, sin carácter limitativo metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo.

El término "alquenilo C₂₋₆" designa grupos tales que tienen desde dos hasta seis átomos de carbono, incluyendo un enlace doble, incluyendo, sin carácter limitativo etenilo, propenilo, y butenilo.

El término "alquinilo C₂₋₆" designa grupos tales que tienen desde dos hasta seis átomos de carbono, incluyendo un enlace triple, incluyendo, sin carácter limitativo etinilo, propinilo y butinilo.

El término "cicloalquilo C₃₋₆" designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene tres hasta ocho átomos C, incluyendo, sin carácter limitativo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

El término "cicloalquenilo C₃₋₆" designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene tres hasta ocho átomos C e incluye un enlace doble.

En el término "cicloalqu(en)il C₃₋₈-alqu(en/in)ilo C₁₋₆", el cicloalqu(en)ilo C₃₋₈ y alqu(en/in)ilo C₁₋₆ son como se los definió con anterioridad.

Los términos "alqu(en/in)iloxi C₁₋₆", "alqu(en/in)ilsulfanilo C₁₋₆", "hidroxialqu(en/in)ilo C₁₋₆", "haloalqu(en/in)ilo C₁₋₆", "haloalqu(en/in)iloxi C₁₋₆", "alqu(en/in)ilsulfonilo C₁₋₆" etc. designan grupos tales en los cuales el alqu(en/in)ilo C₁₋₆ es como se definió con anterioridad, y "halo" significa halógeno.

El término "alqu(en/in)ilsulfanil C₁₋₆-alqu(en/in)ilo C₁₋₆" designan aquel grupo en el cual el alqu(en/in)ilsulfanilo C₁₋₆ y alqu(en/in)ilo C₁₋₆ son como se los definió con anterioridad.

Según se utiliza aquí, el término "alqu(en/in)iloxicarbonilo C₁₋₆" se refiere a grupos de fórmula alqu(en/in)il C₁₋₆-O-CO-, en los cuales el alqu(en/in)ilo C₁₋₆ es como se lo definió con anterioridad.

Según se utiliza aquí, el término "acilo" se refiere a formilo, alqu(en/in)il C₁₋₆carbonilo, arilcarbonilo, aril-alqu(en/in)ilcarbonilo C₁₋₆, cicloalqu(en)il C₃₋₈-carbonilo o un grupo cicloalqu(en)ilo C₃₋₈-alqu(en/in)il C₁₋₆-carbonilo, en el cual el arilo se define más adelante.

El término "junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado de 3-7 miembros" según se utiliza aquí se refiere a sistemas anulares saturados que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono y un nitrógeno, tales como 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo, todos los cuales pueden estar sustituidos en forma adicional con alquilo C₁₋₆.

El término "junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que contiene en forma opcional un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, o N" según se utiliza aquí se refiere sistemas anulares saturados o insaturados saturados que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono y un nitrógeno, o 2 hasta 5 átomos de carbono y dos nitrógenos, un nitrógeno y un oxígeno, o un nitrógeno y un azufre, tales como 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolilo o 1-pirazolilo, todos los cuales pueden estar sustituidos en forma adicional con alquilo C₁₋₆.

El término "arilo" se refiere a sistemas carbocíclicos aromáticos, tales como fenilo y naftilo.

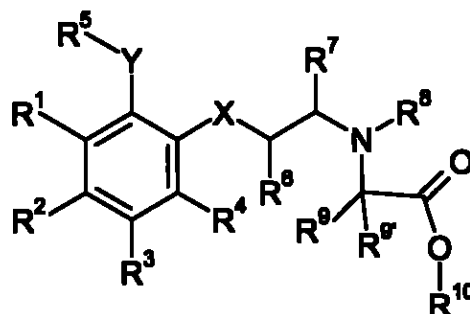
El término "heteroarilo monocíclico" se refiere a sistemas aromáticos de 5 a 6 miembros que contienen 1 hasta 5 átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de O, S o N, tales como anillos monocíclicos de 5 miembros tales como oxatiazoles, dioxazoles, dítiazoles, oxadiazoles, tiadiazoles, triazoles, isoxazoles, oxazoles, isotiazoles, tiazoles, imidazoles, pirazoles, pirroles, furano(s) o tiofeno(s), por ej., 3*H*-1,2,3-oxatiazol, 1,3,2-oxatiazol, 1,3,2-dioxazol, 3*H*-1,2,3-ditiazol, 1,3,2-ditiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1*H*-1,2,3-triazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, 1*H*-imidazol, 1*H*-pirazol, 1*H*-pirrol, furano o tiofeno, o anillos monocíclicos de 6 miembros tales como oxatiazinas, dioxazinas, dítiazinas, oxadiazinas, tiadiazinas, triazinas, oxazinas, tiazinas, pirazinas, piridazinas, pirimidinas, oxatiinas, dioxinas, ditiinas, piridinas, piranos o tiinas, por ej., 1,2,3-oxatiazina, 1,2,4-oxatiazina, 1,2,5-oxatiazina, 1,4,2-oxatiazina, 1,4,3-oxatiazina, 1,2,3-dioxazina, 1,2,4-dioxazina, 4*H*-1,3,2-dioxazina, 1,4,2-dioxazina, 2*H*-1,5,2-dioxazina, 1,2,3-dítiazina, 1,2,4-dítiazina, 4*H*-1,3,2-dítiazina, 1,4,2-dítiazina, 2*H*-1,5,2-dítiazina, 2*H*-1,2,3-oxadiazina, 2*H*-1,2,4-oxadiazina, 2*H*-1,2,5-oxadiazina, 2*H*-1,2,6-oxadiazina, 2*H*-1,3,4-oxadiazina, 2*H*-1,2,3-tiadiazina, 2*H*-1,2,4-tiadiazina, 2*H*-1,2,5-tiadiazina, 2*H*-1,2,6-tiadiazina, 2*H*-1,3,4-tiadiazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 2*H*-1,2-oxazina, 2*H*-1,3-oxazina, 2*H*-1,4-oxazina, 2*H*-1,2-tiazina, 2*H*-1,3-tiazina, 2*H*-1,4-tiazina, pirazina, piridazina, 1,3-pirimidina, 4*H*-1,3-oxatiina, 1,4-oxatiina, 4*H*-1,3-dioxina, 1,4-dioxina, 4*H*-1,3-ditiina, 1,4-ditiina, piridina, 2*H*-pirano o 2*H*-tiina.

El término "metal alcalino" se refiere a litio, sodio, potasio y cesio.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I que son potentes inhibidores de los transportadores de glicina y en consecuencia son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la disfunción de NMDA, tales como la esquizofrenia.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I



en el cual

X es O, S o CR¹¹R¹², donde R¹¹ y R¹² se seleccionan, en forma independiente, de H o alquilo C₁₋₆;

Y es O o S;

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan en forma independiente de hidrógeno; halógeno; ciano; nitro; alqu(en/in)ilo C₁₋₆; alqu(en/in)iloxi C₁₋₆; alqu(en/in)ilsulfanilo C₁₋₆; hidroxil; hidroxialqu(en/in)ilo C₁₋₆; haloalqu(en/in)ilo C₁₋₆; haloalqu(en/in)iloxi C₁₋₆; cicloalqu(en)ilo C₃₋₆; cicloalqu(en)ilo C₃₋₆-alqu(en/in)ilo C₁₋₆; acilo; alqu(en/in)il C₁₋₆-oxicarbonilo; alqu(en/in)ilo C₁₋₆-sulfonilo; arilo sustituido en forma opcional con un halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanilo, hidroxil, hidroxialqu(en/in)ilo C₁₋₆, haloalqu(en/in)ilo C₁₋₆, haloalqu(en/in)iloxi C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₆-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, acilo, alqu(en/in)il C₁₋₆-oxicarbonilo o alqu(en/in)ilo C₁₋₆-sulfonilo; heteroarilo monocíclico sustituido en forma opcional con un halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanilo, hidroxil, hidroxialqu(en/in)ilo C₁₋₆, haloalqu(en/in)ilo C₁₋₆, haloalqu(en/in)iloxi C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₆-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, acilo, alqu(en/in)il C₁₋₆-oxicarbonilo o alqu(en/in)ilo C₁₋₆-sulfonilo; o -NR¹³R¹⁴ en que R¹³ y R¹⁴ se seleccionan, en forma independiente, de hidrógeno, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₆-alqu(en/in)ilo C₁₋₆ o arilo, o R¹³ y R¹⁴ junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que contiene en forma opcional un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N;

R⁵ es arilo o heteroarilo monocíclico, sustituido en forma opcional con un halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanilo, hidroxil, hidroxialqu(en/in)ilo C₁₋₆, haloalqu(en/in)ilo C₁₋₆, haloalqu(en/in)iloxi C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₆-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, acilo, alqu(en/in)il

C₁₋₆-oxicarbonilo, alqu(en/in)ilo C₁₋₆-sulfonilo, o -NR¹⁵R¹⁶ en que R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan, en forma independiente, de hidrógeno, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₆-alqu(en/in)ilo C₁₋₆ o arilo, o R¹⁵ y R¹⁶ junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que contiene en forma opcional un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N;

R⁶ se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanilo, o cicloalqu(en)ilo C₃₋₆, siempre que cuando R⁶ se selecciona de alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, o alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanilo entonces X es CR¹¹R¹², donde R¹¹ y R¹² se seleccionan, en forma independiente, de H o alquilo C₁₋₆;

R⁷ y R⁸ se seleccionan en forma independiente de H, alqu(en/in)ilo C₁₋₆ o cicloalqu(en)ilo C₃₋₆;

R⁹ y R^{9'} se seleccionan en forma independiente de H, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, hidroxialqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanil-alqu(en/in)ilo C₁₋₆ o cicloalqu(en)ilo C₃₋₆; o

R⁶ y R⁸ junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado de 3-7 miembros, y R⁷ se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, o cicloalqu(en)ilo C₃₋₆, y R⁹ y R^{9'} se seleccionan en forma independiente de H, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, hidroxialqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanil-alqu(en/in)ilo C₁₋₆ o cicloalqu(en)ilo C₃₋₆; o

R⁷ y R⁸ junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado de 3-7 miembros, y R⁶ se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanilo, o cicloalqu(en)ilo C₃₋₆, siempre que cuando R⁶ se selecciona de alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, o alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanilo entonces X es CR¹¹R¹², donde R¹¹ y R¹² se seleccionan, en forma independiente, de H, o alquilo C₁₋₆, y R⁹ y R^{9'} se seleccionan en forma independiente de H, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, hidroxialqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanil-alqu(en/in)ilo C₁₋₆ o cicloalqu(en)ilo C₃₋₆; o

R⁶ y R⁹ junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado de 3-7 miembros, y R⁸ se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanilo, o cicloalqu(en)ilo C₃₋₆, siempre que cuando R⁶ se selecciona de alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, o alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanilo entonces X es

$CR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se seleccionan, en forma independiente, de H o alquilo C_{1-6} , y R^7 se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , y R^8 se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxialqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanil-alqu(en/in)ilo C_{1-6} o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} ;

R^{10} es H, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , arilo, aril-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , donde el arilo está sustituido en forma opcional con un halógeno, CF_3 , OCF_3 , CN, NO_2 o alqu(en/in)ilo C_{1-6} ; o un metal alcalino, tal como sodio, potasio o litio;

o una de sus sales, tales como una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización de la fórmula I, X es O. En otra realización de la fórmula I, X es S. En una realización adicional, X es $CR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se seleccionan, en forma independiente, de alquilo C_{1-6} , tales como metilo. En una realización adicional, X es CHR^{11} , donde R^{11} se selecciona de alquilo C_{1-6} , tal como metilo. En una realización adicional, X es CH_2 .

En una realización adicional de la fórmula I, Y es O. En una realización adicional, Y es S.

En una realización adicional de la fórmula I, X es O e Y es S.

En una realización adicional de la fórmula I, R^1 es hidrógeno. En una realización adicional, R^1 se selecciona de alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o t-butilo. En una realización adicional, R^1 se selecciona de un halógeno, tal como Cl, F, Br o I, por ej., Cl. En una realización adicional de la fórmula I, R^1 es $-NR^{13}R^{14}$ donde R^{13} y R^{14} se seleccionan, en forma independiente, de hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} o arilo. En una realización adicional de la fórmula I, R^1 es $-NR^{13}R^{14}$ donde R^{13} y R^{14} junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros seleccionado de 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolilo o 1-pirazolilo, sustituido en forma opcional con un alquilo C_{1-6} . En una realización adicional de la fórmula I, R^1 es fenilo sustituido en forma opcional con un halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanilo, hidroxil, hidroxialqu(en/in)ilo C_{1-6} , haloalqu(en/in)ilo C_{1-6} , haloalqu(en/in)iloxi C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} ,

acilo, alqu(en/in)il C₁₋₈-oxicarbonilo o alqu(en/in)ilo C₁₋₈-sulfonilo, tales como fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes, normalmente uno, seleccionados de alquilo C₁₋₈, o alcoxi C₁₋₈, por ej., metoxi.

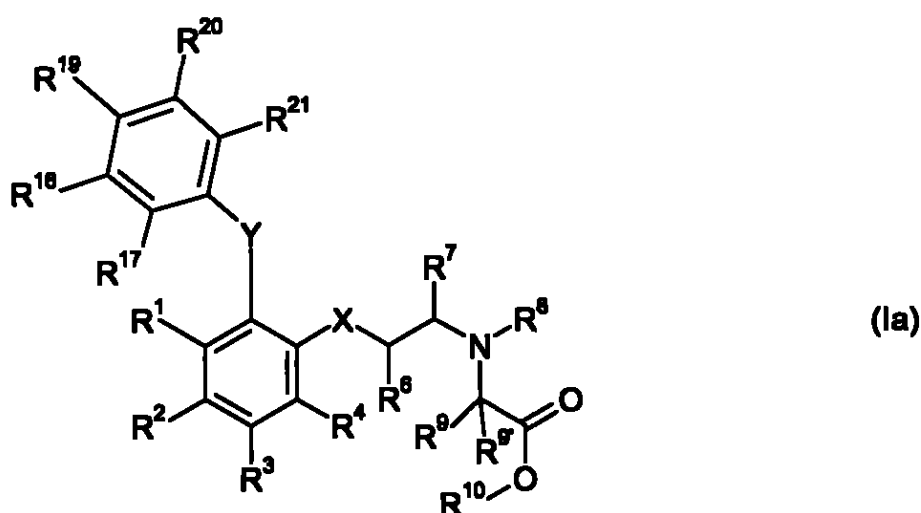
En una realización adicional de la fórmula I, R² es hidrógeno. En una realización adicional, R² se selecciona de alquilo C₁₋₈, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o t-butilo. En una realización adicional, R² se selecciona de un halógeno, tal como Cl, F, Br o I, por ej., Cl. En una realización adicional de la fórmula I, R² es ciano. En una realización adicional de la fórmula I, R² es -NR¹³R¹⁴ donde R¹³ y R¹⁴ se seleccionan, en forma independiente, de hidrógeno, alqu(en/in)ilo C₁₋₈, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈-alqu(en/in)ilo C₁₋₈ o arilo. En una realización adicional de la fórmula I, R² es -NR¹³R¹⁴ donde R¹³ y R¹⁴ junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros seleccionado de 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolilo o 1-pirazolilo, sustituido en forma opcional con un alquilo C₁₋₈. En una realización adicional de la fórmula I, R² se selecciona de 1-morfolinilo, o 1-piperidinilo. En una realización adicional de la fórmula I, R² es fenilo. En una realización adicional de la fórmula I, R² es fenilo sustituido con un halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C₁₋₈, alqu(en/in)iloxi C₁₋₈, alqu(en/in)il C₁₋₈-sulfanilo, hidroxil, hidroxialqu(en/in)ilo C₁₋₈, haloalqu(en/in)ilo C₁₋₈, haloalqu(en/in)iloxi C₁₋₈, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈-alqu(en/in)ilo C₁₋₈, acilo, alqu(en/in)il C₁₋₈-oxicarbonilo o alqu(en/in)ilo C₁₋₈-sulfonilo, tales como fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes, normalmente uno, seleccionados de alquilo C₁₋₈ o alcoxi C₁₋₈, por ej. metoxi, o uno seleccionado de ciano o alquil C₁₋₈-sulfonilo, tal como metansulfonilo. En una realización adicional de la fórmula I, R² es un heteroarilo monocíclico, tal como pirimidinilo.

En una realización adicional de la fórmula I, R³ es hidrógeno. En una realización adicional, R³ se selecciona de alquilo C₁₋₈, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o t-butilo. En una realización adicional, R³ se selecciona de un halógeno, tal como Cl, F, Br o I, por ej., Cl. En una realización adicional de la fórmula I, R³ es -NR¹³R¹⁴ donde R¹³ y R¹⁴ se seleccionan, en forma independiente, de hidrógeno, alqu(en/in)ilo C₁₋₈, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈-alqu(en/in)ilo C₁₋₈ o arilo.

En una realización adicional de la fórmula I, R^3 es $-NR^{13}R^{14}$ donde R^{13} y R^{14} junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros seleccionado de 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolilo o 1-pirazolilo, sustituido en forma opcional con un alquilo C_{1-6} . En una realización adicional de la fórmula I, R^3 es fenilo. En una realización adicional de la fórmula I, R^3 es fenilo sustituido con un halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanilo, hidroxil, hidroxialqu(en/in)ilo C_{1-6} , haloalqu(en/in)ilo C_{1-6} , haloalqu(en/in)iloxi C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , acilo, alqu(en/in)il C_{1-6} -oxicarbonilo o alqu(en/in)ilo C_{1-6} -sulfonilo, tal como fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes, normalmente uno, seleccionados de alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} , por ej. metoxi, o uno seleccionado de ciano. En una realización adicional de la fórmula I, R^3 es un heteroarilo monocíclico, tal como tiofenilo.

En una realización adicional de la fórmula I, R^4 es hidrógeno. En una realización adicional, R^4 se selecciona de alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o t-butilo. En una realización adicional, R^4 se selecciona de un halógeno, tal como Cl, F, Br o I. En una realización adicional de la fórmula I, R^4 es $-NR^{13}R^{14}$ donde R^{13} y R^{14} se seleccionan, en forma independiente, de hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} o arilo. En una realización adicional de la fórmula I, R^4 es $-NR^{13}R^{14}$ donde R^{13} y R^{14} junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros seleccionado de 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolilo o 1-pirazolilo, sustituido en forma opcional con un alquilo C_{1-6} . En una realización adicional de la fórmula I R^4 es fenilo sustituido en forma opcional con un halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanilo, hidroxil, hidroxialqu(en/in)ilo C_{1-6} , haloalqu(en/in)ilo C_{1-6} , haloalqu(en/in)iloxi C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , acilo, alqu(en/in)il C_{1-6} -oxicarbonilo o alqu(en/in)ilo C_{1-6} -sulfonilo, tal como fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes, normalmente uno, seleccionados de alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} , por ej. metoxi.

En una realización adicional de la fórmula I, R^5 es fenilo. En una realización adicional, R^5 es fenilo sustituido con un halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -sulfanilo, haloalquilo C_{1-6} . El anillo fenilo puede contener 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, normalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente de los anteriores, tales como Cl, F, metilo, t-butilo, metoxi, metilsulfanilo o CF_3 . Para ilustrar esto, sin limitar la invención bajo ningún concepto, la siguiente sub-estructura de fórmula I es una realización de la invención:



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X e Y son como se los definió en la fórmula I anterior, incluyendo las realizaciones descritas anteriormente y más adelante, y R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} se seleccionan en forma independiente de H, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -sulfanilo, haloalquilo C_{1-6} . En una realización R^{17} es H. En una realización R^{18} se selecciona de H; halógeno, tal como Cl, o F; haloalquilo C_{1-6} , tal como CF_3 ; o alquilo C_{1-6} , tal como metilo. En una realización R^{19} se selecciona de H; halógeno, tal como Cl, o F; haloalquilo C_{1-6} , tal como CF_3 ; alquilo C_{1-6} , tal como metilo, o t-butilo; alquil C_{1-6} -sulfanilo, tal como -SCH₃; o alquilo C_{1-6} , tal como metoxi. En una realización, R^{20} se selecciona de H; halógeno, tal como Cl o F; haloalquilo C_{1-6} , tal como CF_3 ; o alquilo C_{1-6} , tal como metilo. En una realización R^{21} es H. Normalmente, R^{17} y R^{21} son ambos H, y uno o dos de R^{18} , R^{19} y R^{20} es H, y el(los) sustituyente(s) restante(s) es(son) como se definió con anterioridad. En una realización adicional, R^{17} , R^{19} y R^{21} son todos H, y uno de R^{18} y R^{20} es halógeno, tal como F, y el otro es hidrógeno.

En una realización adicional de la fórmula I, R^5 es naftilo, tal como 1-naftilo, o 2-naftilo. En una realización adicional, R^5 es naftilo sustituido con un halógeno, alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -sulfanilo, haloalquilo C_{1-6} . El naftilo puede contener 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, normalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente de los anteriores, tal como Cl, F, metilo, t-butilo, metoxi, metilsulfanilo o CF_3 . En una realización adicional de la fórmula I, R^5 es heteroarilo monocíclico, sustituido en forma opcional con un halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanilo, hidroxilo, hidroxialqu(en/in)ilo C_{1-6} , haloalqu(en/in)ilo C_{1-6} , haloalqu(en/in)iloxi C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , acilo, alqu(en/in)il C_{1-6} -oxicarbonilo, alqu(en/in)ilo C_{1-6} -sulfonilo o $-NR^{15}R^{16}$ donde R^{15} y R^{16} se seleccionan, en forma independiente, de hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} o arilo, o R^{15} y R^{16} junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que contiene en forma opcional un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N. Normalmente dicho heteroarilo monocíclico se selecciona de oxatiazoles, dioxazoles, ditiatzoles, oxadiazoles, tiadiazoles, triatzoles, isoxatzoles, oxatzoles, isotiazoles, tiazoles, imidatzoles, piratzoles, pirroles, furano(s), tiofeno(s), oxatiazinas, dioxatzinas, ditiatzinas, oxadiazinas, tiadiazinas, triatzinas, oxatzinas, tiazinas, piratzinas, piridatzinas, pirimidinas, oxatiinas, díoxinas, ditiinas, piridinas, piranos o tiinas.

En una realización adicional de la fórmula I, R^6 es H. En una realización adicional, R^6 es alquilo C_{1-6} , tal como metilo. En una realización adicional de la fórmula I, R^6 es alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , tal como alquiloxi C_{1-6} , por ej., metoxi, siempre que X es $CR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se seleccionan, en forma independiente, de H, o alquilo C_{1-6} . En una realización adicional de la fórmula I, R^6 es alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanilo, tal como alquil C_{1-6} -sulfanilo, por ej., metilsulfanilo, siempre que X es $CR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se seleccionan, en forma independiente, de H o alquilo C_{1-6} .

En una realización adicional de la fórmula I, R^7 es H. En una realización adicional R^7 es alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo o isopropilo. En una realización adicional, R^7 es cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , tal como cicloalquilo C_{3-6} , por ej., ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En una realización adicional de la fórmula I, R^8 es H. En una realización adicional R^8 es alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo o isopropilo. En una realización adicional, R^8 es cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , tal como cicloalquilo C_{3-6} , por ej., ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

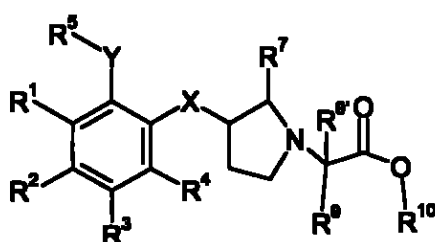
En una realización adicional de la fórmula I, R^9 es H. En una realización adicional, R^9 es alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo o isopropilo. En una realización adicional, R^9 es hidroxialqu(en/in)ilo C_{1-6} , tal como hidroxialquilo C_{1-6} , por ej., hidroximetilo. En una realización adicional, R^9 es alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanil-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , tal como alquil C_{1-6} -sulfanil-alquilo C_{1-6} , por ej. metilsulfaniletilo.

En una realización adicional de la fórmula I, $R^{9'}$ es H. En una realización adicional, $R^{9'}$ es alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo o isopropilo. En una realización adicional, $R^{9'}$ es hidroxialqu(en/in)ilo C_{1-6} , tal como hidroxialquilo C_{1-6} , por ej., hidroximetilo. En una realización adicional, $R^{9'}$ es alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanil-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , tal como alquil C_{1-6} -sulfanil- alquilo C_{1-6} , por ej., metilsulfaniletilo.

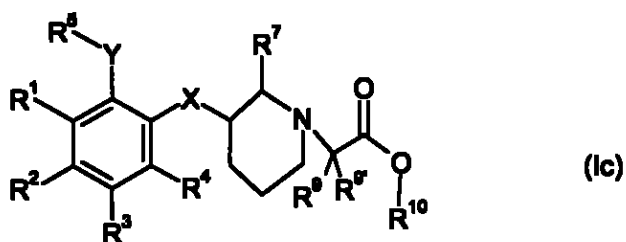
Normalmente, uno de R^9 y $R^{9'}$ es un hidrógeno; sin embargo, ambos pueden seleccionarse en forma independiente de alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo o isopropilo; hidroxialqu(en/in)ilo C_{1-6} , tal como hidroxialquilo C_{1-6} ; o alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanil-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , tal como alquil C_{1-6} -sulfanil- alquilo C_{1-6} .

En una realización adicional de la fórmula I, R^{10} es H.

En una realización adicional de la fórmula I, R^6 y R^8 junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado de 3-7 miembros, y R^7 se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C_{1-6} o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , y R^9 y $R^{9'}$ se seleccionan en forma independiente de H, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxialqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanil-alqu(en/in)ilo C_{1-6} o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} . Para ilustrar esto, sin limitar la invención bajo ningún concepto, las siguientes sub-estructuras de fórmula I son realizaciones independientes de la invención:

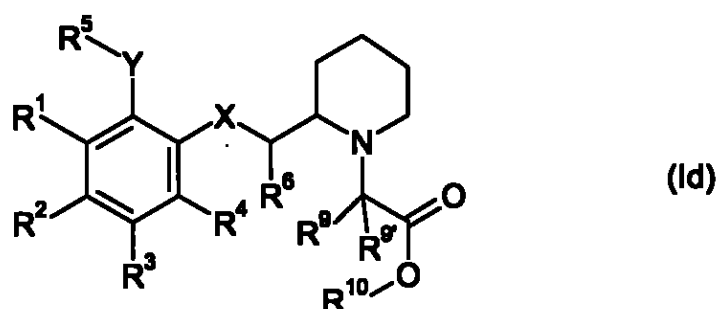


(Ib)



en las cuales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^9 , R^9 , R^{10} , X e Y son como se los definió en la fórmula I anterior, incluyendo las realizaciones descritas.

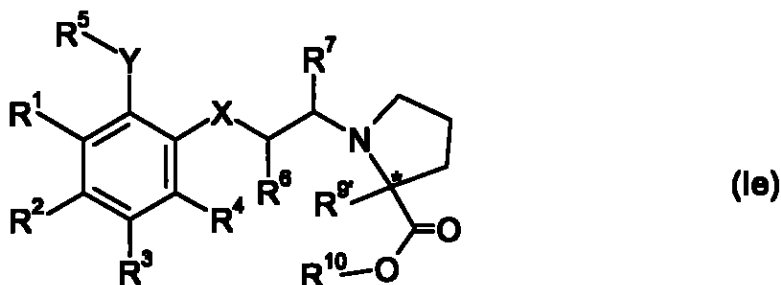
En una realización adicional de la fórmula I, R^7 y R^8 junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado de 3-7 miembros, y R^6 se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanilo o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , siempre que cuando R^6 se selecciona de alqu(en/in)iloxi C_{1-6} o alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanilo entonces X es $CR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se seleccionan, en forma independiente, de H o alquilo C_{1-6} , y R^9 y R^9 se seleccionan en forma independiente de H, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxialqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanil-alqu(en/in)ilo C_{1-6} o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} . Para ilustrar esto, sin limitar la invención bajo ningún concepto, la siguiente sub-estructura de fórmula I es una realización de la invención:



en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^9 , R^{10} , X e Y son como se los definió en la fórmula I anterior, incluyendo las realizaciones descritas.

En una realización adicional de la fórmula I, R^8 y R^9 junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado de 3-7 miembros, y R^6 se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanilo o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , siempre que cuando R^6 se selecciona de alqu(en/in)iloxi C_{1-6} o alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanilo entonces X es $CR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se seleccionan, en forma independiente, de H o alquilo C_{1-6} , y R^7 se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C_{1-6} o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , y R^9 se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxialqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanil-alqu(en/in)ilo C_{1-6} o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} . Para ilustrar

esto, sin limitar la invención bajo ningún concepto, la siguiente sub-estructura de fórmula I es una realización de la invención:



en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , X e Y son como se los definió en la fórmula I anterior, incluyendo las realizaciones descritas, y el asterisco significa que el átomo de carbono al que R^9 está unido es un centro quiral. En una realización de fórmula Ie, el * designa una mezcla racémica del isómero R- y S-. En una realización adicional de la fórmula Ie, el * designa el isómero R. En una realización adicional de la fórmula Ie, el * designa el isómero S.

En realizaciones adicionales de fórmula I, el compuesto es cualquiera de:

ácido (S)-1-{2-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(4-Trifluorometil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(3,4-Dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(3-Cloro-fenoxi)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(4-Cloro-fenoxi)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(4-Metoxi-fenoxi)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(3,4-Difluoro-fenoxi)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido 1-{2(R/S)-[2-(4-Cloro-fenoxi)-fenoxi]-propil}-pirrolidin-2(S)-carboxílico,

ácido 1-{2(R/S)-[2-(3,4-Difluoro-fenoxi)-fenoxi]-propil}-pirrolidin-2(S)-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(3-Fluoro-fenoxi)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido 1-{2(R/S)-[2-(3-Fluoro-fenoxi)-fenoxi]-propil}-pirrolidin-2(S)-carboxílico,

ácido 1-{2(R/S)-[2-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propil}-pirrolidin-2(S)-carboxílico,

ácido 1-{2(R/S)-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propil}-pirrolidin-2(S)-carboxílico,
 ácido ({2-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-etil-amino)-acético,
 ácido 2-{3-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico,
 ácido ({2-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-metil-amino)-acético,
 ácido ({2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-metil-amino)-acético,
 ácido {2-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoximetil]-piperidin-1-il}-acético,
 ácido ({2-[2-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-metil-amino)-acético,
 ácido {4-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-piperidin-1-il}-acético,
 ácido (N-2-propil-{2-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-amino)-acético,
 ácido ({2-[2-(3,4-Dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-etil-amino)-acético,
 ácido (N-Etil-{2-[2-(4-metilsulfanil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-amino)-acético,
 ácido 2-{3-[2-(3,4-Dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico,
 ácido (S)-{3-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-acético,
 ácido ({2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-etil-amino)-acético,
 ácido (N-2-propil-{2-[2-(4-metilsulfanil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-amino)-acético,
 ácido {3-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-acético,
 ácido ({2-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({2-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-metil-amino)-acético,
 ácido {4-[2-(3,4-Dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-piperidin-1-il}-acético,
 ácido 2-{3-[2-(4-Trifluorometil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico,
 ácido ({2-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-2-propil-amino)-acético,
 ácido ({2-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-metil-amino)-acético,
 ácido {2-[2-(4-Metilsulfanil-fenilsulfanil)-fenoximetil]-piperidin-1-il}-acético,
 ácido ({2-[2-(3,4-Dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-metil-amino)-acético,
 ácido (N-Metil-{2-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-amino)-acético,
 ácido 2-{3(R)-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico,
 ácido 2-{3(R)-[2-(3,4-Dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico,
 ácido 2-{3(R)-[2-(4-metilfenil)-sulfanil-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico,
 ácido {3(R)-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-acético,
 ácido 2-{3(R)-[2-(4-Trifluorometil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico,
 ácido 2-{3(R)-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico,

ácido ({1-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-fenoximetil]-propil}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(3,4-Dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-butan-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(3,4-Dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-butan-3-metil-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-butan-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({1-[1-(3-Cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-butan-4-metil-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]propan-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido (S)-({1-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il}-N-metil-amino)-acético,
 ácido (S)-({1-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(3,4-Dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-fenoximetil]-propil}-N-metil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-fenoximetil]-propil}-N-etil-amino)-acético,
 ácido (N-Etil-{1-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoximetil]-propil}-amino)-acético,
 ácido (R)-({2-[2-(3,4-Dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-1-metil-etil}-N-etil-amino)-acético,
 ácido (S)-(2{2-[2-(4-Cloro-fenoxi)-fenoxi]-propil-N-metil-amino)-acético,
 ácido (R)-(2{2-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-}-propil-N-metil-amino)-acético,
 ácido ({2-[2-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propil}-N-metil-amino)-acético,
 ácido ({2-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-1-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-3-metil-butan-2-il}-N-metil-amino)-acético
 ácido ({3-metil-1-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenoxi]-butan-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-butan-2-il}-N-metil-amino)-acético,
 ácido (S)-(1{2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il}N-metil-amino)-acético,
 ácido (S)-(2{2-[2-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propil}-N-metil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-3-metil-butan-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido (S)-({1-[2-(3,4-Dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il}-N-metil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-3-metil-butan-2-il}-N-metil-amino)-acético,

ácido ({1-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-3-metil-propan-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-1-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({2-[2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-1-il}-N-ciclohexil-amino)-acético,
 ácido { [2-(2-(4-metilsulfanil-fenoxi)-propan-1-il)-N-ciclohexil-amino]-acético,
 ácido ({2-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-1-il}-N-ciclohexil-amino)-acético,
 ácido (S)-1-{3-[2-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-fenil]-propil}-pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-2-({2-[3-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-4-iloxi]-etil}-metil-amino)-propiónico,
 ácido ({2-[3-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-4-iloxi]-etil}-metil-amino)-acético,
 ácido (S)-1-{2-[4-Cloro-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-1-{2-[3-Cloro-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-1-{2-[5-Cloro-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-1-{2-[4-Ciano-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico
 ácido (S)-1-{2-[5-Cloro-2-fenilsulfanil-fenoxi]-etil}pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-1-{2-[3-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-4-iloxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-{2-[4'-Metoxi-3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-4-iloxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-{2-[4'-Ciano-3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-4-iloxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-1-{2-[4'-Ciano-4-(3-fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-3-iloxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-1-{2-[2-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-5-tiofen-3-il-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-1-{2-[2-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-4-pirimidin-5-il-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-1-{2-[3-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-3-metansulfonil-bifenil-4-iloxi]-etil}-pirrolidin-2(S)-carboxílico,
 ácido (S)-1-{2-[2-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-4-morfolin-4-il-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-1-{2-[2-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-4-piperidin-1-il-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Cada uno de estos compuestos se considera una realización específica y puede ser tema de reivindicaciones individuales.

La presente invención comprende, además, sales de los presentes compuestos, normalmente sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Dichas sales incluyen sales de adición con ácido aceptables desde el punto de vista farmacéutico, sales metálicas, de amonio y alquilamonio aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Las sales de adición con ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos como así también de ácidos orgánicos.

Ejemplos representativos de ácidos inorgánicos apropiados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Ejemplos representativos de ácidos orgánicos apropiados incluyen el ácido fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metansulfónico, maleico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metansulfónico, etansulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilen salicílico, etandisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, ácidos teofilin acéticos, como también las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y similares. Ejemplos adicionales de sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico mencionadas en J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, que se incorpora aquí a modo de referencia.

Ejemplos de sales metálicas incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares.

Ejemplos de sales de amonio y alquilamonio incluyen sales de amonio, metil-, dimetil-, trimetil-, etil-, hidroxietil-, dietil-, n-butil-, sec-butil-, ter-butil-, tetrametilamonio y similares.

Además, los compuestos de esta invención pueden existir en formas no solvatadas como también en formas solvatadas con solventes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tales como agua, etanol y similares. En general, las

formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas solvatadas a los fines de esta invención.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos y se aspira a que cualquier isómero óptico (es decir, enantiómeros o diastereómeros), como los isómeros ópticos separados, puros o parcialmente purificados y cualquiera de sus mezclas incluyendo mezclas racémicas, se incluya dentro del alcance de la invención.

Las formas racémicas pueden resolverse en antípodas ópticas a través de métodos conocidos, por ejemplo por separación de sus sales diastereómeras con un ácido ópticamente activo, y liberando el amino compuesto ópticamente activo por tratamiento con una base. Otro método para resolver los racematos en antípodas ópticas se basa en la cromatografía en una matriz ópticamente activa. Los compuestos racémicos de la presente invención pueden resolverse también en sus antípodas ópticas, por ej., por cristalización fraccionada de las sales d- o l- (tartratos, mandelatos o alcanforsulfonatos). Los compuestos de la presente invención pueden resolverse, además, por formación de los derivados diastereoméricos.

Pueden utilizarse métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por aquellos expertos en el arte. Dichos métodos incluyen aquellos descritos por J. Jaques, A. Collet and S. Wilen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

Los compuestos ópticamente activos pueden prepararse, además, a partir de materiales de partida ópticamente activos.

En forma adicional, cuando se encuentra un enlace doble o un sistema anular total o parcialmente saturado en la molécula pueden formarse isómeros geométricos. Se aspira a que cualquier isómero geométrico, como isómeros separados, puros o parcialmente purificados, o sus mezclas, se incluyan dentro del alcance de la invención. Del mismo modo, las moléculas que tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. Además, se aspira a que estos se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

En forma adicional, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se aspira a que cualquier forma

tautomérica que son capaces de formar los compuestos estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

La invención abarca, además, los profármacos de los presentes compuestos, que luego de la administración sufren conversión química por procesos metabólicos antes de convertirse en sustancias farmacológicamente activas. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de fórmula general (I), que son ampliamente convertibles in vivo en el compuesto requerido de fórmula (I). Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de los derivados de profármacos apropiados se describen, por ejemplo, en "Design de Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

La invención abarca, además, los metabolitos activos de los presentes compuestos.

Como se mencionó con anterioridad, los compuestos de fórmula I son potentes inhibidores del transportador de glicina, y en consecuencia pueden aplicarse para el tratamiento, incluyendo la prevención, de la esquizofrenia, incluyendo los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia y otras psicosis, y en la mejoría de la cognición en afecciones en las cuales están dañados los procesos cognitivos, es decir, enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia por SIDA, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica o enfermedades en las cuales el cerebro está dañado por influencia interna o externa, tal como traumatismo de cráneo o infarto, y trastornos convulsivos tales como epilepsia, espasticidad o mioclonos.

En consecuencia, en un aspecto adicional la invención se refiere a un compuesto de fórmula I para usar como medicamento.

La presente invención se refiere, además, a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y a vehículo o diluyente aceptable para uso farmacéutico. La composición puede comprender cualesquiera de las realizaciones de fórmula I descritas con anterioridad.

En una realización de la composición farmacéutica, el compuesto de fórmula I está presente en una cantidad de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día.

La presente invención se refiere, además, al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno, en los cuales un inhibidor del transporte de glicina resulta beneficioso. El medicamento puede comprender cualesquiera de las realizaciones de fórmula I descritas con anterioridad.

En particular, la presente invención se refiere, además, al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia. Dicha esquizofrenia incluye los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia y otras psicosis.

En una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la demencia por infartos múltiples. En una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento del SIDA. En una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la demencia. En una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Huntington. En una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. En una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales el cerebro está dañado por influencia interna o externa. En una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento del traumatismo de cráneo. En una realización adicional, la presente

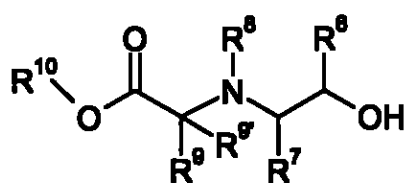
invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento del infarto. En una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos convulsivos. En una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia. En una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la espasticidad. En una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento del mioclonos. En una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I como se indicó con anterioridad o una de sus sales de adición con ácidos aceptables para uso farmacéutico para la preparación de un medicamento para el tratamiento del trastorno del estrés post-traumático. El medicamento puede comprender cualesquiera de las realizaciones de fórmula I descritas con anterioridad.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionados del grupo formado por los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, incluyendo los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia y otras psicosis, y en la mejora de la cognición en afecciones en las cuales están dañados los procesos cognitivos, es decir, enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia por SIDA, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica o enfermedades en las cuales el cerebro está dañado por influencia interna o externa, tales como traumatismo de cráneo o infarto, y los trastornos convulsivos tal como epilepsia, espasticidad o mioclonos, en el cuerpo de un animal vivo, incluyendo un humano, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para el tratamiento del trastorno de estrés post-traumático en el cuerpo de un animal vivo, incluyendo un humano, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente

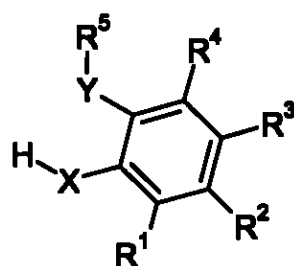
efectiva de un compuesto de fórmula I como se indicó con anterioridad o una de sus sales de adición con ácido aceptables para uso farmacéutico.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula I, que comprende el acoplamiento de un alcohol de fórmula II



(II)

con un fenol de fórmula III

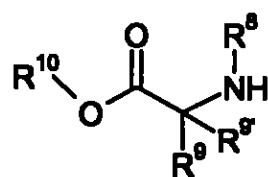


(III)

en las cuales R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R⁹, R¹⁰, X e Y son como se los definió en la fórmula I anterior.

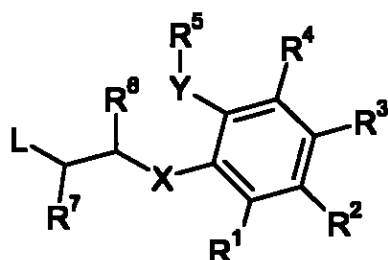
La reacción se realiza normalmente en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano o dietil éter que contiene un agente de acoplamiento tal como trietilfosfina y dietilazodicarboxilato o 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina a temperatura ambiente.

En forma alternativa, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula I, que comprende la alquilación de una amina de fórmula IV



(IV)

con un agente alquilante de fórmula V

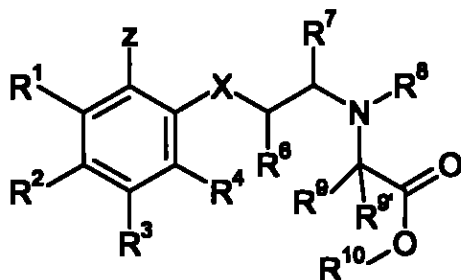


(V)

en las cuales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X e Y son como se los definió en la fórmula I anterior, y L es un grupo saliente apropiado tal como halógeno, mesilato o tosilato.

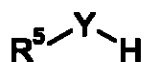
La reacción se realiza normalmente en un solvente apropiado tal como etanol, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo que contiene una base orgánica tal como carbonato de potasio o cesio o una base orgánica tal como N-etil diisopropilamina a una temperatura elevada de 40-80°C.

En forma alternativa pueden prepararse compuestos de fórmula I por acoplamiento de los intermediarios de fórmula VI donde Z es un yoduro, R^1 - R^{10} son como se los describió con anterioridad e Y es azufre.



(VI)

con intermediarios de fórmula VII



(VII)

La reacción de acoplamiento cruzado se realiza normalmente como se describió en Schopfer (Tetrahedron, 2001, 57, 3069-3073), donde se acopla un yoduro de fórmula IV a un tiol de fórmula R^5 -S-H usando catalizadores de paladio en tolueno a temperaturas elevadas.

Los compuestos de fórmula I en los cuales R^{10} es hidrógeno pueden prepararse por hidrólisis de los ésteres correspondientes $COOR^{10}$ donde R^{10} es un polímero insoluble o por ej. alquilo C_{1-6} , arilo o aril- C_{1-6} -alquilo. Esto puede realizarse en condiciones alcalinas, por ejemplo usando hidróxido de sodio acuoso en un solvente alcohólico o en condiciones ácidas en la hidrólisis de un butil éster terciario o la disociación de un polímero insoluble. Este método es, además, un aspecto de la presente invención.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o combinados con vehículos o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en una sola dosis o en dosis múltiples. La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede formularse con vehículos o diluyentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico como así también cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales tales como aquellas descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

La composición farmacéutica puede formularse específicamente para administrar por cualquier vía apropiada tal como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneana, vaginal y parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intratecal, endovenosa e intradérmica), prefiriéndose la vía oral. Se apreciará que la vía preferida dependerá de la condición general y la edad del sujeto a tratar, la naturaleza de la afección a tratar y el ingrediente activo elegido.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Siempre que sea apropiado, se las puede preparar con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o se las puede formular para proveer una liberación controlada del ingrediente activo, tales como liberación prolongada o sostenida de acuerdo con métodos conocidos en el arte.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles inyectables acuosas y no acuosas como también polvos estériles para reconstituir en soluciones o suspensiones inyectables estériles antes de usar. Se contemplan, además, dentro del alcance de la presente invención las formulaciones de depósito.

Otras formas apropiadas de administración incluyen supositorios, aerosoles, ungüentos, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.

Una dosificación oral típica se encuentra comprendida dentro del rango de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, con preferencia desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, y con mayor preferencia desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día administrados en una o más dosis tales como 1 a 3 dosis. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y la condición general del sujeto tratado, la naturaleza y la gravedad de la afección tratada y cualquier enfermedad concomitante a tratar y otros factores evidentes para aquellos expertos en el arte.

Las formulaciones pueden presentarse en forma conveniente en formas de dosificación unitaria por métodos conocidos por aquellos expertos en el arte. Una forma de dosificación típica para administración oral una o más veces por día tal como 1 a 3 veces por día puede contener desde 0,01 hasta aproximadamente 1000 mg, con preferencia desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 500 mg, y con mayor preferencia desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 200 mg.

Para vías parenterales tales como la administración endovenosa, intramuscular, y una administración similar, normalmente las dosis se encuentran en el orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para administración oral.

Los compuestos de esta invención se utilizan, en general, como sustancia libre o como una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Un ejemplo es una sal de adición con base de un compuesto que tiene la utilidad de un

ácido libre. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un ácido libre dichas sales se preparan en un modo convencional tratando una solución o suspensión de un ácido libre de fórmula (I) con un equivalente químico de una base aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Anteriormente se mencionaron ejemplos representativos.

Para administración parenteral, pueden emplearse soluciones de los nuevos compuestos de fórmula (I) en solución acuosa estéril, polietilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o maní. Dichas soluciones acuosas deben tener el pH sustancialmente regulado si es necesario y primero tomar isotónico el diluyente líquido con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente apropiadas para administración endovenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneana. Aquellos expertos en el arte encontrarán disponibles ampliamente los medios acuosos estériles mediante el uso de técnicas estándar conocidas.

Los vehículos farmacéuticos apropiados incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes, solución acuosa estéril y varios solventes orgánicos. Algunos ejemplos de vehículos sólidos son la lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, estearato de magnesio, ácido esteárico y ésteres de celulosa de alquilo inferior. Algunos ejemplos de vehículos líquidos son el jarabe, el aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácido graso, polioxietileno y agua. En forma similar, el vehículo o el diluyente pueden incluir cualquier material de liberación prolongada conocido en el arte, tal como monoesterato de glicerilo o diesterato de glicerilo, solos o mezclados con una cera. La composición farmacéutica formada por combinación de los nuevos compuestos de fórmula (I) y los vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico se administran, entonces, ampliamente, en una variedad de formas de dosificación apropiadas para las vías de administración descritas. Las formulaciones pueden presentarse en forma conveniente en forma de dosificación unitaria a través de métodos conocidos en el arte de la farmacia.

Las formulaciones de la presente invención apropiadas para administración oral pueden presentarse como unidades individuales tales como cápsulas o

comprimidos, cada uno con una cantidad predeterminada de componente activo, y las cuales pueden incluir un excipiente apropiado. En forma adicional, las formulaciones para administración oral pueden encontrarse en forma de polvo o gránulos, una solución o suspensión en líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite.

Si se usa un vehículo sólido para administración oral, la preparación puede ser una tableta, colocada en una cápsula dura de gelatina en forma de polvo o pellet o puede tener la forma de gragea o pastilla.

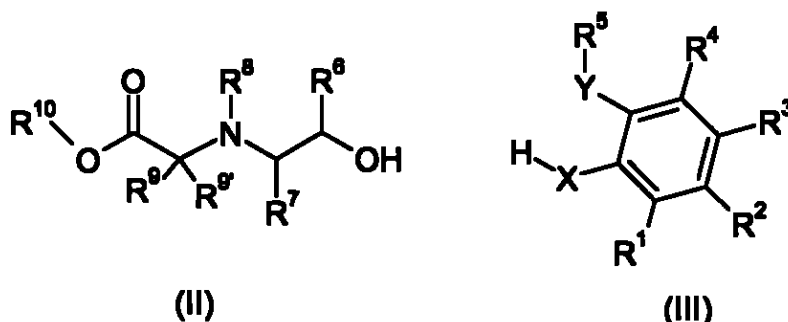
La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente aunque usualmente será desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 1 g.

Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede presentarse en forma de jarabe, emulsión, cápsula blanda de gelatina o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución acuosa o no acuosa.

Método para preparar los compuestos de fórmula I

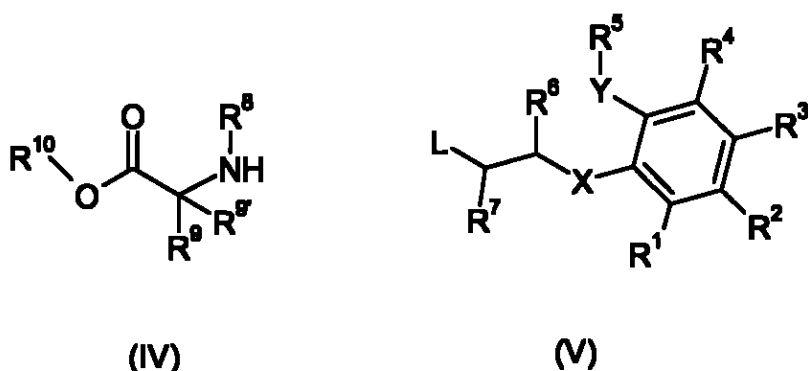
Los compuestos de la invención se preparan mediante los siguientes métodos generales.

Acoplamiento del alcohol de fórmula II con un fenol de fórmula III



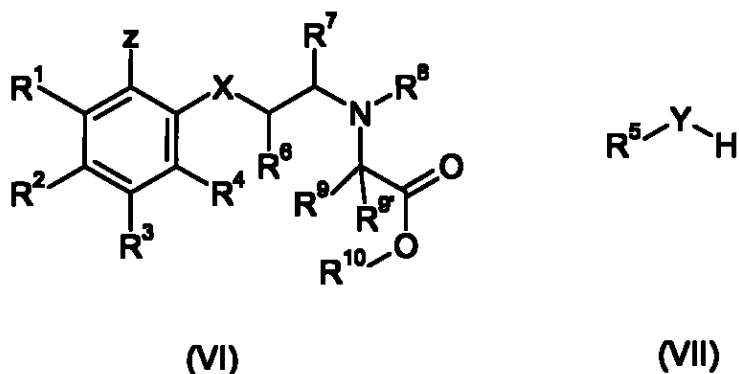
Los sustituyentes R¹-R¹⁰ son como se los definió con anterioridad, X es oxígeno e Y es oxígeno o azufre. La reacción se realiza normalmente en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano o dietil éter que contiene un agente de acoplamiento tal como una combinación de una triaril fosfina y dietilazodicarboxilato o 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina a temperatura ambiente como se describió en Mitsunobu (Synthesis, 1981,1)

En forma alternativa los compuestos de la invención pueden prepararse por alquilación de aminas de fórmula IV con agentes alquilantes de fórmula V.



Los sustituyentes R^1 - R^{10} , X e Y son como se los definió con anterioridad. L es un grupo saliente apropiado tal como halógeno, mesilato o tosilato. La reacción se realiza normalmente en un solvente apropiado tal como etanol, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo que contiene una base orgánica tal como carbonato de cesio o potasio o una base orgánica como N-etil diisopropilamina a una temperatura elevada de 40-80°C.

En forma alternativa, los compuestos de la invención pueden prepararse por acoplamiento de los intermediarios de fórmula VI en los cuales Z un yoduro, R^1 - R^{10} son como se los describió con anterioridad e Y es azufre.

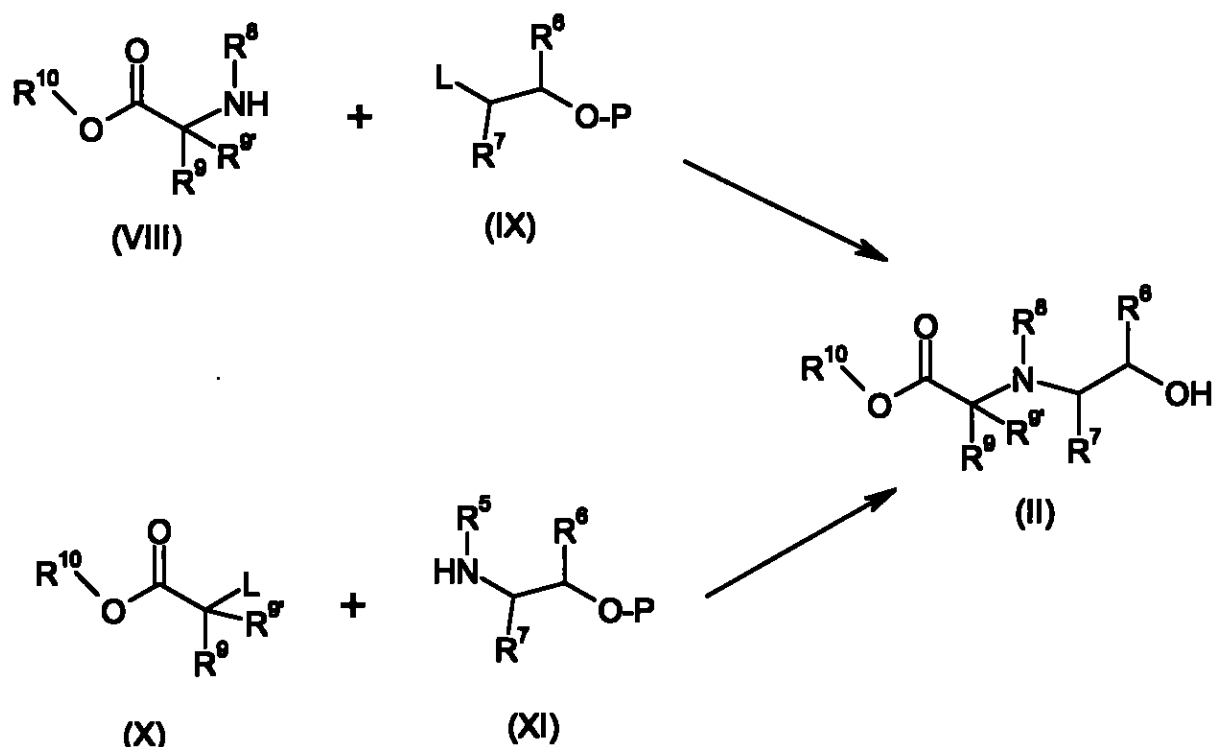


La reacción de acoplamiento cruzado se realiza normalmente como se describió en Schopfer (Tetrahedron, 2001, 57, 3069-3073), donde se acopla un yoduro de fórmula VI con un tiol de fórmula VII, R^5 -S-H usando catalizadores de paladio en tolueno a temperaturas elevadas.

Los compuestos de fórmula I donde R^{10} es hidrógeno pueden prepararse por hidrólisis de los ésteres correspondientes $COOR^{10}$ donde R^{10} es un polímero insoluble o alquilo C_{1-8} , arilo o aril-alquilo C_{1-8} . Esto se realiza en condiciones alcalinas, por ejemplo usando hidróxido de sodio acuoso en un solvente alcohólico o

en condiciones ácidas en la hidrólisis de un butil éster terciario o disociación a partir de un polímero insoluble.

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse como se indica en el Esquema 1.



Esquema 1

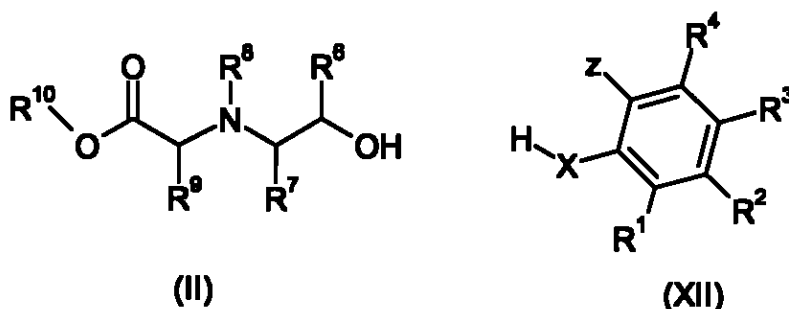
Un derivado de aminoácido de fórmula VIII en la cual R^{10} , R^9 , R^8 y R^6 son como se los definió con anterioridad puede alquilarse con un reactivo alquilante de fórmula IX. En forma alternativa puede hacerse reaccionar un derivado del ácido acético de fórmula X donde R^{10} , R^9 , R^8 son como se los definió con anterioridad y L es un halógeno, mesilato o tosilato con una amina de fórmula XI en la cual R^5 , R^6 y R^7 se definen como se indicó con anterioridad. La reacción se realiza normalmente en un solvente apropiado tal como etanol, N,N- dimetilformamida, DMSO o acetonitrilo que contiene una base orgánica tal como carbonato de cesio o potasio o una base orgánica como N-etil diisopropilamina a una temperatura elevada de 40-150°C. P puede ser hidrógeno o un grupo protector apropiado para un alcohol conocido para aquellas personas expertas en el arte. Este podría ser, por ejemplo ter-butil dimetil sililo o tetrahidropiraniilo. Los métodos para la protección y desprotección de los alcoholes se describen en el libro de texto *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley Interscience, (1991) ISBN 0571623016.

Los intermediarios de fórmula III se prepararon a partir de 2-ciclohexanona como se describe en Samoshin et al. (*Tet. Lett.* 1994 , 35, 7413-7414). En forma alternativa puede convertirse en compuesto organo-metálico un 2-halo-anisol sustituido en forma apropiada con un metal alcalino tal como magnesio (Gilman, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1935, 588) o litio (Hader et al, *J. Organomet. Chem.* 1989, 364, 1-16) y puede hacerse reaccionar con bis-sulfuros de bis arilo. En forma alternativa, los 2-halo-anisoles, en el caso que el halógeno sea yoduro, pueden acoplarse usando catalizadores de paladio/fosfina con un tiofenol como se describe en el método general de Schopfer (*Tetrahedron* 2001, 57 , 3069-3073) para dar los intermediarios, luego de la desmetilación del anisol, de fórmula III.

Los intermediarios de fórmula IV normalmente se encuentran disponibles en el mercado o su síntesis se describe ampliamente en la literatura.

Los compuestos de fórmula V en los cuales X es O pueden prepararse haciendo reaccionar los intermediarios de fórmula III con carbonato de etileno para dar el derivado de O-hidroxietilo que luego puede convertirse en compuestos de fórmula V. En los casos en que L es Cl esto puede realizarse usando tetracloruro de carbono y trifenilfosfina en diclorometano. En el caso del tosilato y el mesilato, puede ser a través del uso de cloruro de tosilo o cloruro de metansulfonilo respectivamente en un solvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano. Estos métodos son estándar para aquellas personas expertas en el arte. Los compuestos de fórmula V en los cuales X es carbono pueden prepararse por alquilación de 2-yodo-bencilhaluros sustituidos en forma apropiada con malonato de dietilo en el procedimiento general descrito por L. F. Fieser, E. Berliner, *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 536 para dar ácidos 2-yodo-fenilpropiónicos. En el caso que X sea azufre, el acoplamiento con un tiofenol apropiado usando catalizadores de cobre de acuerdo con el método de Bartl et al, *Collection Czechoslovak Chem. Commun*, 1981, 46, 141 produce el ácido 2-(arilsulfanil)fenil propiónico que puede reducirse usando métodos estándar tales como un complejo borano-tetrahidrofurano o un hidruro doble de litio y aluminio a 2-(arilsulfanil)fenil propanol. La activación del alcohol por desplazamiento nucleofílico puede realizarse como se describió con anterioridad.

Los compuestos de fórmula VI pueden prepararse por reacción de los intermediarios de fórmula II con intermediarios de fórmula XII. Los sustituyentes R^1 - R^{10} son como se los definió con anterioridad, X es oxígeno, azufre o $CR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} son como se los definió con anterioridad, y Z es un yoduro. La reacción se realiza normalmente en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano o dietil éter que contiene un agente de acoplamiento tal como trifenilfosfina y dietilazodicarboxilato o 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina a temperatura ambiente.



Los intermediarios de fórmula XII en los cuales Z es un yoduro se encuentran disponibles en el mercado o pueden obtenerse fácilmente por desmetilación del correspondiente 2-yodo-anisol usando, por ejemplo, tribromuro de boro en tolueno o métodos similares conocidos para aquellas personas expertas en el arte. En forma alternativa el tratamiento del correspondiente anisol con ter-butil litio y la desactivación con yodo como se describe en Iwao (*J. Org. Chem.* 1990, 55, 3622-3627) y la posterior desmetilación proveerá también los intermediarios de fórmula XII. Un tercer método es la conversión del derivado 2-metoxi anilina apropiado en el yoduro en una reacción de Sandmeyer como se describió en Still (*J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753), seguido de desmetilación para dar los intermediarios de fórmula XII. Estos métodos se describen ampliamente en la literatura.

Los ejemplos de fórmula I pueden prepararse, además, por modificaciones de la fórmula I donde R^1 - R^4 puede ser bromuro o yoduro y R^{10} es como se definió con anterioridad pero no es hidrógeno. En este método, puede hacerse reaccionar los intermediarios como se describió, por ejemplo, con un ácido o éster aril o heteroaril borónico usando condiciones de Suzuki para obtener el aril o heteroaril derivado sustituido en forma apropiada. En forma alternativa la reacción con una amina

usando catalizadores de paladio permite el acceso a ejemplos en los cuales se reemplaza el bromuro o yoduro con la amina en los ejemplos de fórmula I.

Ejemplos

Métodos Generales

Los datos analíticos de CL-EM se obtuvieron en un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con fuente de IonSpray y sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. Columna: 30 X 4,6 mm Waters Symmetry de C18 con tamaño de partícula de 3,5 μ m; Sistema de solventes: A = agua/ácido trifluoroacético (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (5:95:0,03); Método: Elución lineal con gradiente desde 90% de A a 100% de B en 4 min y con un caudal de flujo de 2 ml/min. La pureza se determinó por integración del gráfico UV (254 nm) y ELSD. Los tiempos de retención (TR) se expresaron en minutos.

La purificación por CL Preparativa-EM se realizó en el mismo instrumento. Columna: 50 X 20 mm YMC ODS-A con tamaño de partícula de 5 μ m; Método: Elución lineal con gradiente desde 80% de A a 100% de B en 7 min y con un caudal de flujo de 22,7 ml/min. La recolección de fracciones se realizó por detección de EM de flujo intermitente.

Los espectros de ^1H RMN se registraron a 500,13 MHz en un instrumento Bruker Avance DRX500 o a 250,13 MHz en un instrumento Bruker AC 250. Como solventes se utilizaron cloruro de metileno (99,8%D), cloroformo (99,8%D) o dimetil sulfóxido (99,8%D) deuterados. Se utilizó TMS como estándar de referencia interna. Los valores de desviación química se expresaron en valores en ppm. Se usaron las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de señales de RMN: s = singulete, d = duplete, t = triplete, q = cuadruplete, qui = quintuplete, h = hepteto, dd = doble duplete, dt = doble triplete, dq = doble cuadruplete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete y b = singulete amplio.

Para la cromatografía por intercambio iónico, se utilizó el siguiente material: columnas SCX (1 g) de Varian Mega Bond Elut®, No. de catálogo de Chrompack 220776. Antes del uso, se preconditionaron las columnas SCX con solución al 10% de acético ácido en metanol (3 ml). Para la eliminación de complejos por irradiación, se usó una fuente de luz ultravioleta (300 W) de Philipps.

La PPh_3 unida a polímero (0,93 mmol/g, malla 100-200) se adquirió de Senn Chemicals.

Preparación de los Intermedarios de Fórmula XI

1-Ciclohexilamino-propan-2-ol

Se mezclaron ciclohexanona (0,98 g, 10 mmol) y 1-amino-propan-2-ol (0,75g, 10 mmol) y se agregaron MeOH (20 ml), ácido acético (12 mg, 0,5 mmol), resina de cianoborohidruro (7 g, 14 mmol, 2 mmol/g, preparada como se describió en A. R. Sande et al, *Tetrahedron Letters* 1984, 3501). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 h. Se eliminó la resina por filtración y se evaporó el filtrado *al vacio*. Se usó el producto en bruto sin purificación adicional.

2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-propilamina

Se disolvió *ter-butil-cloro-dimetil-silano* (2,6 g 17 mmol) en DCM (20 ml). Se agregaron 1-amino-propan-2-ol (1,2 g, 16 mmol), trietilamina (2,2 ml, 16 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h. Se agregó agua (10 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporó el filtrado *al vacio*. Se aisló el producto como un aceite. Rendimiento: 2,4 g, 80%.

Los siguientes intermedarios se prepararon de un modo análogo:

2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etilamina

1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-propilamina

1-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-propilamina

1-(S)-2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-metil-etilamina

1-(R)-2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)- metil-etilamina

Preparación de los Intermedarios de Fórmula II

ter-butil éster del ácido (2-hidroximetil-piperidin-1-il)-acético

Se disolvió el *ter-butil éster del ácido bromo-acético* (0,39 g, 2 mmol) en DMF (1 ml). Se agregó una solución de piperidin-2-il-metanol (0,25 g, 2,2 mmol) en DMF (1 ml) y diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 h. Se eliminó el solvente *al vacio*. EtOAc (20 ml) y se agregó agua (7 ml). Se separaron las dos fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc

(20 ml). Se secaron las fases combinadas de EtOAc sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporó el filtrado *al vacío*. Se aisló el producto como un aceite. Rendimiento: 0,37 g, 80%.

Los siguientes intermediarios se prepararon de un modo análogo:

ter-butil éster del ácido [(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-acético

ter-butil éster del ácido [etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-acético

ter-butil éster del ácido [(2-hidroxi-etil)-isopropil-amino]-acético

ter-butil éster del ácido (4-Hidroxi-piperidin-1-il)-acético

ter-butil éster del ácido (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-acético

ter-butil éster del ácido (R)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-acético

ter-butil éster del ácido 2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propiónico

ter-butil éster del ácido (S)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-acético

ter-butil éster del ácido (S)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propiónico

ter-butil éster del ácido [ciclohexil-(2-hidroxi-propil)-amino]-acético

ter-butil éster del ácido [2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-propilamino]-acético

Se disolvió 2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-propilamina (6,0 g, 31,6 mmol) en DMF (60 ml). Se agregó diisopropiletilamina (5,5 ml, 31,6 mmol) y ter-butil éster del ácido bromo-acético (3,6 g, 18,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 h. Se evaporó la mezcla sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente, comenzando la elución con acetato de etilo/heptano 20:80 hasta acetato de etilo/heptano 80:20. Se aisló el producto como un aceite. Rendimiento: 4,0 g, 71%.

Los siguientes intermediarios se prepararon de un modo análogo:

ter-butil éster del ácido [2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etilamino]-acético

ter-butil éster del ácido [1-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-propilamino]-acético

ter-butil éster del ácido [1-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-metil-propilamino]-acético

ácido (S)-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etilamino]-acético

ter-butil éster del ácido (R)-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etilamino]-acético

ter-butil éster del ácido [Etil-(2-hidroxi-propil)-amino]-acético

Se disolvió el ter-butil éster del ácido [2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-propilamino]-acético (1,2 g, 4 mmol) y diisopropiletilamina (9,7 ml, 56 mmol) en DMF

(20 ml). Se agregó yodo-etano (2,6 ml, 32 mmol). La reacción se agitó a 50°C durante 16 h. Se eliminó el solvente *al vacío*. Se disolvió el producto en bruto en EtOAc (100 ml) y se lavó la solución con agua (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el filtrado *al vacío*.

Se disolvió el residuo en acetonitrilo (30 ml) y se agregó Et₃N 3HF (1,3 ml, 8 mmol). La reacción se agitó durante 16 h. Se eliminó el solvente *al vacío*. Se disolvió el producto en bruto en EtOAc (100 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) y solución saturada de cloruro de sodio (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró lentamente la solución a través de 5 g de gel de sílice. Se evaporó el filtrado *al vacío*. Rendimiento: 0,17 g, 20%.

Los siguientes intermediarios se prepararon de un modo análogo:

ter-butil éster del ácido [etil-(2-hidroxi-1-metil-etil)-amino]-acético

ter-butil éster del ácido [etil-(1-hidroximetil-propil)-amino]-acético

ter-butil éster del ácido [etil-(1-hidroximetil-2-metil-propil)-amino]-acético

ter-butil éster del ácido (S)-[etil-(2-hidroxi-1-metil-etil)-amino]-acético

ter-butil éster del ácido (R)-[etil-(2-hidroxi-1-metil-etil)-amino]-acético

Preparación de los Intermediarios de Fórmula II

ter-butil éster del ácido [(1-hidroximetil-2-metil-propil)-metil-amino]-acético

Se disolvieron el *ter-butil éster del ácido* {[1-(*ter-butil-dimetil-silaniloximetil*)-2-metil-propil]-amino}-acético (1,9 g, 6,1 mmol) y diisopropiletilamina (4,2 ml, 24 mmol) en DMF (15 ml). Se agregó lentamente una solución de MeI (0,45 ml, 7,3 mmol) en DMF (100 ml) durante 15 min. La reacción se agitó durante 2½ h. Se eliminó el solvente *al vacío*. Se disolvió el producto residual en EtOAc (100 ml) y se lavó la solución con agua (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el filtrado *al vacío*. Se disolvió el residuo en acetonitrilo (45 ml) y se agregó Et₃N 3HF (2 ml, 12,3 mmol). La reacción se agitó durante 16 h. Se eliminó el solvente *al vacío*. Se disolvió el producto en bruto en EtOAc (100 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) y solución saturada de cloruro de sodio (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró lentamente la solución a través de 5 g de gel de sílice. Se evaporó el filtrado *al vacío*. Rendimiento: 1,1 g, 78%.

Los siguientes intermediarios se prepararon de un modo análogo:

ter-butil éster del ácido [(2-hidroxi-1-metil-etil)-metil-amino]-acético

ter-butil éster del ácido [(1-hidroximetil-propil)-metil-amino]-acético

ter-butil éster del ácido (S)-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-metil-amino]-acético

ter-butil éster del ácido (R)-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-metil-amino]-acético

ter-butil éster del ácido [(2-hidroxi-propil)-metil-amino]-acético

Preparación de los Intermediarios de fórmula II usando Intermediarios de Fórmula VIII e Intermediarios de Fórmula IX

ter-butil éster del ácido (S)-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-2-carboxílico

Se disolvió el *ter-butil éster del ácido L-pirrolidin-2-carboxílico* (0,41 g, 2,4 mmol) en DMF (2 ml) que contiene diisopropiletilamina (1,25 ml, 7,2 mmol). Se agregó una solución de 2-bromo-etanol (0,34 ml, 4,8 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 16 h. Se eliminó el solvente *al vacío*. EtOAc (20 ml) y se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc (20 ml). Se secaron las fases combinadas de EtOAc sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporó el filtrado *al vacío*. Se aisló el producto como un aceite. Rendimiento: 0,37 g, 72%.

El siguiente intermediario se preparó de un modo análogo:

ter-butil éster del ácido (S)-1-(2-hidroxi-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

Preparación de los Intermediarios de Fórmula III

2-(4-Cloro-fenoxi)-fenol

El compuesto se sintetizó como se describe en G. W. Yeager, D.N. Schissel, *Synthesis* 1995, 28-30.

Los siguientes intermediarios se prepararon de un modo análogo:

2-(3,4-Difluoro-fenoxi)-fenol

2-(3-Fluoro-fenoxi)-fenol

2-(3-Cloro-fenoxi)-fenol

2-(4-Metoxi-fenoxi)-fenol

3-Cloro-2-yodoanisol

Una solución de 3-cloroanisol (1,753 g, 12,3 mmol) en THF (60 ml) se enfrió hasta -95°C. Se agregó gota a gota una solución de *sec*-BuLi en ciclohexano (1,3M,

9,5 ml, 12,4 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de -90°C . Luego de 1h se agregó gota a gota una solución de I_2 (3,15 g, 12,4 mmol) en THF (5 ml). Se permitió que la mezcla alcance la temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó dietil éter (100 ml). Se lavó la fase orgánica con Na_2SO_3 1M acuoso, H_2O , salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se adsorbió el producto en bruto sobre gel de sílice. Luego de la purificación por cromatografía flash usando gel de sílice, eluyendo con heptanos/EtOAc, 98:2, se obtuvo el producto como cristales incoloros. Rendimiento: 2,19 g, 66%.

4-Bromo-2-yodo-anisol

Se disolvió 4-bromo-anisol (4,417 g, 23,6 mmol) en acetonitrilo (200 ml) y se colocó bajo atmósfera de argón en ausencia de luz. Se agregó diacetato de yodobenceno (9,18 g, 28,5 mmol) seguido de yodo (3,6 g, 14,2 mmol). Se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego se vertió la mezcla en $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1M (200 ml) y se agitó hasta que la solución resultó incolora. Luego se extrajo la solución con dietil éter (3 x 100 ml). Luego se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. Se filtró el producto en bruto a través de un taco de gel de sílice eluyendo con heptano/ acetato de etilo (3:1) (200 ml). Se concentró el filtrado y se destiló el residuo usando un aparato de Kugelrohr recolectando el compuesto a 75°C , 1 Pa (0,01 mbar).

Rendimiento 4,092g, 55%.

5-Bromo-2-yodo-anisol

Se disolvió 4-bromo-2-metoxi-anilina (20 g, 99 mmol) en agua (695 ml) y ácido sulfúrico concentrado (113 ml). Se enfrió la solución hasta 0°C y se agregó nitrito de sodio (7,5 g, 109 mmol) disuelto en agua (32 ml) y se agitó durante 1 hora a $5-10^{\circ}\text{C}$. Se agregó lentamente yoduro de potasio (21,4g, 129 mmol) disuelto en agua (100 ml) mientras que la mezcla se agitaba vigorosamente. Luego del agregado, se dejó entibiar la mezcla hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 X). Luego se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH 1M, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1M, HCl 1M, NaHCO_3 1M saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica separada (MgSO_4), se

filtró y se concentró *al vacío*. Se purificó el producto por cromatografía flash usando gel de sílice y eluyendo con heptano/acetato de etilo 1:1. Se identificó el producto a partir de las fracciones relevantes que se combinaron y se concentraron *al vacío*.

Rendimiento: 24,12g, 78%

3-Cloro-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenol

Se cargó un balón seco con NaO^tBu (398 mg, 4,14 mmol), CuI (62 mg, 0,33 mmol), neocuproína (66 mg, 0,30 mmol), 3-fluoro-tiofenol (394 mg, 3,07 mmol) y 3-cloro-2-yodoanisol (698 mg, 2,60 mmol). El balón se evacuó y se llenó nuevamente con Ar tres veces. Se agregó tolueno anhidro (10 ml) y se agitó la mezcla a 105°C hasta la mañana siguiente. Se diluyó la mezcla con tolueno (40 ml) y se filtró a través de un taco de gel de sílice y se evaporó hasta la sequedad para dar un rendimiento cuantitativo de *1-Cloro-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-3-metoxi-benceno* en bruto. El material se disolvió en tolueno (20 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó gota a gota BBr₃ puro (0,38 ml, 4,02 mmol) y se permitió que la mezcla alcance la temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se desactivó la mezcla mediante el agregado de H₂O / hielo (80 ml) y dietil éter (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera. Luego de secar sobre Na₂SO₄ se adsorbió el producto en bruto sobre gel de sílice. Luego de la cromatografía flash usando gel de sílice, eluyendo con heptanos/EtOAc, 96:4 se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo. Rendimiento: 642 mg, 97% en dos pasos.

4-Cloro-1-(3-fluoro-fenilsulfanil)-2-metoxibenceno

Se cargó un balón seco con KO^tBu (1,903 g, 17,0 mmol), 5-cloro-2-yodoanisol (4,054 g, 15,1 mmol), Pd₂dba₃ (144 mg, 0,16 mmol), DPEPhos (176 mg, 0,33 mmol) y 3-fluoro-tiofenol (1,903 g, 17,0 mmol). El balón se evacuó y se llenó nuevamente con Ar tres veces. Se agregó tolueno anhidro (80 ml) y se agitó la mezcla a 95°C durante 2 h. Se filtró la mezcla a través de un taco de gel de sílice seguido de adsorción sobre gel de sílice. Luego de la purificación por cromatografía flash usando gel de sílice, eluyendo con heptanos/EtOAc, 97:3, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo (3,41 g, 85%).

y los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo:

4-Bromo-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-1-metoxi-benceno

5-Bromo-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-1-metoxi-benceno

4-Fenil-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-1-metoxi-benceno

4-Ciano-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-1-metoxi-benceno

5-Cloro-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenol

Una solución de 4-cloro-1-(3-fluoro-fenilsulfanil)-2-metoxibenceno (3,12 g, 11,6 mmol) en tolueno anhidro (60 ml) se enfrió hasta 0°C. Se agregó gota a gota BBr₃ puro (1,50 ml, 15,9 mmol) y se permitió que la mezcla alcance la temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se desactivó la mezcla mediante el agregado de H₂O/hielo (50 ml) y dietil éter (50 ml). Se extrajo la fase acuosa con dietil éter (2x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se adsorbieron sobre gel de sílice. Luego de la cromatografía flash usando gel de sílice, eluyendo con heptanos/EtOAc, 95:5, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo (2,26 g, 77%).

Los siguientes fenoles se prepararon de un modo análogo:

2-Cloro-6-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenol

4-Cloro-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenol

4-Bromo-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenol

5-Bromo-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenol

4-Fenil-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenol

4-Ciano-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenol

Preparación de los Intermedarios V para el Ejemplo 2

Dietil éster del ácido 2-(2-yodo-bencil)-malónico

Se disolvió sodio (0,19 g, 8,2 mmol) en etanol absoluto (12 ml). Se enfrió la solución sobre un baño de hielo. Se agregó dietil éster del ácido malónico (1,3 g, 8,1 mmol). Una solución de 1-clorometil-2-yodo-benceno (2,0 g, 7,9 mmol) en etanol absoluto (6 ml) enfriada sobre un baño de hielo se agregó a la solución de dietil éster del ácido malónico. La solución, que depositó cloruro de sodio, se dejó reposar a 0°C durante 4 h y a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La solución se neutralizó con HCl (4N). Se eliminó el solvente *al vacío* y se disolvió el residuo en diclorometano (25 ml). Se agregó agua (15 ml) y se separaron las fases. Se extrajo nuevamente la fase acuosa con diclorometano (10 ml). Se secaron las fracciones

orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. Rendimiento: 2,86 g, 92%.

Ácido 3-(2-yodo-fenil)-propiónico

Se agregó HCl concentrado (2,3 ml) y agua (0,3 ml) al dietil éster del ácido 2-(2-yodo-bencil)-malónico (1,4 g, 3,6 mmol) y se reflujo la mezcla hasta la mañana siguiente. El material de partida aún podía observarse sobre TLC. Se agregó más HCl concentrado (2 ml) y se reflujo la mezcla hasta la mañana siguiente. A la mezcla se agregó agua (20 ml) y éter (50 ml). Se separaron las dos fases. Se extrajo la fase orgánica con una solución de hidróxido de amonio (5N, 30 ml). La fase alcalina de agua se agregó lentamente a HCl concentrado enfriado en hielo. Se filtró el precipitado blanco y se lavó con agua enfriada con hielo y se eliminó el solvente *al vacío*. Rendimiento: 0,32 g, 32%.

ácido 3-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenil]-propiónico

Se disolvió ácido 3-(2-yodo-fenil)-propiónico (0,3 g, 1,1 mmol) en agua (2,8 ml). Se agregó 3-fluoro-bencenotiol (0,13 g, 0,99 mmol), KOH (0,15 g, 2,6 mmol) y Cu (13 mg, 0,2 mmol). Se reflujo la mezcla hasta la mañana siguiente. Se filtró la solución caliente y se acidificó el filtrado con HCl concentrado. Se extrajo la mezcla con diclorometano (2 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (15 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. Rendimiento: 0,26 g, 96 %.

3-[2-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-fenil]-propan-1-ol

Se suspendió LiAlH_4 (46 mg, 1,22 mmol) en éter (1,7 ml). Se agregó lentamente una solución de ácido 3-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenil]-propiónico (2,6 g, 0,94 mmol) en éter (1,7 ml). La reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se hidrolizó el exceso de LiAlH_4 con agua. Se acidificó la mezcla usando HCl (4N). Se agregó éter (20 ml). Se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con NaOH (2N) y luego con agua. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se evaporó. Rendimiento: 0,14 g, 55%.

1-(3-Yodo-propil)-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-benceno

Se suspendió PPh_3 unido a polímero (0,49 g, 0,46 mmol) en diclorometano (4,5 ml). Se agregó imidazol (0,03 g, 0,46 mmol) e I_2 (0,12 g, 0,46 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se agregó una solución de 3-[2-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-

fenil]-propan-1-ol (0,096 g, 0,37 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y se agitó la mezcla durante 4 h a temperatura ambiente. Se eliminó la resina por filtración y se lavó con diclorometano (2 ml). Se lavó el filtrado con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2X 2 ml) y agua (2 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se evaporó. Rendimiento: 0,096 g, 71%.

2-[3-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-4-iloxi]-etanol

Se disolvió 3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-4-ol (2,65 g, 8,94 mmol) y carbonato de potasio (2,113 g, 15,3 mmol) en DMF (30 ml). Se agregó carbonato de etileno (1,601 g, 18,2 mmol) y se calentó la reacción a 100°C durante 150 minutos. Se dejó enfriar la solución antes de verter la solución cuidadosamente en HCl 2M (50 ml). Se extrajo el producto con dietil éter (50 ml). Se lavó la fase orgánica separada con agua (4 X 50 ml), MgSO_4 acuoso al 4%, salmuera y luego se secó la fase orgánica separada (MgSO_4). Se aisló el producto del título luego de concentrar al vacío. Rendimiento: 2,96g , 97%

Preparación del Intermediario de Fórmula VI para el Ejemplo 4

ter-butil éster del ácido (S)-1-[2-(5-cloro-2-yodo-fenoxi)-etil]-pirrolidin-2-carboxílico

Se disolvieron 5-cloro-2-yodofenol (801 mg, 3,15 mmol) y PPh_3 (1,15 g, 4,41 mmol) en THF (25 ml). Se agregó DIAD (0,91 ml, 4,62 mmol) gota a gota y la solución se agitó durante 20 min. Una solución de *ter*-butil éster del ácido 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-2-(S)-carboxílico (816 mg, 3,79 mmol) en THF (4 ml) se agregó a través de canulación. Se agitó la mezcla durante 40 min a 0°C luego durante 1,5 h a temperatura ambiente y finalmente durante 3 h a 50°C. Se diluyó la mezcla con heptanos (100 ml), se lavó con agua (4x 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó sobre gel de sílice. Luego de la cromatografía flash usando gel de sílice, eluyendo con heptanos/EtOAc, 9:1, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (1,023 g, 72%).

Y el siguiente intermediario se preparó de un modo análogo:

ter-butil éster del ácido (S)-1-[2-(3-yodo-bifenil-4-iloxi)-etil]-pirrolidin-2-carboxílico

Preparación de los Intermediarios de Fórmula XII

3-Yodo-bifenil-4-ol

Se disolvió bifenil-4-ol (5,26 g, 30,9 mmol), yoduro de sodio (4,635 g, 30,9 mmol), hidróxido de sodio (1,276 g, 31,9 mmol) en metanol (85 ml) y se enfrió hasta

0°C. A la solución se agregó hipoclorito de sodio al 12% (p/v) (20 ml) gota a gota manteniendo la temperatura por debajo de 4°C. La solución se agitó a esta temperatura durante 1 hora y luego se agregó tiosulfato de sodio 2M (50 ml) y se ajustó el pH de la solución hasta >pH 7 con HCl 1M. Se filtró la mezcla y se lavó el filtrado con agua. Se secó el sólido en un horno de vacío y luego se obtuvo el producto del título como cristales luego de la recristalización a partir de heptano. Rendimiento 7,08g, 77%.

Preparación de los Intermedios de fórmula I usados en la preparación de los Ejemplos 5-5f, 6 y 6b

ter-butil éster del ácido (S)-1-{2-[4-bromo-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico

Se disolvió 4-bromo-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenol (2,898 g, 9,69 mmol) y trifenilfosfina (3,558 g, 13,6 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) y se enfrió hasta 0°C bajo atmósfera inerte. A la solución se agregó DEAD (2,81 ml, 14,27 mmol) gota a gota. Luego de 25 minutos se agregó *ter-butil éster del ácido 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-2-(S)-carboxílico* (2,504 g, 1,163 mmol) en THF (15 ml) a través de canulación. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó heptano (350 ml) y THF (100 ml). Luego se lavó la fase orgánica con agua (4 x 50 ml) y luego salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el filtrado se concentró en presencia de gel de sílice. Se absorbieron los productos brutos sobre gel de sílice y se eluyeron con un gradiente de heptano–heptano:acetato de etilo (85:15). Se aisló el producto luego del concentrado de las fracciones relevantes.

Rendimiento: 3,342 g, 69%

Y el siguiente intermediario se preparó de un modo análogo:

ter-butil éster del ácido (S)-1-{2-[5-bromo-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico

Preparación de los compuestos de la Invención

Ejemplo 1

1aa ácido (S)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico

Una solución del *ter-butil éster del ácido L-1-(2-Hidroxi-etil)-pirrolidin-2-carboxílico* (0,068 mmol) en THF (0,5 ml) se agregó a PPh₃ unido a polímero (75 mg,

0,07mmol). Se agregaron una solución de 2-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-fenol (0,04 mmol) en THF (0,5 ml) y una solución de DEAD (0,068 mmol) en THF (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se eliminó la resina por filtración y se lavó con metanol (2 x 1 ml) y THF (1 ml). Se eliminaron los solventes por evaporación al vacío. Se agregó HCl en ácido acético (1 M, 1,5 ml) y se agitó la mezcla durante 16 h. Se eliminó el solvente *al vacío*. Se purificó el producto en bruto por CL preparativa-EM.

CL/EM (m/z) 362,2 (MH⁺); TR = 1,97; pureza (UV, ELSD): 93%, 100%;
rendimiento: 7,5 mg.

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo:

1ab ácido (S)-1-{2-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico

a partir del ter-butil éster del ácido (S)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-2-carboxílico

CL/EM (m/z) 400,1 (MH⁺); TR = 2,45; pureza (UV, ELSD): 96%, 100%;
rendimiento: 6,2 mg.

1ac ácido (S)-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico

a partir del ter-butil éster del ácido (S)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-2-carboxílico

CL/EM (m/z) 412,0 (MH⁺); TR = 2,21; pureza (UV, ELSD): 99%, 100%;
rendimiento: 5,5 mg.

1ad ácido (S)-1-{2-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico

a partir del ter-butil éster del ácido (S)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-2-carboxílico

CL/EM (m/z) 362,2 (MH⁺); TR = 1,98; pureza (UV, ELSD): 95%, 100%;
rendimiento: 4,8 mg.

1ae ácido (S)-1-{2-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico

a partir del ter-butil éster del ácido (S)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-2-carboxílico

CL/EM (m/z) 378,1 (MH⁺); TR = 2,12; pureza (UV, ELSD): 93%, 100%;
rendimiento: 5,1 mg.

1af ácido (S)-1-{2-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico

a partir del ter-butil éster del ácido (S)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-2-carboxílico

CL/EM (m/z) 378,1 (MH⁺); TR = 2,10; pureza (UV, ELSD): 98%, 100%;
rendimiento: 3,3 mg.

1ag ácido (S)-1-{2-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico

a partir del *ter*-butil éster del ácido (S)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-2-carboxílico

CL/EM (m/z) 412,0 (MH⁺); TR = 2,28; pureza (UV, ELSD): 99%, 100%;
rendimiento: 5,2 mg.

1ah ácido (S)-1-[2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil]-pirrolidin-2-carboxílico

a partir del *ter*-butil éster del ácido (S)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-2-carboxílico

CL/EM (m/z) 396,1 (MH⁺); TR = 2,15; pureza (UV, ELSD): 98%, 100%;
rendimiento: 4,5 mg.

1al ácido (S)-1-[2-[2-(3-cloro-fenoxi)-fenoxi]-etil]-pirrolidin-2-carboxílico a partir del *ter*-butil éster del ácido (S)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-2-carboxílico

CL/EM (m/z) 362,1 (MH⁺); TR = 2,02; pureza (UV, ELSD): 96%, 100%;
rendimiento: 12,1 mg.

1aj ácido (S)-1-[2-[2-(4-cloro-fenoxi)-fenoxi]-etil]-pirrolidin-2-carboxílico a partir del *ter*-butil éster del ácido (S)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-2-carboxílico

CL/EM (m/z) 362,2 (MH⁺); TR = 2,12; pureza (UV, ELSD): 95%, 99%;
rendimiento: 12,7 mg.

1ak ácido (S)-1-[2-[2-(4-metoxi-fenoxi)-fenoxi]-etil]-pirrolidin-2-carboxílico a partir del *ter*-butil éster del ácido (S)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-2-carboxílico

CL/EM (m/z) 358,0 (MH⁺); TR = 1,83; pureza (UV, ELSD): 100%, 99%;
rendimiento: 13,8 mg.

1al ácido (S)-1-[2-[2-(3,4-difluoro-fenoxi)-fenoxi]-etil]-pirrolidin-2-carboxílico a partir del *ter*-butil éster del ácido (S)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-2-carboxílico

CL/EM (m/z) 364,2 (MH⁺); TR = 1,95; pureza (UV, ELSD): 100%, 99%;
rendimiento: 13,8 mg.

1am ácido 1-[2(R/S)-[2-(4-cloro-fenoxi)-fenoxi]-propil]-pirrolidin-2(S)-carboxílico

a partir del *ter*-butil éster del ácido (S)-1-(2(R/S)-hidroxi-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

CL/EM (m/z) 376,1 (MH⁺); TR = 2,12; pureza (UV, ELSD): 99%, 99%;
rendimiento: 4,1 mg.

1an ácido 1-[2(R/S)-[2-(3,4-difluoro-fenoxi)-fenoxi]-propil]-pirrolidin-2(S)-carboxílico a partir del *ter*-butil éster del ácido L-1-(2(R/S)-hidroxi-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

CL/EM (m/z) 378,1 (MH⁺); TR = 2,07; pureza (UV, ELSD): 96%, 99%;
rendimiento: 3,4 mg.

1ao ácido (S)-1-{2-[2-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico a partir del ter-butil éster del ácido (S)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-2-carboxílico

CL/EM (m/z) 346,2 (MH⁺); TR = 1,99; pureza (ELSD): 95%; rendimiento: 3,44 mg.

1ap ácido 1-{2(R/S)-[2-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-propil}-pirrolidin-2(S)-carboxílico a partir del ter-butil éster del ácido L-1-(2(R/S)-hidroxi-propil)-pirrolidin-2(S)-carboxílico

CL/EM (m/z) 360,3 (MH⁺); TR = 2,02; pureza (UV, ELSD): 70%, 98%; rendimiento: 7,2 mg.

1aq ácido 1-{2(R/S)-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propil}-pirrolidin-2(S)-carboxílico a partir del ter-butil éster del ácido 1-(2(R/S)-hidroxi-propil)-pirrolidin-2(S)-carboxílico

CL/EM (m/z) 376,1 (MH⁺); TR = 2,10; pureza (UV, ELSD): 99%, 98%; rendimiento: 4,3 mg.

1ar ácido 1-{2(R/S)-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propil}-pirrolidin-2(S)-carboxílico a partir del ter-butil éster del ácido 1-(2(R/S)-hidroxi-propil)-pirrolidin-2(S)-carboxílico

CL/EM (m/z) 392,2 (MH⁺); TR = 2,23; pureza (UV, ELSD): 94%, 88,9%; rendimiento: 2,1 mg.

1as ácido ({2-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-etil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 388,2 (MH⁺); TR = 2,53; pureza (UV, ELSD): 94%, 95%; rendimiento: 5,6 mg

1at ácido 2-{3-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico a partir del ter-butil éster del ácido 2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propiónico

CL/EM (m/z) 400,0 (MH⁺); TR = 2,40; pureza (UV, ELSD): 94%, 100%; rendimiento: 4,2 mg

1au ácido ({2-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-metil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 351,9 (MH⁺); TR = 2,02; pureza (UV, ELSD): 98%, 100%; rendimiento: 9,9 mg

1av ácido ({2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-metil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 370,0 (MH⁺); TR = 2,07; pureza (UV, ELSD): 93%, 100%;
rendimiento: 6,7 mg

1aw ácido {2-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoximetil]-piperidin-1-il}-acético a partir del ter-butil éster del ácido (2-hidroximetil-piperidin-1-il)-acético

CL/EM (m/z) 414,4 (MH⁺); TR 2,52= ; pureza (UV, ELSD): 100%, 100%;
rendimiento: 2,6 mg

1ax ácido ({2-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-metil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 336,2 (MH⁺); TR = 1,96; pureza (UV, ELSD): 96%, 95%;
rendimiento: 1,8 mg

1ay ácido {4-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-piperidin-1-il}-acético
a partir del ter-butil éster del ácido (4-hidroxi-piperidin-1-il)-acético

CL/EM (m/z) 400,0 (MH⁺); TR = 2,48; pureza (UV, ELSD): 89%, 100%;
rendimiento: 5,5 mg

1az ácido (N-2-propil-{2-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-amino)-acético
a partir del ter-butil éster del ácido [(2-Hidroxi-etil)-isopropil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 414,2 (MH⁺); TR = 2,26; pureza (UV, ELSD): 95%, 100%;
rendimiento: 2,4 mg

1ba ácido ({2-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-etil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 400,1 (MH⁺); TR = 2,27; pureza (UV, ELSD): 99%, 100%;
rendimiento: 8,3 mg

1bb ácido (N-etil-{2-[2-(4-metilsulfanil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-amino)-acético
a partir del ter-butil éster del ácido [etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 378,3 (MH⁺); TR = 2,13; pureza (UV, ELSD): 99%, 100%;
rendimiento: 8,5 mg

1bc ácido 2-{3-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico a partir del ter-butil éster del ácido 2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propiónico

CL/EM (m/z) 412,0 (MH⁺); TR = 2,25; pureza (UV, ELSD): 100%, 100%;
rendimiento: 7,5 mg

1bd ácido (S)-{3-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-acético a partir del ter-butil éster del ácido (R)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-acético

CL/EM (m/z) 386,0 (MH⁺); TR = 2,42; pureza (UV, ELSD): 90%, 95%;
rendimiento: 2,2 mg

1be ácido ({2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-etil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 384,2 (MH⁺); TR = 2,15; pureza (UV, ELSD): 97%, 100%;
rendimiento: 8,2 mg

1bf ácido (N-2-propil-{2-[2-(4-metilsulfanil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [(2-hidroxi-etil)-isopropil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 392,2 (MH⁺); TR = 2,17; pureza (UV, ELSD): 97%, 99%;
rendimiento: 9,9 mg

1bg ácido {3-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-acético a partir del ter-butil éster del ácido (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-acético

CL/EM (m/z) 386,0 (MH⁺); TR = 2,38; pureza (UV, ELSD): 96%, 100%;
rendimiento: 3,1 mg

1bh ácido ({2-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-etil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 366,2 (MH⁺); TR = 2,10; pureza (UV, ELSD): 100%, 100%;
rendimiento: 11,5 mg

1bi ácido ({2-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-metil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 352,2 (MH⁺); TR = 2,12; pureza (UV, ELSD): 78%, 97%;
rendimiento: 2,2 mg

1bj ácido {4-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-piperidin-1-il}-acético a partir del ter-butil éster del ácido (4-hidroxi-piperidin-1-il)-acético

CL/EM (m/z) 412,1 (MH⁺); TR = 2,32; pureza (UV, ELSD): 99%, 100%;
rendimiento: 5,9 mg

1bk ácido 2-{3-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico a partir del ter-butil éster del ácido 2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propiónico

CL/EM (m/z) 412,1 (MH⁺); TR = 2,17; pureza (UV, ELSD): 99%, 100%;
rendimiento: 6,1 mg

1bl ácido ({2-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-2-propil-amino)-acético
a partir del ter-butil éster del ácido [(2-hidroxi-etil)-isopropil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 402,2 (MH⁺); TR = 2,57; pureza (UV, ELSD): 90%, 98%;
rendimiento: 8,3 mg

1bm ácido ({2-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-metil-amino)-acético
a partir del ter-butil éster del ácido [(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 373,8 (MH⁺); TR = 2,34; pureza (UV, ELSD): 91%, 100%;
rendimiento: 8,9 mg

1bn ácido {2-[2-(4-metilsulfanil-fenilsulfanil)-fenoximetil]-piperidin-1-il}-acético
a partir del ter-butil éster del ácido (2-hidroximetil-piperidin-1-il)-acético

CL/EM (m/z) 404,2 (MH⁺); TR = 2,21; pureza (UV, ELSD): 98%, 100%;
rendimiento: 2,6 mg

1bo ácido ({2-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-metil-amino)-acético
a partir del ter-butil éster del ácido [(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 385,8 (MH⁺); TR = 2,19; pureza (UV, ELSD): 95%, 100%;
rendimiento: 8,1 mg

1bp ácido (N-metil-{2-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-amino)-acético
a partir del ter-butil éster del ácido [(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 386,0 (MH⁺); TR = 2,13; pureza (UV, ELSD): 95%, 100%;
rendimiento: 5,3 mg

1bq ácido 2-{3(R)-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico
a partir del ter-butil éster del ácido (S)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propiónico

CL/EM (m/z) 400,1 (MH⁺); TR = 2,44; pureza (UV, ELSD): 97%, 100%;
rendimiento: 9,2 mg

1br ácido 2-{3(R)-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico
a partir del ter-butil éster del ácido (S)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propiónico

CL/EM (m/z) 412,1 (MH⁺); TR = 2,26; pureza (UV, ELSD): 100%, 98%;
rendimiento: 9,4 mg

1bs ácido 2-[3(R)-(2-(4-metilfenil)-sulfanil-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-propiónico a partir del ter-butil éster del ácido (S)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propiónico

CL/EM (m/z) 358,2 (MH⁺); TR = 2,06; pureza (UV, ELSD): 98%, 98%;
rendimiento: 8,1 mg

1bt ácido {3(R)-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-acético a partir del ter-butil éster del ácido (S)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-acético

CL/EM (m/z) 386,2 (MH⁺); TR = 2,38; pureza (UV, ELSD): 94%, 99%;
rendimiento: 3,0 mg

1bu ácido 2-[3(R)-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il]-propiónico a partir del ter-butil éster del ácido (S)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propiónico

CL/EM (m/z) 412,2 (MH⁺); TR = 2,20; pureza (UV, ELSD): 98%, 100%;
rendimiento: 9,5 mg

1bv ácido 2-[3(R)-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il]-propiónico a partir del ter-butil éster del ácido (S)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propiónico

CL/EM (m/z) 378,1 (MH⁺); TR = 2,13; pureza (UV, ELSD): 91%, 100%;
rendimiento: 6,3 mg

1bw ácido ({1-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoximetil]-propil}-N-etil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [etil-(1-hidroximetil-propil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 394,2 (MH⁺); TR = 2,29; pureza (UV, ELSD): 97%, 99%;
rendimiento: 4,8 mg

1bx ácido ({1-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-butan-2-il}-N-etil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [etil-(1-hidroximetil-propil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 428,1 (MH⁺); TR = 2,46; pureza (UV, ELSD): 94%, 100%;
rendimiento: 4,6 mg

1by ácido ({1-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-butan-3-metil-2-il}-N-etil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [etil-(1-hidroximetil-2-metil-propil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 442,2 (MH⁺); TR = 2,56; pureza (UV, ELSD): 96%, 100%;
rendimiento: 1,0 mg

1bz ácido ({1-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-butan-2-il}-N-etil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [etil-(1-hidroximetil-propil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 412,1 (MH⁺); TR = 2,32; pureza (UV, ELSD): 99%, 100%;
rendimiento: 4,7 mg

1ca ácido ({1-[1-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il}-N-etil-amino)-acético
a partir del ter-butil éster del ácido [etil-(2-hidroxi-1-metil-etil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 380,1 (MH⁺); TR = 2,18; pureza (UV, ELSD): 99%, 100%;
rendimiento: 4,8 mg

1cb ácido ({1-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-butan-4-metil-2-il}}-N-etil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [etil-(1-hidroximetil-2-metil-propil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 426,2 (MH⁺); TR = 2,42; pureza (UV, ELSD): 90%, 100%;
rendimiento: 0,9 mg

1cc ácido ({1-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]propan-2-il}-N-etil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [etil-(2-hidroxi-1-metil-etil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 398,2 (MH⁺); TR = 2,12; pureza (UV, ELSD): 96%, 100%;
rendimiento: 3,1 mg

1cd ácido (S)-{1-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il}-N-metil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido (S)-[2-(2-hidroxi-1-metil-etil)-metil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 366,2 (MH⁺); TR = 2,08; pureza (UV, ELSD): 98%, 97%;
rendimiento: 4,4 mg

1ce ácido (S)-{1-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il}-N-etil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido (S)-[etil-(2-hidroxi-1-metil-etil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 380,2 (MH⁺); TR = 2,18; pureza (UV, ELSD): 72%, 100%;
rendimiento: 1,3 mg

1cf ácido ({1-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il}-N-etil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [etil-(2-hidroxi-1-metil-etil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 416,2 (MH⁺); TR = 2,34; pureza (UV, ELSD): 100%, 100%;
rendimiento: 4,9 mg

1cg ácido ({1-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il}-N-etil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [etil-(2-hidroxi-1-metil-etil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 380,3 (MH⁺); TR = 2,19; pureza (UV, ELSD): 94%, 100%;
rendimiento: 3,9 mg

1ch ácido ({1-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoximetil]-propil]-N-metil-amino)-acético
a partir del *ter*-butil éster del ácido [(1-hidroximetil-propil)-metil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 380,2 (MH⁺); TR = 2,21; pureza (UV, ELSD): 98%, 100%;
rendimiento: 3,6 mg

1cl ácido ({1-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenoximetil]-propil]-N-etil-amino)-acético
a partir del *ter*-butil éster del ácido [etil-(1-hidroximetil-propil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 394,3 (MH⁺); TR = 2,33; pureza (UV, ELSD): 96%, 100%;
rendimiento: 4,5 mg

1cj ácido (N-etil-{1-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoximetil]-propil]-amino)-acético
a partir del *ter*-butil éster del ácido [etil-(1-hidroximetil-propil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 378,3 (MH⁺); TR = 2,16; pureza (UV, ELSD): 99%, 100%;
rendimiento: 5,7 mg

1ck ácido (R)-{(2-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-1-metil-etil)-N-etil-amino)-acético
a partir del *ter*-butil éster del ácido (R)-[etil-(2-hidroxi-1-metil-etil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 416,0 (MH⁺); TR = 2,35; pureza (UV, ELSD): 92%, 100%;
rendimiento: 1,5 mg

1cl ácido (S)-(2{2-[2-(4-cloro-fenoxi)-fenoxi]-propil-N-metil-amino)-acético a partir del
ter-butil éster del ácido (S)-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-metil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 350,1 (MH⁺); TR = 2,00; pureza (UV, ELSD): 96%, 97%;
rendimiento: 2,6 mg

1cm ácido (R)-(2{2-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-}-propil-N-metil-amino)-acético
a partir del *ter*-butil éster del ácido (R)-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-metil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 366,1 (MH⁺); TR = 2,10; pureza (UV, ELSD): 98%, 98%;
rendimiento: 6,1 mg

1cn ácido ({2-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propil]-N-metil-amino)-acético a partir
del *ter*-butil éster del ácido [(2-hidroxi-propil)-metil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 350,1 (MH⁺); TR = 1,97; pureza (UV, ELSD): 81%, 99%;
rendimiento: 2,2 mg

1co ácido ({2-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-1il]-N-etil-amino)-acético
a partir del *ter*-butil éster del ácido [etil-(2-hidroxi-propil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 380,3 (MH⁺); TR = 2,19; pureza (UV, ELSD): 97%, 98%;
rendimiento: 2,9 mg

1cp ácido ((1-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-3-metil-butan-2-il)-N-metil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [(1-hidroximetil-2-metil-propil)-metil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 394,2 (MH⁺); TR = 2,31; pureza (UV, ELSD): 93%, 100%;
rendimiento: 2,3 mg

1cq ácido ((3-metil-1-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenoxi]-butan-2-il)-N-etil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [etil-(1-hidroximetil-2-metil-propil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 442,3 (MH⁺); TR = 2,46; pureza (UV, ELSD): 98%, 100%;
rendimiento: 1,7 mg

1cr ácido ((1-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-butan-2-il)-N-metil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [(1-hidroximetil-propil)-metil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 398,1 (MH⁺); TR = 2,24; pureza (UV, ELSD): 96%, 98%;
rendimiento: 8,1 mg

1cs ácido (S)-(1{2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il}N-metil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido (S)-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-metil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 384,1 (MH⁺); TR = 2,16; pureza (UV, ELSD): 97%, 100%;
rendimiento: 3,7 mg

1ct ácido (S)-(2-[2-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propil]-N-metil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido (S)-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-metil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 350,1 (MH⁺); TR = 1,97; pureza (UV, ELSD): 91%, 97%;
rendimiento: 5,5 mg

1cu ácido ((1-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-3-metil-butan-2-il)-N-etil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [etil-(1-hidroximetil-2-metil-propil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 430,2 (MH⁺); TR = 2,73; pureza (UV, ELSD): 83%, 100%;
rendimiento: 1,0 mg

1cv ácido (S)-({1-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il}-N-metil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido (S)-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-metil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 400,0 (MH⁺); TR = 2,27; pureza (UV, ELSD): 100%, 98%;
rendimiento: 3,5 mg

1cw ácido ({1-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-3-metil-butan-2-il}-N-metil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [(1-hidroximetil-2-metil-propil)-metil-amino]-acético

CL/EM (m/z) 412,0 (MH⁺); TR = 2,35; pureza (UV, ELSD): 87%, 97%;
rendimiento: 3,0 mg

1cx ácido ({1-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-3-metil-propan-2-il}-N-etil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [etil-(2-hidroxi-1-metil-etil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 402,2 (MH⁺); TR = 2,53; pureza (UV, ELSD): 90%, 99%;
rendimiento: 3,4 mg

1cy ácido ({2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-1-il}-N-etil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [etil-(2-hidroxi-propil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 398,1 (MH⁺); TR = 2,24; pureza (UV, ELSD): 86%, 96%;
rendimiento: 2,3 mg

1cz ácido ({2-[2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-1-il}-N-ciclohexil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [ciclohexil-(2-hidroxi-propil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 430,3 (MH⁺); TR = 2,32; pureza (UV, ELSD): 83%, 80%;
rendimiento: 1,5 mg

1da ácido {[2-(2-(4-metilsulfanil)-fenoxi)-propan-1-il]-N-ciclohexil-amino}-acético a partir del ter-butil éster del ácido [ciclohexil-(2-hidroxi-propil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 414,4 (MH⁺); TR = 2,50; pureza (UV, ELSD): 79%, 100%;
rendimiento: 1,1 mg

1db ácido ({2-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-1-il}-N-ciclohexil-amino)-acético a partir del ter-butil éster del ácido [ciclohexil-(2-hidroxi-propil)-amino]-acético

CL/EM (m/z) 434,9 (MH⁺); TR = 2,50; pureza (UV, ELSD): 98%, 84%;
rendimiento: 2,1 mg

Ejemplo 2**Clorhidrato del ácido (S)-1-{3-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenil]-propil}-pirrolidin-2-carboxílico**

Se disolvió 1-(3-Yodo-propil)-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-benceno (48 mg, 0,13 mmol) en DMF (0,4 ml). Se agregaron ter-butil éster del ácido S-pirrolidin-2-carboxílico (22 mg, 0,13 mmol) y diisopropiletilamina (25 μ l, 0,14 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante 6 h y luego a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se eliminó el solvente *al vacío*. Se disolvió el residuo en HCl/AcOH (3,1 ml) y se agitó hasta la mañana siguiente. Se eliminó el solvente *al vacío*. Se purificó el producto en bruto por CL preparativa-EM.

Rendimiento: 16,2 mg, 34%

CL/EM (m/z) 360,3 (MH⁺); TR = 2,18; pureza (UV, ELSD): 89%, 100%

2b clorhidrato del ácido (S)-2-([2-[3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-4-iloxi]-etil]-metil-amino)-propiónico

Se disolvió 2-[3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-4-iloxi]-etanol (0,493 mg, 1,45 mmol) en diclorometano, se enfrió hasta -78°C y se colocó bajo una atmósfera inerte. A la solución se agregó N-etildiisopropilamina (0,63 ml, 3,62 mmol) y luego anhídrido triflico (0,32 ml, 1,90 mmol), gota a gota. Se dejó agitar la solución durante 40 minutos y luego se entibió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó ter-butil éster de L-N-metil-alanina (435 mg, 2,22 mmol) y se agitó la mezcla durante 16 horas. Se agregó gel de sílice a la mezcla y se eliminó el solvente *al vacío*. Los productos se absorbieron sobre gel de sílice y luego se purificaron por cromatografía flash eluyendo con heptano/acetato de etilo (90:10). El intermediario butil éster se aisló luego de la evaporación de las fracciones relevantes. Rendimiento 403 mg, 58%. Esto luego se disolvió en HCl 1M/AcOH (15mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se eliminó el solvente *al vacío* para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Rendimiento: 235 mg, 60%

¹H RMN (DMSO, 500 MHz) 1,33 (d, 3H), 2,33 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 6,9 (m, 3H), 7,1-7,2 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,55 (m, 1H)

y el siguiente compuesto se preparó de un modo análogo

2c ácido (*{2-[3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-4-iloxi]-etil}-metil-amino)-acético a partir de 2-[3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-4-iloxi]-etanol*

Rendimiento: 282 mg, 54% en dos pasos

¹H RMN (CHCl₃, 500 MHz) 2,45 (s, 1H), 2,7 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 4,42 (m, 2H), 6,92 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,4 (dd, 3H), 7,55 (dd, 1H)

CL/EM (m/z) 412,5 (MH⁺); TR = 2,53; pureza (UV, ELSD): 95,1%, 99,6%

Ejemplo 3

3a Clorhidrato del ácido (*(S)-1-{2-[4-cloro-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico*

Una solución de 4-cloro-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenol (290 mg, 1,14 mmol), PPh₃ (398 mg, 1,52 mmol) en THF anhidro (6 ml) se enfrió hasta 0°C. Se agregó gota a gota DEAD (0,25 ml, 1,59 mmol) y la solución se agitó durante 20 min. Una solución de *ter*-butil éster del ácido 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-2-(*S*)-carboxílico (370 mg, 1,72 mmol) en THF (4 ml) se agregó a través de canulación. Se agitó la mezcla durante 40 min a 0°C luego durante 1,5 h a temperatura ambiente y finalmente durante 3 h a 50°C. Se diluyó la mezcla con heptanos (100 ml), se lavó con agua (4x 25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó sobre gel de sílice. Luego de la cromatografía flash usando gel de sílice, eluyendo con heptanos/EtOAc, 9:1, se obtuvo el intermediario *ter*-butil éster como un aceite incoloro (393 mg, 76%). A una solución del éster (380 mg, 0,84 mmol) en HOAc glacial (10 ml) se agregó HCl en HOAc (1M, 10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La solución se evaporó hasta la sequedad para dar el compuesto del título como una espuma incolora.

Rendimiento: 367 mg, 100%.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 2,01 (br, 2H), 2,19 (br, 1H), 2,44 (br, 1H), 3,21 (br, 1H), 3,57 (br, 1H), 3,94 (br, 2H), 4,42 (br, 2H), 4,67 (br, 1H), 6,92-7,00 (m, 3H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,11 (br, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H).

CL-EM (m/z) 396,0 (MH⁺); TR = 2,31; pureza (UV, ELSD): 97,1%, 97,9%.

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo:

3b clorhidrato del ácido (S)-1-[2-[3-cloro-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxy]-etil]pirrolidin-2-carboxílico a partir de 3-cloro-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenol

Rendimiento 452 mg

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 1,86-1,94 (br, 2H), 2,18 (br, 1H), 2,34 (br, 1H), 3,11 (br, 1H), 3,50 (br, 1H), 3,74 (br, 1H), 3,89 (br, 1H), 4,39 (br, 2H), 4,65 (br, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,76-6,79 (m, 2H), 6,98-7,00 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,33-7,36 (m, 1H).

CL-EM (m/z) 396,1 (MH⁺); TR = 2,21; pureza (UV, ELSD): 95,1%, 98,7%.

3c clorhidrato del ácido (S)-1-[2-[5-cloro-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxy]-etil]pirrolidin-2-carboxílico a partir de 5-cloro-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenol

Rendimiento: 539 mg

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 2,01 (br, 2H), 2,21 (br, 1H), 2,41 (br, 1H), 3,19 (br, 1H), 3,57 (br, 1H), 3,90 (br, 1H), 4,41 (br, 2H), 4,65 (br, 2H), 6,92-6,96 (m, 3H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,14-7,29 (m, 2H).

CL-EM (m/z) 396,1 (MH⁺); TR = 2,28; pureza (UV, ELSD): 93,7%, 99,9%
rendimiento 539 mg

3d ácido (S)-1-[2-[4-ciano-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxy]-etil]-pirrolidin-2-carboxílico a partir de 4-ciano-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenol

Rendimiento: 257 mg, 100%

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 1,82 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,68 (d, 1H), 4,3 (t, 1H), 4,5 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,88 (d, 1H)

CL-EM (m/z) 387 (MH⁺); TR=1,98 ;pureza (UV/ELSD) 98,4%, 91,7%

Ejemplo 4

4a clorhidrato del ácido (S)-1-[2-(5-cloro-2-fenilsulfanil)-fenoxy]-etil]pirrolidin-2-carboxílico

Se cargó un balón seco con el ter-butil éster del ácido 1-[2-(5-cloro-2-yodo-fenoxy)-etil]-pirrolidin-2-(S)-carboxílico (301 mg, 0,666 mmol), tolueno (4,5 ml), KO^tBu (100 mg, 0,89 mmol), tiofenol (78 mg, 0,708 mmol). La mezcla se evacuó y se llenó nuevamente con argón tres veces. Se cargó un balón seco separado con Pd₂dba₃ (9,6 mg, 0,010 mmol) y DPEPhos (16 mg, 0,030 mmol), se evacuó y se llenó nuevamente con argón tres veces. Se agregó tolueno (1,5 ml) y se agitó la mezcla a

temperatura ambiente durante 10 min. Se agregó 1,0 ml de la mezcla de catalizador a la mezcla de reacción a través de una jeringa, y se calentó la mezcla de reacción hasta 90°C durante 3 h. Se diluyó la mezcla con heptano (6 ml), se filtró y se adsorbió sobre gel de sílice. Luego de la purificación por cromatografía flash usando gel de sílice, eluyendo con heptano/EtOAc, 92:8, se obtuvo el ter-butil éster como un aceite amarillo (209 mg, 72%).

A una solución del ter-butil éster (200 mg) en HOAc glacial (10 ml) se agregó HCl en HOAc (1M, 10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La solución se evaporó hasta la sequedad para dar el compuesto del título como una espuma incolora. Rendimiento: 136 mg, 54%

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 2,05 (br, 2H), 2,27 (br, 1H), 2,45 (br, 1H), 3,24 (br, 1H), 3,58 (br, 1H), 3,95 (br, 2H), 4,43 (br, 2H), 4,66 (br, 1H), 6,85-7,00 (m, 2H), 7,13 (br, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H). CL-EM (m/z) 377,9 (MH⁺); TR = 2,20 min; pureza (UV, ELSD): 99,9%, 96,4%;rendimiento 136 mg.

Y el siguiente compuesto se preparó de un modo análogo:

4b clorhidrato del ácido (S)-1-[2-[3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-4-iloxi]-etil]-pirrolidin-2-carboxílico a partir de ter-butil éster del ácido (S)-1-[2-(3-yodo-bifenil-4-iloxi)-etil]-pirrolidin-2-carboxílico y 3-fluoro-tiofenol

Rendimiento 63 mg , 13%

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 1,82 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,46 (br m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 4,1-4,4 (br m, 2H), 4,65 (m, 1H), 6,7 (dd, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,4 (m, 2H)

CL-EM (m/z) 438,5 (MH⁺); TR=2,51; pureza (UV/ELSD) 94,0%, 99,3%

Ejemplo 5

5a clorhidrato del ácido (S)-[2-[4'-metoxi-3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-4-iloxi]-etil]-pirrolidin-2-carboxílico

Se disolvió ter-butil éster del ácido 1-[2-[4-bromo-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil]-pirrolidin-2(S)-carboxílico (387 mg, 0,78 mmol), ácido 4-metoxifenil borónico (202 mg, 1,33 mmol) y K₂CO₃ (296 mg, 2,14 mmol) en dimetoxietano (6 ml) y agua (3 ml) y se desgasificó la solución con nitrógeno durante 10 minutos. Se

agregó cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (29 mg, 0,041 mmol) y se calentó la mezcla a 85°C durante 2 horas. Luego se enfrió la mezcla hasta alcanzar la temperatura ambiente y se diluyó con dietil éter. Se separó la fase orgánica y luego se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y luego se secó (MgSO₄). Al filtrado se agregó gel de sílice y se absorbió el producto sobre el gel de sílice durante la evaporación del solvente al vacío. Luego se purificó el producto por cromatografía flash usando un gradiente de heptano/acetato de etilo 92:8 a heptano/acetato de etilo 85:15 sobre una columna de gel de sílice Flashmaster. La concentración al vacío de las fracciones relevantes produjo el intermediario butil éster. Rendimiento: 300 mg, 73%. Este luego se disolvió en HCl 1M/AcOH (10mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se evaporó luego hasta la sequedad y el producto se secó en un horno de vacío. Rendimiento 299 mg, 104%.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 1,93 (br m, 1H), 2,05 (br m, 1H), 2,35-2,45 (br m, 2H), 3,11 (br m, 1H), 3,5 (br m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (br m, 2H), 4,3 (br m, 1H), 4,45 (br m, 1H), 4,7 (br m, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,94 (m, 3H), 7,0 (br m, 1H), 7,2 (br m, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,55 (m, 1H)

CL-EM (m/z) 468,5 (MH⁺); TR = 2,51 min; pureza (UV, ELSD): 86,9%, 98,4%.

Y los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo:

5b clorhidrato del ácido (S)-{2-[4'-ciano-3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-4-iloxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico a partir de ter-butil éster del ácido (S)-1-{2-[4-bromo-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico

Rendimiento: 274 mg

¹H RMN (500 MHz, DMSO) 1,78 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,7 (d, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,5 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,7-7,8 (m, 5H)

CL-EM (m/z) 463 (MH⁺); TR=2,2 (UV, ELSD): 93,7%, 89,5%

5c clorhidrato del ácido (S)-1-{2-[4'-ciano-4-(3-fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-3-iloxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico a partir del ter-butil éster del ácido (S)-1-{2-[5-bromo-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico

Rendimiento: 285 mg, 56% en dos pasos

¹H RMN (500 MHz, DMSO) 1,8 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 4,4 (t, 1H), 4,5 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 7,3 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,9 5 (s, 4H)

CL-EM (m/z) 463 (MH⁺); TR=2,2 (UV, ELSD): 90%, 100%

¹H RMN (500 MHz, DMSO)

5d clorhidrato del ácido (S)-1-{2-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-5-tiofen-3-il-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico a partir del ter-butil éster del ácido 1-{2-[5-bromo-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico

Rendimiento: 330 mg, 62% en dos pasos

¹H RMN (500 MHz, DMSO) 1,8 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,7 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,5 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,35-7,5 (m, 4H), 7,68 (m, 2H), 8,06 (s, 1H)

CL-EM (m/z) 444 (MH⁺); TR=2,45 (UV, ELSD) 93%, 100%

5e clorhidrato del ácido (S)-1-{2-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-4-pirimidin-5-il-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico a partir del ter-butil éster del ácido 1-{2-[4-bromo-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico

Rendimiento: 251 mg, 57% en dos pasos

¹H RMN (500 MHz, DMSO) 1,8 (m, 1H), 1,9-2,0 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,5 (d, 2H), 7. 05 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,8 (s, 1H)

CL-EM (m/z) 439,971 (MH⁺); TR=1,78 (UV, ELSD) 98%, 99%

5f clorhidrato del ácido (S)-1-{2-[3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-3-metansulfonil-bifenil-4-iloxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico a partir de butil éster del ácido 1-{2-[4-bromo-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico

Rendimiento 390 mg, 61% en dos pasos

¹H RMN (500 MHz, DMSO) 1,8 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 3,72 (d, 1H), 4,35 (t, 1H), 4,4 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,12 (s, 1H)

CL-EM (m/z) 515,9410 (MH⁺); TR=2,05 (UV/ELSD) 94%, 94%

Ejemplo 6

6a clorhidrato del ácido (S)-1-{2-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-4-morfolin-4-il-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico

Se disolvió el *ter*-butil éster del ácido 1-{2-[4-bromo-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2(S)-carboxílico (497 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml). Luego se agregaron paladio(II)dibenciliden acetona (Pd_2dba_3) (15 mg, 0,016 mmol), 2-(di-*ter*butilfosfin)bifenilfosfina (21 mg, 0,07 mmol) y *ter*-butóxido de potasio (159 mg, 1,42 mmol) al recipiente colocado bajo atmósfera de argón. Se agregó morfolina (0,11 ml, 1,26 mmol) a la mezcla que luego se agitó hasta la mañana siguiente. Luego se diluyó la mezcla con acetato de etilo (25 ml), se filtró y luego se evaporó hasta la sequedad. El residuo se absorbió en ácido acético (10 ml) y se agregó HCl 1M/AcOH (10 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de su evaporación hasta sequedad. Luego se purificó el producto en bruto por CL preparativa-EM. El compuesto purificado se disolvió en ácido acético (30 ml) y se agregó HCl 1M/AcOH (10 ml). Se eliminó el solvente al vacío y luego de la reevaporación a partir de diclorometano el compuesto del título se aisló como una espuma incolora.

Rendimiento: 162 mg, 34% en dos pasos.

^1H RMN (500 MHz, DMSO) 1,8 (m, 1H), 1,9-2,0 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,2 (br s, 4H), 3,5 (m, 2H), 3,7 (d, 1H), 3,83 (m, 4H), 4,4 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,33 (m, 3H)

CL-EM (m/z) 447,5 (MH^+); TR=1,76 (UV/ELSD)=99,8%, 96,4%

6b clorhidrato del ácido (S)-1-{2-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-4-piperidin-1-il-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico

Se disolvió el *ter*-butil éster del ácido (S)-1-{2-[4-bromo-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico (990 mg, 1,99 mmol) en tolueno (4 ml). A la solución se agregó paladio(II)tris(dibencilidenacetona) (Pd_2dba_3), *ter*-butóxido de sodio (270 mg, 2,81 mmol) y 2-(díciclohexilfosfina)bifenilo (15 mg, 0,043 mmol) bajo atmósfera inerte. A la mezcla se agregó piperidina (0,24 ml, 2,43 mmol) y se calentó la mezcla hasta 80°C durante 16 horas. Se dejó enfriar la mezcla hasta alcanzar la temperatura ambiente. Luego se diluyó la mezcla con dietil éter (35 ml), se filtró y se evaporó hasta la sequedad. Luego se disolvió el residuo en acetato de

etilo/dietil éter, se agregó gel de sílice y el solvente se eliminó al vacío. Se absorbió el producto sobre gel de sílice, luego se colocó sobre un cartucho de sílice y luego se eluyó con heptano/ (heptano:acetato de etilo:triethylamina) 70/30 a 50/50. El intermediario butil éster se aisló a partir de las fracciones relevantes (244 mg, 0,487 mmol) y luego se disolvió en ácido acético (10 ml). A la solución se agregó HCl 1M /AcOH (10 ml) y la solución se agitó durante 16 horas. El compuesto del título se aisló luego de la evaporación hasta la sequedad.

Rendimiento: 301 mg, 32% en dos pasos

CL-EM (m/z) 445,0908 (MH⁺); TR=1,44 (UV/ELSD)=88%, 98%

Evaluación Farmacológica

Se evaluaron los compuestos de la invención en un test confiable y reconocido que mide la captación de glicina:

Captación de [³H]-Glicina

Se sembraron células transfectadas con GlyT-1b humana en placas de 96 pocillos. Antes del experimento, se lavaron las células dos veces en HBS (Hepes-tris 10 mM (pH 7,4), KCl 2,5 mM, CaCl₂ 1 mM, MgSO₄ 2,5 mM), y se pre-incubaron con compuesto de prueba durante 6 minutos. Luego, se agregó ³H-glicina 10 nM a cada pocillo y se continuó la incubación durante 15 minutos. Se lavaron las células dos veces en HBS. Se agregó fluido para centelleo y se realizó el recuento de las placas en un contador de centelleo Trilux (Wallac).

Los resultados de la prueba demostraron que los compuestos preparados de la invención exhibieron, en su totalidad, una inhibición menor de 10000 nM como IC₅₀ en la valoración antes mencionada.

Se evaluaron, además, los compuestos de la invención en una prueba de microdiálisis confiable y reconocida.

Método

Se usaron ratas macho Sprague-Dawley, con un peso inicial de 275-350 g. Se alojaron los animales bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas en condiciones controladas para temperatura y humedad interior regular (21±2°C) (55±5%) con alimento y agua corriente *a voluntad*.

Se anestesiaron las ratas con hipnorm/dormicum (2 ml/kg) y se implantaron estereotáxicamente cánulas guía intracerebrales (CMA/12) en el cerebro ubicando la punta de la sonda para diálisis en el hipocampo ventral (coordenadas: 5,6 mm detrás del bregma, lateral -5,0 mm, 7,0 mm ventral a la dura). Se permitió que las ratas se recuperen a partir de la cirugía por lo menos durante 2 días. El día del experimento, se insertó una sonda de microdiálisis (CMA/12, 0,5 mm de diámetro, 3 mm de longitud) a través de la cánula guía. Se conectaron las sondas a través de un eje de canal dual a una bomba para microinyección. La perfusión de la sonda para microdiálisis con solución de Ringer filtrada (NaCl 145 mM, KCl 3 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 1,2 mM) se inició inmediatamente antes de la inserción de la sonda en el cerebro y se continuó mientras duró el experimento a un caudal constante de 1 µl/min. Luego de 165 min de estabilización, se iniciaron los experimentos. Se utilizó un régimen de toma de muestras cada 20 o 40 min durante todo el período del experimento. Se corrigieron los momentos para determinar el tiempo de retraso del perfusato desde el sitio de microdiálisis a la salida de la sonda.

Luego de los experimentos, se sacrificó a las ratas por decapitación. Se extrajeron los cerebros, se los congeló y seccionó (20 µm), y se verificó la posición de las sondas.

Análisis de glicina en los dializados

Se analizó la concentración de glicina en los dializados mediante HPLC con detección de fluorescencia luego de la derivatización con o-ftalaldehído en línea con pre-columna. El sistema estaba formado por una columna Hypersil AA-ODS (5 µm, 2,1 x 200 mm, Agilent) con un detector de fluorescencia Agilent 1100 (excitación, 266-340 nm; emisión, 305-340 nm). Las fases móviles consistieron en: A: acetato de sodio 20 mM, 0,018% de trietilamina, 0,3% de tetrahidrofurano, pH 7,2. B: acetato de sodio 20 mM, 40% de acetonitrilo y 40% de metanol, pH 7,2. Se fijó la temperatura del horno a 40°C y el caudal de flujo fue de 0,45 ml/min. Se recolectaron los datos y se analizaron usando el software ChemStation (Agilent) luego de la calibración con un rango de soluciones estándar de glicina (0,1–10 µM).

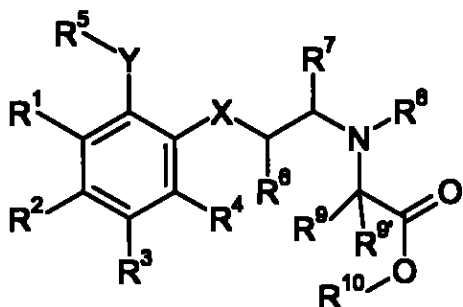
Presentación de los Datos

El valor promedio de tres muestras de glicina consecutivas anteriores a la administración del compuesto sirvió como nivel basal para cada experimento y se convirtieron los datos en porcentajes respecto del nivel basal (valores basales promedio previos a la inyección normalizados al 100%).

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. Un compuesto de fórmula general I



en el cual

X es O, S o CR¹¹R¹², donde R¹¹ y R¹² se seleccionan, en forma independiente, de H o alquilo C₁₋₆;

Y es O o S;

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan en forma independiente de hidrógeno; halógeno; ciano; nitro; alqu(en/in)ilo C₁₋₆; alqu(en/in)iloxi C₁₋₆; alqu(en/in)ilsulfanilo C₁₋₆; hidroxil; hidroxialqu(en/in)ilo C₁₋₆; haloalqu(en/in)ilo C₁₋₆; haloalqu(en/in)iloxi C₁₋₆; cicloalqu(en)ilo C₃₋₆; cicloalqu(en)ilo C₃₋₆-alqu(en/in)ilo C₁₋₆; acilo; alqu(en/in)il C₁₋₆-oxicarbonilo; alqu(en/in)ilo C₁₋₆-sulfonilo; arilo sustituido en forma opcional con un halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanilo, hidroxil, hidroxialqu(en/in)ilo C₁₋₆, haloalqu(en/in)ilo C₁₋₆, haloalqu(en/in)iloxi C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₆-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, acilo, alqu(en/in)il C₁₋₆-oxicarbonilo o alqu(en/in)ilo C₁₋₆-sulfonilo; heteroarilo monocíclico sustituido en forma opcional con un halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanilo, hidroxil, hidroxialqu(en/in)ilo C₁₋₆, haloalqu(en/in)ilo C₁₋₆, haloalqu(en/in)iloxi C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₆-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, acilo, alqu(en/in)il C₁₋₆-oxicarbonilo o alqu(en/in)ilo C₁₋₆-sulfonilo; o -NR¹³R¹⁴, donde R¹³ y R¹⁴ se seleccionan, en forma independiente, de hidrógeno, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₆-alqu(en/in)ilo C₁₋₆ o arilo, o R¹³ y R¹⁴ junto

con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que contiene en forma opcional un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N;

R^5 es arilo o heteroarilo monocíclico, sustituido en forma opcional con un halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanilo, hidroxil, hidroxialqu(en/in)ilo C_{1-6} , haloalqu(en/in)ilo C_{1-6} , haloalqu(en/in)iloxi C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , acilo, alqu(en/in)il C_{1-6} -oxicarbonilo, alqu(en/in)ilo C_{1-6} -sulfonilo o $-NR^{15}R^{16}$, donde R^{15} y R^{16} se seleccionan, en forma independiente, de hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} o arilo, o R^{15} y R^{16} junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que contiene en forma opcional un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N;

R^6 se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanilo o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , siempre que cuando R^6 se selecciona de alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , o alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanilo entonces X es $CR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se seleccionan, en forma independiente, de H o alquilo C_{1-6} ;

R^7 y R^8 se seleccionan en forma independiente de H, alqu(en/in)ilo C_{1-6} o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} ;

R^9 y R^9 se seleccionan en forma independiente de H, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxialqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanil-alqu(en/in)ilo C_{1-6} o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} ; o

R^6 y R^8 junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado de 3-7 miembros, y R^7 se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C_{1-6} o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , y R^9 y R^9 se seleccionan en forma independiente de H, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxialqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanil-alqu(en/in)ilo C_{1-6} o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} ; o

R^7 y R^8 junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado de 3-7 miembros, y R^6 se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanilo o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , siempre que cuando R^6 se selecciona de alqu(en/in)iloxi C_{1-6} o alqu(en/in)il C_{1-6} -sulfanilo entonces X es $CR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se seleccionan, en forma independiente, de H o alquilo C_{1-6} , y R^9 y R^9 se seleccionan en forma independiente de H, alqu(en/in)ilo C_{1-6} ,

hidroxialqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanil-alqu(en/in)ilo C₁₋₆ o cicloalqu(en)ilo C₃₋₈; o

R⁸ y R⁹ junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado de 3-7 miembros, y R⁸ se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanilo o cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, siempre que cuando R⁸ se selecciona de alqu(en/in)iloxi C₁₋₆ o alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanilo entonces X es CR¹¹R¹², donde R¹¹ y R¹² se seleccionan, en forma independiente, de H o alquilo C₁₋₆, y R⁷ se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C₁₋₆ o cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, y R⁹ se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, hidroxialqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanil-alqu(en/in)ilo C₁₋₆ o cicloalqu(en)ilo C₃₋₈;

R¹⁰ es H, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, arilo, aril-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, donde el arilo está sustituido en forma opcional con un halógeno, CF₃, OCF₃, CN, NO₂ o alqu(en/in)ilo C₁₋₆; o un metal alcalino;

o una de sus sales, tal como una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el cual X se selecciona de O o CH₂.
3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en el cual Y es O.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en el cual Y es S.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el cual R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, fenilo, o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.
6. El compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones anteriores en el cual R² se selecciona de hidrógeno; ciano; alquilo C₁₋₆; halógeno; fenilo; fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, o alquilo C₁₋₆-sulfonilo; -NR¹³R¹⁴, donde R¹³ y R¹⁴ junto con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que contiene en forma opcional un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N, tal como morfolinilo, o piperidinilo; o heteroarilo monocíclico, tal como pirimidinilo.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el cual R³ se selecciona de hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halógeno; fenilo; fenilo sustituido con uno o dos

sustituyentes seleccionados de ciano, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆; o heteroarilo monocíclico, tal como tiofenilo.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el cual R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, fenilo o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el cual R⁵ es fenilo, sustituido en forma opcional con un halógeno, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfanilo, haloalquilo C₁₋₆.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el cual R⁶ se selecciona de H o alquilo C₁₋₆.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el cual R⁷ se selecciona de H o alquilo C₁₋₆.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el cual R⁸ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el cual R⁹ y R^{9'} se seleccionan en forma independiente de H o alquilo C₁₋₆.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el cual R¹⁰ es H.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o 14 en el cual R⁸ y R⁸ junto con el nitrógeno forman a 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo, sustituido en forma opcional con un alquilo C₁₋₆, y R⁷ se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C₁₋₆ o cicloalqu(en)ilo C₃₋₆, y R⁹ y R^{9'} se seleccionan en forma independiente de H, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, hidroxialqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanil-alqu(en/in)ilo C₁₋₆ o cicloalqu(en)ilo C₃₋₆.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o 14 en el cual R⁷ y R⁸ junto con el nitrógeno forman a 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo, sustituido en forma opcional con un alquilo C₁₋₆, y R⁶ se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanilo o cicloalqu(en)ilo C₃₋₆, siempre que cuando R⁶ se selecciona de alqu(en/in)iloxi C₁₋₆ o alqu(en/in)il C₁₋₆-sulfanilo entonces X es CR¹¹R¹², donde R¹¹ y R¹² se seleccionan, en forma independiente, de H o alquilo C₁₋₆, y R⁹ y R^{9'} se seleccionan en forma independiente de H, alqu(en/in)ilo C₁₋

6, hidroxialqu(en/in)ilo C₁₋₈, alqu(en/in)il C₁₋₈-sulfanil-alqu(en/in)ilo C₁₋₈ o cicloalqu(en)ilo C₃₋₈.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o 14 en el cual R⁸ y R⁹ junto con el nitrógeno forman a 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo, sustituido en forma opcional con un alquilo C₁₋₈, y R⁶ se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C₁₋₈, alqu(en/in)iloxi C₁₋₈, alqu(en/in)il C₁₋₈-sulfanilo o cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, siempre que cuando R⁸ se selecciona de alqu(en/in)iloxi C₁₋₈ o alqu(en/in)il C₁₋₈-sulfanilo entonces X es CR¹¹R¹², donde R¹¹ y R¹² se seleccionan, en forma independiente, de H o alquilo C₁₋₈, y R⁷ se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C₁₋₈ o cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, y R⁹ se selecciona de H, alqu(en/in)ilo C₁₋₈, hidroxialqu(en/in)ilo C₁₋₈, alqu(en/in)il C₁₋₈-sulfanil-alqu(en/in)ilo C₁₋₈ o cicloalqu(en)ilo C₃₋₈.

18. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

ácido (S)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(3-cloro-fenoxi)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(4-cloro-fenoxi)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(4-metoxi-fenoxi)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(3,4-difluoro-fenoxi)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido 1-{2(R/S)-[2-(4-cloro-fenoxi)-fenoxi]-propil}-pirrolidin-2(S)-carboxílico,

ácido 1-{2(R/S)-[2-(3,4-difluoro-fenoxi)-fenoxi]-propil}-pirrolidin-2(S)-carboxílico,

ácido (S)-1-{2-[2-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido 1-{2(R/S)-[2-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-propil}-pirrolidin-2(S)-carboxílico,

ácido 1-{2(R/S)-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propil}-pirrolidin-2(S)-carboxílico,

ácido 1-{2(R/S)-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propil}-pirrolidin-2(S)-carboxílico,

ácido ({2-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-etil-amino)-acético,

ácido 2-{3-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico,
 ácido ({2-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-metil-amino)-acético,
 ácido ({2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-metil-amino)-acético,
 ácido {2-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoximetil]-piperidin-1-il}-acético,
 ácido ({2-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-metil-amino)-acético,
 ácido {4-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-piperidin-1-il}-acético,
 ácido (N-2-propil-{2-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-amino)-acético,
 ácido ({2-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-etil-amino)-acético,
 ácido (N-etil-{2-[2-(4-metilsulfanil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-amino)-acético,
 ácido 2-{3-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico,
 ácido (S)-{3-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-acético,
 ácido ({2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-etil-amino)-acético,
 ácido (N-2-propil-{2-[2-(4-metilsulfanil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-amino)-acético,
 ácido {3-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-acético,
 ácido ({2-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({2-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-metil-amino)-acético,
 ácido {4-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-piperidin-1-il}-acético,
 ácido 2-{3-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico,
 ácido ({2-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-2-propil-amino)-acético
 ácido ({2-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-metil-amino)-acético,
 ácido {2-[2-(4-metilsulfanil-fenilsulfanil)-fenoximetil]-piperidin-1-il}-acético,
 ácido ({2-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-N-metil-amino)-acético,
 ácido (N-metil-{2-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-amino)-acético,
 ácido 2-{3(R)-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico,
 ácido 2-{3(R)-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico,
 ácido 2-{3(R)-[2-(4-metilfenil)-sulfanil-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico,
 ácido {3(R)-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-acético,
 ácido 2-{3(R)-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico,
 ácido 2-{3(R)-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-pirrolidin-1-il}-propiónico,
 ácido ({1-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoximetil]-propil}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-butan-2-il}-N-etil-amino)-acético,

212
171

ácido ({1-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-butan-3-metil-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-butan-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({1-[1-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-butan-4-metil-2-il}-N-etil-amino)-
 acético,
 ácido ({1-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]propan-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido (S)-({1-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il}-N-metil-amino)-acético,
 ácido (S)-({1-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoximetil]-propil}-N-metil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenoximetil]-propil}-N-etil-amino)-acético,
 ácido (N-etil-{1-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoximetil]-propil}-amino)-acético,
 ácido (R)-({2-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-1-metil-etil}-N-etil-amino)-acético,
 ácido (S)-({2-[2-(4-cloro-fenoxi)-fenoxi]-propil-N-metil-amino)-acético,
 ácido (R)-({2-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-}-propil-N-metil-amino)-acético,
 ácido ({2-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propil}-N-metil-amino)-acético,
 ácido ({2-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-1-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-3-metil-butan-2-il}-N-metil-amino)-acético,
 ácido, ({3-metil-1-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenoxi]-butan-2-il}-N-etil-amino)-
 acético
 ácido ({1-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-butan-2-il}-N-metil-amino)-acético,
 ácido (S)-({1-[2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il]N-metil-amino)-
 acético,
 ácido (S)-({2-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propil}-N-metil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-3-metil-butan-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido (S)-({1-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-2-il}-N-metil-amino)-acético,
 ácido ({1-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-3-metil-butan-2-il}-N-metil-amino)-
 acético,
 ácido ({1-[2-(4-ter-butil-fenilsulfanil)-fenoxi]-3-metil-propan-2-il}-N-etil-amino)-acético,
 ácido ({2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-1-il}-N-etil-amino)-acético,

ácido ((2-[2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-1-il)-N-Ciclohexil-amino)-acético,
 ácido { [2-(2-(4-metilsulfanil-fenoxi)-propan-1-il)-N-ciclohexil-amino]-acético,
 ácido ((2-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-fenoxi]-propan-1-il)-N-ciclohexil-amino)-acético,
 ácido (S)-1-{3-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenil]-propil}-pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-2-({2-[3-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-4-iloxi]-etil}-metil-amino)-propiónico,
 ácido ((2-[3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-4-iloxi]-etil)-metil-amino)-acético,
 ácido (S)-1-{2-[4-cloro-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-1-{2-[3-cloro-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-1-{2-[5-cloro-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-1-{2-[4-ciano-2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico
 ácido (S)-1-{2-[5-cloro-2-fenilsulfanil-fenoxi]-etil}pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-1-{2-[3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-4-iloxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-{2-[4'-metoxi-3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-4-iloxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-{2-[4'-ciano-3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-4-iloxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-1-{2-[4'-ciano-4-(3-fluoro-fenilsulfanil)-bifenil-3-iloxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-1-{2-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-5-tiofen-3-il-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-1-{2-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-4-pirimidin-5-il-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-1-{2-[3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-3-metansulfonil-bifenil-4-iloxi]-etil}-pirrolidin-2(S)-carboxílico,
 ácido (S)-1-{2-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-4-morfolin-4-il-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (S)-1-{2-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-4-piperidin-1-il-fenoxi]-etil}-pirrolidin-2-carboxílico,
 o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 y un vehículo o diluyente aceptable para uso farmacéutico.

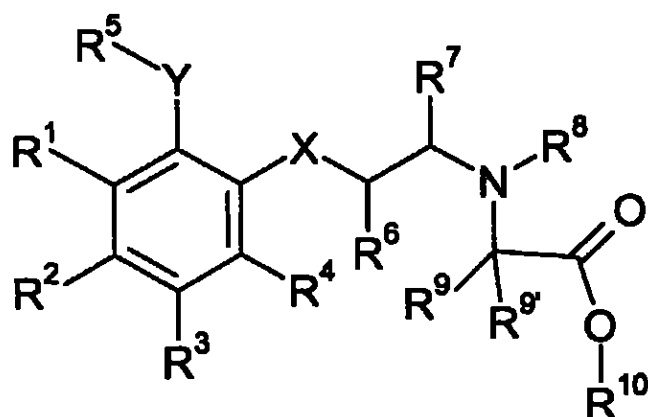
20. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del trastorno de estrés post-traumático o una enfermedad seleccionada del grupo formado por la esquizofrenia, incluyendo los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia y otras psicosis, y en la mejoría de la cognición en afecciones en las cuales están dañados los procesos cognitivos, es decir, enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia por SIDA, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica o enfermedades en las cuales el cerebro resulta dañado por influencia interna o externa, tal como traumatismo de cráneo o infarto, y trastornos convulsivos tales como epilepsia, espasticidad o mioclono.

21. Un método para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionado del grupo formado por trastorno de estrés post-traumático, los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, incluyendo los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia y otras psicosis, y en la mejoría de la cognición en afecciones en las cuales están dañados los procesos cognitivos, es decir enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia por SIDA, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica o enfermedades en las cuales el cerebro resulta dañado por influencia interna o externa, tal como traumatismo de cráneo o infarto, y trastornos convulsivos tales como epilepsia, espasticidad o mioclono en el cuerpo de un animal vivo, incluyendo un humano, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

p: H. LUNDBECK A/S

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



en los cuales los sustituyentes son como se los define más adelante. Los compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como la esquizofrenia, incluyendo los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia, y otras psicosis.

FCC//ID-000301/WPCL3003
Cns C-2005-00012041

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 431WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/16	
International application No. PCT/DK2004/000290	International filing date (day/month/year) 27.04.2004	Priority date (day/month/year) 30.04.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C323/20, C07D207/12, C07D207/16, C07D211/46, C07D211/60, A61K31/198, A61P25/18		
Applicant H. LUNDBECK AS et al		
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the International application ☐ Box No. VIII Certain observations on the International application		
Date of submission of the demand 24.09.2004	Date of completion of this report 22.03.2005	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 661 epo nl Fax +31 70 340 - 3018	Authorized Officer English, R Telephone No. +31 70 340-2880 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/DK2004/000290

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:

- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-72 as originally filed

Claims, Numbers

1-21 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/DK2004/000280

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 21

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 21 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/DK2004/000290

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-21
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-21
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-20
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/DK2004/000290

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 21 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following document:

D1: WO 03/000646 A (PFIZER PRODUCTS) 3 January 2003

1. Subject-matter

The present application concerns aromatic oxyphenyl and sulphonylphenyl amino acid derivatives, which are glycine transporter inhibitors, and their use in the treatment of disorders in the CNS such as schizophrenia.

2. Novelty

Document D1 describes certain N-(3-phenyl-3-phenoxypropyl)sarcosine derivatives and their use as inhibitors of glycine transport in the treatment of schizophrenia and other conditions. These compounds differ from those of the present application in that they contain an additional substituted phenylmethylene group ($\text{YC}_6\text{H}_4\text{CH}$ not present in the latter. Consequently, the subject-matter of claim 1, dependent claims 2-18 and independent claims 19-21 (which concern the use of compounds of claim 1) is considered to be new and to satisfy the requirements of Article 33(2) PCT.

3. Inventive step

The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 1, 19-21, and discloses the use of certain N-(3-phenyl-3-phenoxypropyl)-sarcosine derivatives as inhibitors of glycine transport in the treatment of schizophrenia and other conditions. As noted above these compounds differ from

Ratio Folio 180 "ExAucto"



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia - República de Colombia

180

Expediente No		05110325	No de Folio
Item		No de Unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	1	✓
10	OTROS:		

Observaciones:

Arte final

181/282

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05110-25 00000000 Folia: 182
Fecha (AMD): 2005-10-28 16:58:49
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 78.310
FECHA : OCTUBRE 10 DE 2005

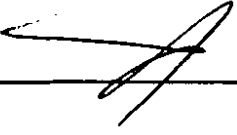
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31556192	10/10/2005	37,664,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 03003-841-036-2

182-183

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 85110325 00000000 Folios: 182
Fecha (AMD): 2005-10-20 16:58:49
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NAOI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION / MODELO DE UTILIDAD	()	(/)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(/)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(/)
- Descripción de la invención.	()	(/)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(/)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(/)
COMPLETA (/)	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	(/)	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA	() ()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solcitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA	INCOMPLETA	() ()

Firma Responsable:



Fecha:

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

183

Folio 184

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
H LUNDBECK A/S

REFERENCIA	Radicación No.	05 110325
	Solicitud internacional	DK2004/000290
	Fecha inicio fase nacional	30/11/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	175
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 14 MAR. 2006

ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 05-110325

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 564

DE FECHA 31 DE MAYO DEL 2006, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 31 DE AGOSTO DEL 2006

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ___ ___

NO__ ☒ _ _ ___

Bogotá D.C., Febrero de 2007