Libertad y Orden

REPUBLICA DE COLOMBIA

DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT

PATENTE DE INVENCIÓN

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-73031

TITULO PIPERIDINILCARBONIL- PIRROLIDINAS Y SU USO COM AGONISTAS DE MELANOCORTINA

SOLICITANTE PFIZER INC.

CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/454 // A61P15/00

DIRECCIÓN 235 East 42nd Street,New York. NY 10017 E A U

APODERADO CARLOS R OLARTE

BOGOTA, Julio 26 de 2006

SS

P2006/000148

OLARTERAISBECK

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-073031- -00000-0000
Fec: 2006-07-26 12:52:43 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII
Eve: 370 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 407

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 04-09-06

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América.
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

(3) **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

(4) **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000208 Fecha Enero 26, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/077935 Fecha Agosto 25, 2005

(6) **Título (54)** **PIPERIDINILCARBONIL-PIRROLIDINAS Y SU USO COMO AGONISTAS DE MELANOCORTINA.**

Clasificación Internacional (51) C07D 401/06, 401/14, A61K 31/454, A61P 15/00.

Prioridad SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Febrero 4, 2004	0402492.3
GB	Junio 3, 2004	0412417.8
GB	Noviembre 19, 2004	0425530.3

(9) **Comprobante de pago No.** 06-54.710 **Fecha** Julio 18, 2006

(10) **ANEX S**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 06-051.757 Adjunto copia simple.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] Traducción del examen preliminar internacional 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 12 x 12.
- [ ] 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.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

3

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2005/000208

ANDREW ANTONY CALABRESE
Ramsgate Road,
Sándwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

DAVID SEBASTIEN FRADET
Ramsgate Road,
Sándwich. Kent. CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Francesa

DAVID HEPWORTH
Ramsgate Road,
Sándwich, Kent. CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

MARK LANSDELL
Ramsgate Road,
Sandwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-073031- -00000-0000
Fec: 2006-07-26 12:52:43 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 407

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 54,710
FECHA : JULIO 18 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAIGOEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52202900	18/07/2006	3,092,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADÓ

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlen Neira C.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1997

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

6

Power of Attorney

The undersigned,

Pfizer Inc.

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

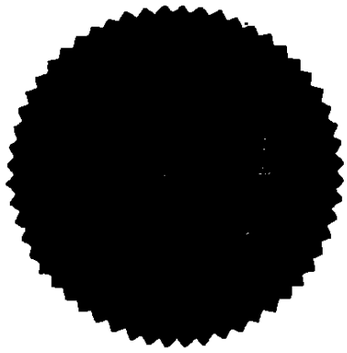
235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

City,Country/Ciudad,Pais: New York, USA



OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

X

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Assistant General Patent Counsel of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legitima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 14th Day Of July 2003
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
KORNE ENGALL AND FREEMAN

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by — K Greenwood
   a été signé par

3. Acting in the capacity of — Notary Public
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of — The Said Notary Public
   est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres — 6. the/le 17 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G210434**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: R. Bawden

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
25 August 2005 (25.08.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/077935 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 401/06, 401/14, A61K 31/454, A61P 15/00

(21) International Application Number: PCT/IB2005/000208

(22) International Filing Date: 26 January 2005 (26.01.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0402492.3	4 February 2004 (04.02.2004)	GB
0412417.8	3 June 2004 (03.06.2004)	GB
0425530.3	19 November 2004 (19.11.2004)	GB

(71) Applicant *(for GB only)*: PFIZER LIMITED [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(71) Applicant *(for all designated States except GB, US)*: PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: CALABRESE, Andrew, Anthony [GB/GB]; Pfizer Global Research & Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). FRADET, David, Sebastien [FR/GB]; Pfizer Global Research & Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). HEPWORTH, David [GB/GB]; Pfizer Global Research & Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). LANSDELL, Mark [GB/GB]; Pfizer Global Research & Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(74) Agent: RUDDOCK, Keith, S.; Pfizer Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, 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.

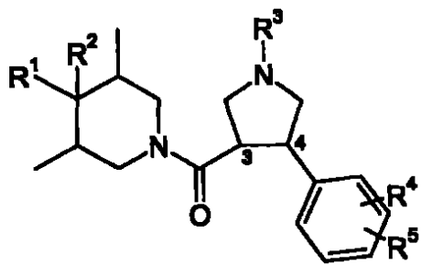
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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).

Published:
— *with international search report*

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

WO 2005/077935 A1

(54) Title: PIPERIDINYLCARBONYL-PYRROLIDINES AND THEIR USE AS MELANOCORTIN AGONISTS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to a class of melanocortin MCR4 agonists of general formula (I) wherein R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined herein and especially to selective MCR4 agonist compounds, to their use in medicine, to compositions containing them, to processes for their preparation and to intermediates used in such processes.

PIPERIDINYLCARBONYL-PYRROLIDINES AND THEIR USE AS MELANOCORTIN AGONISTS

The present invention relates to a novel class of melanocortin MCR4 agonist compounds and especially to selective MCR4 agonist compounds, to their use in medicine, to compositions containing them, to processes for their preparation and to intermediates used in such processes. In particular the present invention relates to a class of MCR4 agonist compounds useful for the treatment of sexual dysfunctions and/or obesity.

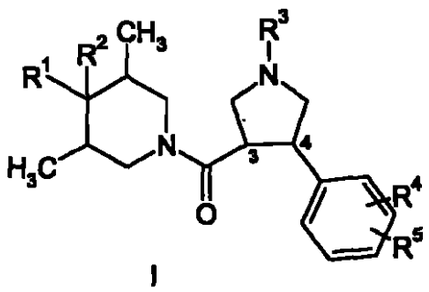
Compounds of the present invention are useful in treating male and female sexual dysfunctions including hypoactive sexual desire disorder, sexual arousal disorder, orgasmic disorder and/or sexual pain disorder in females, male erectile dysfunction, as well as obesity (by reducing appetite, increasing metabolic rate, reducing fat intake or reducing carbohydrate craving) and diabetes mellitus (by enhancing glucose tolerance and/or decreasing insulin resistance). The compounds of the invention are useful in treating further diseases, disorders or conditions including, but not limited to, hypertension, hyperlipidemia, osteoarthritis, cancer, gall bladder disease, sleep apnea, depression, anxiety, compulsion, neuroses, insomnia/sleep disorder, substance abuse, pain, fever, inflammation, immune modulation, rheumatoid arthritis, skin tanning, acne and other skin disorders, neuroprotective and cognitive and memory enhancement including the treatment of Alzheimer's disease.

Compounds of the present invention are particularly suitable for treating female sexual dysfunction, male erectile dysfunction, obesity and diabetes.

Desirable properties for MCR4 agonist compounds of the present invention include: desirable MCR4 potencies as detailed hereinafter; selectivity for MCR4 versus MCR1, and/or MCR5, and/or MCR3 as detailed hereinafter; both desirable MC4R potency and selectivity for MCR4 versus, MCR1, and/or MCR5, and/or MCR3; good biopharmaceutical properties such as physical stability; solubility; appropriate metabolic stability.

GENERAL FORMULA

The present invention provides for compounds of formula (I)



I

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, isomer or prodrug thereof

wherein R^1 is selected from: -(C_1–C_8)alkyl, -(C_2–C_8)alkenyl, -(C_2–C_8)alkynyl, -(C_3-C_8)cycloalkyl, -(C_5-C_8)cycloalkenyl, -(C_1-C_2)alkyl(C_3-C_8)cycloalkyl, aryl, -(C_1-C_2)alkylaryl, heterocyclic, or -(C_1-C_2)alkylheterocyclic groups

wherein each of the foregoing R^1 groups is optionally substituted by one or more groups selected from: -(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_m$(C_3-C_5)cycloalkyl, halogen, -$(CH_2)_m$$OR^6$, CN, -$C(O)OR^6$, -$(CH_2)_m$$NR^7SO_2R^6$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 or OCH_2CF_3 wherein m = 0, 1 or 2;

R^2 is H, OH or OCH_3;

R^3 is selected from: H, -(C_1–C_8)alkyl, -(C_2–C_8)alkenyl, -(C_2–C_8)alkynyl, -(C_3–C_8)cycloalkyl, -(C_5-C_8)cycloalkenyl, -(C_1-C_2)alkyl(C_3-C_8)cycloalkyl, aryl, -(C_1-C_2)alkylaryl, heterocyclic, or -(C_1-C_2)alkylheterocyclic groups

wherein each of latter ten R^3 groups is optionally substituted by one or more groups selected from: OH, -(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_n$(C_3-C_5)cycloalkyl, halogen, CN, -$(CH_2)_n$$OR^6$ or -$(CH_2)_n$$NR^7R^6$ wherein n = 0, 1 or 2;

R^4 is selected from: H, -(C_1-C_4)alkyl, -(C_2–C_4)alkenyl, -(C_2–C_4)alkynyl, -$(CH_2)_p$(C_3-C_8)cycloalkyl, -$(CH_2)_p$(C_5)cyclo-alkenyl, halogen, -$(CH_2)_p$$OR^6$, -$(CH_2)_p$$NR^7R^6$, CN, -$C(O)R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^7R^6$, -$(CH_2)_p$$NR^7SO_2R^6$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 or OCH_2CF_3 groups wherein p = 0, 1 or 2;

R^5 is selected from: -(C_1-C_4)alkyl, -(C_2–C_4)alkenyl, -(C_2–C_4)alkynyl, -$(CH_2)_p$(C_3-C_8)cycloalkyl, -$(CH_2)_p$(C_5)cyclo-alkenyl, halogen, -$(CH_2)_p$$OR^6$, -$(CH_2)_p$$NR^7R^6$, CN, -$C(O)R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^7R^6$, -$(CH_2)_p$$NR^7SO_2R^6$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 or OCH_2CF_3 groups wherein p = 0, 1 or 2;

or R^4 and R^6 can together form a fused 5- to 7-membered saturated or unsaturated ring;

R^6, R^7 and R^8 are each independently selected from H, CH_3 or CH_2CH_3;

and wherein the heterocyclic groups of R^1 and R^3 are independently selected from 4- to 10-membered ring systems containing up to 4 heteroatoms independently selected from O, N or S.

Heterocyclic groups suitable for use herein are 4- to 10-membered mono or bicyclic heteroaryl rings containing one to three heteroatoms from the list N, S and O and combinations thereof and wherein said bicyclic heteroaryl rings are 9- or 10-membered ring systems which may be either two heteroaryl rings fused together or a heteroaryl ring fused to an aryl ring.

Suitable bicyclic heteroaryl groups for use herein include: include: benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl, indazolyl, indolyl, imidazopyridinyl, imidazopyrimidinyl, pyrrolopyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, naphthyridinyl and pyridopyrimidinyl groups.

Preferred for use herein are monocyclic 5- to 6-membered heteroaryl rings containing one or three heteroatoms from the list N and O and combinations thereof.

Suitable 5-membered ring monocyclic heteroaryl groups for use herein include: triazinyl, oxadiazinyl, oxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, furyl, thienyl and pyrrolyl and imidazolyl groups.

Suitable 6-membered ring monocyclic heteroaryl groups for use herein include: pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl and pyrazinyl groups.

Preferred R^1 heterocyclic rings are monocyclic 5- to 6-membered heteroaryl rings containing one or two heteroatoms from the list N and O and combinations thereof. More preferred R^1 heterocyclic rings are monocyclic 5- to 6-membered heteroaryl rings containing one or 2 N heteroatoms. Highly preferred R^1 heterocyclic rings herein are monocyclic 6-membered heteroaryl rings containing one or two N heteroatoms such as pyridinyl and pyrimidinyl.

12

An especially preferred R^1 heteroaryl group herein is the pyridinyl group.

Preferred R^3 heterocyclic rings are monocyclic 5- to 6-membered heteroaryl rings containing one or two heteroatoms from the list N and O and combinations thereof such as tetrahydropyranyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl and pyrimidinyl groups. More preferred R^3 heterocyclic rings are monocyclic 5- to 6-membered heteroaryl rings containing one or two N heteroatoms. More preferred still as R^3 heterocyclic rings are monocyclic 6-membered heteroaryl rings containing one or two N heteroatoms such as pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl and pyrimidinyl groups.

Particularly preferred R^3 6-membered ring monocyclic heteroaryl groups for use herein are pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridazin-3-yl, pyrazinyl, pyrimidin-5-yl and pyrimidin-2-yl groups. Especially preferred R^3 6-membered ring monocyclic heteroaryl groups for use herein include pyridin-2-yl, pyridin-3-yl and pyridazin-3-yl groups. Of these groups pyridazin-3-yl is most preferred.

Suitable fused ring systems formed by R^4 and R^5 together may be carbocyclic ring systems or heterocyclic ring systems containing up to two heteroatoms selected from O, N or S. Including the phenyl ring to which they are attached, preferred ring systems which R^4 and R^5 may form are: indane, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene, indolyl, indazolyl, naphthyl, quinolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzo[1,3]dioxolane, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxine, 2,3-dihydrobenzofuran, 2,3-dihydrobenzothiophene and 1,3-dihydroisobenzofuran.

In the above definitions, unless otherwise indicated, alkyl, alkenyl and alkynyl groups having three or more carbon atoms, and alkanoyl groups having four or more carbon atoms, may be straight chain or branched chain. For example, a C_4 alkyl substituent can be in the form of normal-butyl (*n*-butyl), iso-butyl (*i*-butyl), secondary-butyl (*sec*-butyl) or tertiary-butyl (*t*-butyl). For the avoidance of doubt where R^1 and/or R^3 is an optionally substituted alkyl group said alkyl group(s) may not be further substituted by a further (unsubstituted) alkyl group. Furthermore where R^3 is substituted with an alkenyl or an alkynyl group the carbon atom (of said unsaturated group), which is directly bonded to the N atom, may not itself be unsaturated.

The term halogen includes Cl, Br, F, and I.

The term "aryl", when used herein, includes six- to ten-membered carbocyclic aromatic groups, such as phenyl and naphthyl.

The present invention additionally provides compounds of general formulae (IA) to (IF) as well as mixtures thereof as detailed hereinafter. For the avoidance of doubt, all references to compounds of general formula (I) hereinafter, such as for example, salts, polymorphs, pro-drugs or optical, geometric and tautomeric isomers thereof are intended to encompass compounds having general formulae (IA) to (IF) unless otherwise specifically provided.

The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the formula (I) include the acid addition and the base salts thereof.

A pharmaceutically acceptable salt of a compound of the formula (I) may be readily prepared by mixing together solutions of a compound of the formula (I) and the desired acid or base, as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, cyclamate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, pyroglutamate, saccharate, stearate, succinate, tannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate and xinofoate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

For a review on suitable salts, see Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula I may be prepared by one or more of three methods:

(i) by reacting the compound of formula I with the desired acid or base;

(ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of formula I or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or

(iii) by converting one salt of the compound of formula I to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the resulting salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

The compounds of the invention may exist in a continuum of solid states ranging from fully amorphous to fully crystalline. The term 'amorphous' refers to a state in which the material lacks long range order at the molecular level and, depending upon temperature, may exhibit the physical properties of a solid or a liquid. Typically such materials do not give distinctive X-ray diffraction patterns and, while exhibiting the properties of a solid, are more formally described as a liquid. Upon heating, a change from solid to liquid properties occurs which is characterised by a change of state, typically second order ('glass transition'). The term 'crystalline' refers to a solid phase in which the material has a regular ordered internal structure at the molecular level and gives a distinctive X-ray diffraction pattern with defined peaks. Such materials when heated sufficiently will also exhibit the properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterised by a phase change, typically first order ('melting point').

The compounds of the invention may also exist in unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, channel, or metal-ion coordinated hydrates - see Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules. In channel hydrates, the water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules. In metal-ion coordinated hydrates, the water molecules are bonded to the metal ion.

When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound, as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

Also included within the scope of the invention are multi-component complexes (other than salts and solvates) wherein the drug and at least one other component are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Complexes of this type include clathrates (drug-host inclusion complexes) and co-crystals. The latter are typically defined as crystalline complexes of neutral molecular constituents which are bound together through non-covalent interactions, but could also be a complex of a neutral molecule with a salt. Co-crystals may be prepared by melt crystallisation, by recrystallisation from solvents, or by physically grinding the components together - see Chem Commun, 17, 1889-1896, by O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004). For a general review of multi-component complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, by Haleblian (August 1975).

The compounds of the invention may also exist in a mesomorphic state (mesophase or liquid crystal) when subjected to suitable conditions. The mesomorphic state is intermediate between the true crystalline state and the true liquid state (either melt or solution). Mesomorphism arising as the result of a change in temperature is described as 'thermotropic' and that resulting from the addition of a second component, such as water or another solvent, is described as 'lyotropic'. Compounds that have the potential to form lyotropic mesophases are described as 'amphiphilic' and consist of molecules which possess an ionic (such as $-COO^-Na^+$, $-COO^-K^+$, or $-SO_3^-Na^+$) or non-ionic (such as $-N^+(CH_3)_3$) polar head group. For more information, see Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

Hereinafter all references to compounds of formula I include references to salts, solvates, multi-component complexes and liquid crystals thereof and to solvates, multi-component complexes and liquid crystals of salts thereof.

The compounds of the invention include compounds of formula (I) as hereinbefore defined, polymorphs and crystal habits thereof, prodrugs, and isomers thereof (including optical, geometric and tautomeric isomers) as hereinafter defined and isotopically labelled compounds of formula (I).

As indicated, so-called 'prodrugs' of the compounds of formula (I) are also within the scope of the invention. Thus certain derivatives of compounds of formula (I), which may have little or no pharmacological activity themselves, can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of formula (I) having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula (I) with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in Design of Prodrugs by H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include

(i) where the compound of formula I contains a carboxylic acid functionality (-COOH) or an ester thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the carboxylic acid functionality of the compound of formula (I) is replaced by -(C_1-C_8)alkyl;

(ii) where the compound of formula I contains an alcohol functionality (-OH), an ether thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the alcohol functionality of the compound of formula I is replaced by -(C_1-C_8)alkanoyloxymethyl, such as for example when R^2 = OH, or when the R^3 group is substituted by an –OH group, a preferred pro-drug herein is an ether; and

(iii) where the compound of formula I contains a primary or secondary amino functionality (-NH_2 or -NHR where R ≠ H), such as for example where R^3 = H, a preferred pro-drug thereof is an amide thereof, for example, a compound wherein, as the case may be, one or both hydrogens of the amino functionality of the compound of formula I is/are replaced by -(C_1-C_{10})alkanoyl, preferably -(C_1-C_8)alkanoyl, more preferably methyl, ethyl or propylalkanoyl.

Particularly preferred pro-drugs herein are ethers, -(C_1-C_4)alkyl ethers and -(C_1-C_4)alkyl esters of the compounds of general formula (I), with esters being particularly preferred. Ester pro-drugs are described in detail in "Design of ester prodrugs to enhance oral absorption of poorly permeable compounds: Challenges to the discovery scientist", Current Drug Metabolism, (2003), 4(6), 461-485.

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples of other prodrug types may be found in the aforementioned references.

Finally, certain compounds of formula (I) may themselves act as prodrugs of other compounds of formula (I).

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of formula I, that is, compounds formed *in vivo* upon administration of the drug. Some examples of metabolites in accordance with the invention include

(i) where the compound of formula I contains a methyl group, an hydroxymethyl derivative thereof (-CH_3 -> -CH_2OH):

(ii) where the compound of formula I contains an alkoxy group, an hydroxy derivative thereof (-OR -> -OH);

(iii) where the compound of formula I contains a tertiary amino group, a secondary amino derivative thereof (-NR^7R^8 -> -NHR^7 or –NHR^8 where R^8 and R^8 are different groups);

(iv) where the compound of formula I contains a secondary amino group, a primary derivative thereof (-NHR^7 -> -NH_2);

(v) where the compound of formula I contains a phenyl moiety, a phenol derivative thereof (-Ph -> -PhOH); and

(vi) where the compound of formula I contains an amide group, a carboxylic acid derivative thereof ($-CONH_2$ -> -COOH).

Compounds of formula (I) containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where a compound of formula (I) contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis/trans* (or Z/E) isomers are possible. Where structural isomers are interconvertible *via* a low energy barrier, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form of proton tautomerism in compounds of formula (I) containing, for example, an imino, keto, or oxime group, or so-called valence tautomerism in compounds that contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of formula (I), including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, *d*-lactate or *l*-lysine, or racemic, for example, *dl*-tartrate or *dl*-arginine.

Specifically included within the scope of the present invention are stereoisomeric mixtures of compounds having formula (I), or a diastereomerically enriched or diastereomerically pure isomer of a compound of formula (I), or an enantiomerically enriched or enantiomerically pure isomer of a compound of formula (I).

Cis/trans isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallisation.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of formula (I) contains an acidic or basic moiety, an acid or base such as tartaric acid or

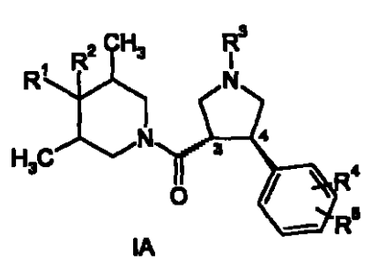
1-phenylethylamine. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% by volume of isopropanol, typically from 2 to 20%, and may contain from 0 to 5% by volume of an alkylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture. The absolute composition of the mobile phase will be dependant upon the chiral stationary phase (asymetric resin) selected. Preparation 2 as detailed hereinafter provides an example of such a separation technique.

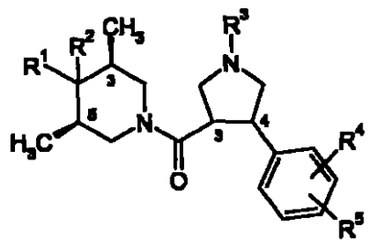
When any racemate crystallises, crystals of two different types are possible. The first type is the racemic compound (true racemate) referred to above wherein one homogeneous form of crystal is produced containing both enantiomers in equimolar amounts. The second type is the racemic mixture or conglomerate wherein two forms of crystal are produced in equimolar amounts each comprising a single enantiomer.

While both of the crystal forms present in a racemic mixture have identical physical properties, they may have different physical properties compared to the true racemate. Racemic mixtures may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).

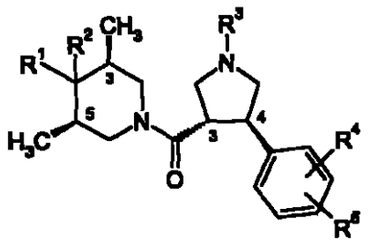
Thus the present invention additionally provides compounds of general formulae (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) and (IH).



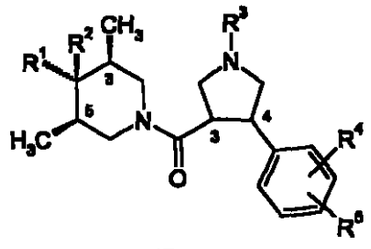
IA



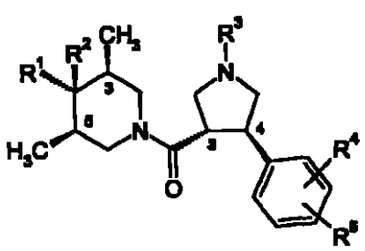
IB



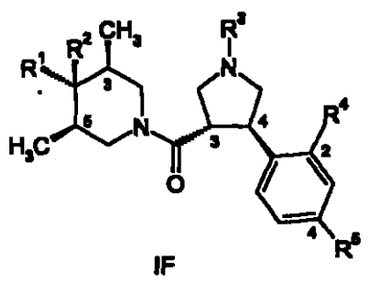
IC



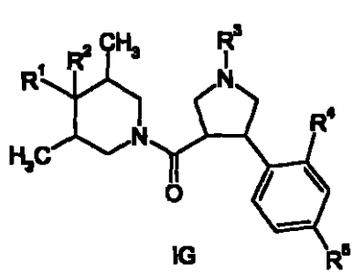
ID



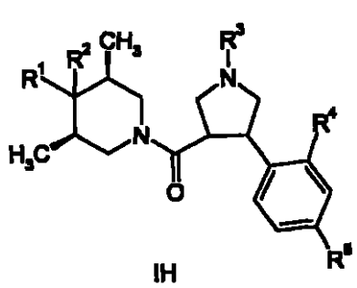
IE



IF



IG



IH

wherein R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined hereinbefore. Also included are compounds having the general formulae (IB) and (ID) wherein the stereochemistry of the groups at the 3 and 4 positions of the pyrrolidine ring are *cis* relative to each other.

Preferably the present invention provides compounds of general formula (IA), more preferably compounds of general formula (IC), more preferably still compounds of general formula (IE) and especially compounds of general formula (IF).

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (I) wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^{2}H and ^{3}H, carbon, such as ^{11}C, ^{13}C and ^{14}C, chlorine, such as ^{36}Cl, fluorine, such as ^{18}F, iodine, such as ^{123}I and ^{125}I, nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N, oxygen, such as ^{15}O, ^{17}O and ^{18}O, phosphorus, such as ^{32}P, and sulphur, such as ^{35}S.

Certain isotopically-labelled compounds of formula (I), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, *i.e.* ^{3}H, and carbon-14, *i.e.* ^{14}C, are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.* ^{2}H, may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O and ^{13}N, can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labelled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labelled reagent in place of the non-labelled reagent previously employed.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O, d_6-acetone, d_6-DMSO.

According to a preferred embodiment the present invention provides a group of compounds having general formula (I), preferably formula (IA), more preferably formula (IC), more preferably still formula (IE) and especially formula (IF), wherein R^1 is selected from: -(C_1–C_8)alkyl, -(C_3-C_8)cycloalkyl, -(C_1-C_2)alkyl(C_3-C_8)cycloalkyl, phenyl, -(C_1-C_2)alkylaryl, heterocyclic, or -(C_1-C_2)alkylheterocyclic groups and wherein R^1 is optionally substituted by one or more groups selected from -(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_mOR^6$, -$(CH_2)_m$(C_3-C_6)cycloalkyl, halogen, OCH_3, OCH_2CH_3, CN, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 or OCH_2CF_3 wherein m = 1 or 2

and wherein when R^1 is a heterocyclic, or a -(C_1-C_2)alkylheterocyclic group said heterocyclic groups are independently selected from mono-cyclic 5- to 6-membered ring systems containing up to 3 heteroatoms independently selected from O, N or S and combinations thereof.

According to a more preferred embodiment the present invention provides a group of compounds having general formula (I), preferably formula (IA), more preferably formula (IC), more preferably still formula (IE) and especially formula (IF), wherein R^1 is selected from: -(C_1–C_8)alkyl, -(C_3-C_8)cycloalkyl, -(C_1-C_2)alkyl(C_3-C_8)cycloalkyl, phenyl, -(C_1-C_2)alkylaryl, heterocyclic, or -(C_1-C_2)alkylheterocyclic groups

wherein each of the foregoing R^1 groups is optionally substituted by one or more groups selected from: -(C_1-C_4)alkyl, halogen, -$(CH_2)_mOR^6$, CN, CF_3, OCF_3, wherein m = 1 or 2;

R^2 is OH;

R^3 is selected from: H, -(C_1–C_8)alkyl, -(C_3-C_8)cycloalkyl, -(C_1-C_2)alkyl(C_3-C_8)cycloalkyl, aryl, -(C_1-C_2)alkylaryl, heterocyclic, or -(C_1-C_2)alkylheterocyclic groups

wherein each of latter seven R^3 groups is optionally substituted by one or more groups selected from: OH, -(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_n$(C_3-C_5)cycloalkyl, halogen, CN, -$(CH_2)_nOR^6$ or -$(CH_2)_nNR^7R^8$ wherein n = 0, 1 or 2;

R^4 is selected from: H, -(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_p$(C_3-C_8)cycloalkyl, halogen, -$(CH_2)_pOR^6$, -$(CH_2)_pNR^7R^6$, CN, -C(O)R^6, -C(O)OR^6, -C(O)NR^7R^6, -$(CH_2)_pNR^7SO_2R^6$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 or OCH_2CF_3 groups wherein p = 0, 1 or 2;

R^5 is selected from: -(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_p$(C_3-C_8)cycloalkyl, halogen, -$(CH_2)_pOR^6$, -$(CH_2)_pNR^7R^6$, CN, -C(O)R^6, -C(O)OR^6, -C(O)NR^7R^6, -$(CH_2)_pNR^7SO_2R^6$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 or OCH_2CF_3 groups wherein p = 0, 1 or 2;

R^6, R^7 and R^8 are each independently selected from H, CH_3 or CH_2CH_3;

wherein the heterocyclic group of R^3 is selected from mono-cyclic 5- to 6-membered ring systems containing up to 2 heteroatoms independently selected from O or N and combinations thereof;

and wherein the heterocyclic group of R^1 is selected from mono-cyclic 5- to 6-membered ring systems containing 1 N heteroatom.

Preferred herein are the groups of compounds having general formula (I), preferably formula (IA), more preferably formula (IC), more preferably still formula (IE) and especially formula (IF), as defined hereinbefore wherein R^3 is H, -(C_1–C_8)alkyl, -(C_3-C_8)cycloalkyl, -(C_1-C_2)alkyl(C_3-C_8)cycloalkyl, -(C_1-C_2)alkylaryl or a heterocyclic group and wherein each of the latter five R^3 groups is optionally substituted by one or more groups selected from -OH, -(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_n$(C_3-C_8)cycloalkyl, halogen, -CN or -$(CH_2)_nOR^6$ wherein n = 0 or 1 and wherein R^6 is H, CH_3 or CH_2CH_3

and wherein when R^3 is a heterocyclic group said heterocyclic group is selected from mono-cyclic 5- to 6-membered ring systems containing up to 2 heteroatoms independently selected from O or N and combinations thereof.

According to a further preferred embodiment the present invention provides a group of compounds of general formula (I), preferably formula (IA), more preferably formula (IC), more preferably still formula (IE) and especially formula (IF), wherein R^1 is selected from -(C_1–C_8)alkyl, -(C_3-C_8)cycloalkyl, phenyl or heterocyclic groups and wherein each of the foregoing R^1 groups is optionally substituted by one or more groups selected from: -(C_1-C_4)alkyl, halogen, -OR^6 or -CN;

R^2 is OH;

R^3 is selected from H, -(C_2–C_8)alkyl, -(C_3-C_8)cycloalkyl, -(C_1-C_2)alkyl(C_3-C_8)cycloalkyl or heterocyclic groups and wherein each of latter four R^3 groups is optionally substituted by one or more groups selected from: -OH, -(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_n$(C_3-C_5)cycloalkyl, halogen, -CN, -OR^6 or -$(CH_2)_nNR^7R^8$ wherein n = 0, 1 or 2;

R^4 is selected from: H, F or Cl;

R^5 is selected from: F or Cl;

R^6, R^7 and R^8 are each independently selected from H, CH_3 or CH_2CH_3;

wherein the heterocyclic group of R^3 is selected from mono-cyclic 5- to 6-membered ring systems containing up to 2 heteroatoms independently selected from O or N and combinations thereof;

and wherein the heterocyclic group of R^1 is selected from mono-cyclic 5- to 6-membered ring systems containing 1 N heteroatom.

Preferred herein are the groups of compounds having general formula (I), preferably formula (IA), more preferably formula (IC), more preferably still formula (IE) and especially formula (IF), as defined hereinbefore wherein the heterocyclic group of R^1 where present, is a monocyclic 6-membered ring systems containing up to 1 N heteroatom.

Preferred herein are the groups of compounds having general formula (I), preferably formula (IA), more preferably formula (IC), more preferably still formula (IE) and especially formula (IF), as defined hereinbefore wherein the heterocyclic group of R^3, where present, is a monocyclic 6-membered ring system containing up to 2 N heteroatoms.

Preferred R^1 groups for use herein are selected from -(C_1–C_4)alkyl, -(C_3–C_8)cycloalkyl, phenyl, pyridyl or pyrimidinyl wherein R^1 is optionally substituted by one or more groups selected from CH_3, CH_2CH_3, halogen, OCH_3, OCH_2CH_3, CN, CF_3 or OCF_3.

More preferred R^1 groups for use herein are selected from *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, methoxymethyl, cyclopropyl, cyclohexyl, phenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 4-

chlorophenyl, 4-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 2,6-difluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 3,4-difluorophenyl, pyridin-2-yl or pyridin-3-yl groups.

Highly preferred R^1 groups for use herein are selected from pyridin-2-yl, phenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 2,6-difluorophenyl, 2,4-difluorophenyl or 3,4-difluorophenyl groups.

Preferred R^3 groups for use herein are selected from -H, -(C_2-C_8)alkyl, -(C_3-C_8)cycloalkyl, -(C_1-C_2)alkyl(C_3-C_8)cycloalkyl or heterocyclic and wherein each of the latter four R^3 groups is optionally substituted by one or more groups selected from -OH, -(C_1-C_4)alkyl or -OR^6 and wherein R^6 is -H, CH_3 or CH_2CH_3 and wherein when R^3 is a heterocyclic group said heterocyclic group is a monocyclic 6-membered ring system containing up to 2 N heteroatoms.

More preferred R^3 groups for use herein are selected from: hydrogen, ethyl, i-propyl, n-propyl, n-butyl, t-butyl, i-butyl, 2-methoxyethyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopentylmethyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridazin-3-yl, pyrazinyl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl or tetrahydropyran-4-yl groups.

Preferred R^4 groups for use herein are selected from H, F or Cl and preferred R^5 groups for use herein are selected from F or Cl.

Preferred phenyl groups having R^4 and R^5 substituents for use herein are: a 2,4-.-substituted phenyl group wherein the R^4 and R^5 groups are each independently selected from F or Cl; or, a 4-mono-substituted phenyl group wherein R^4 is H and R^5 is F or Cl.

More preferred phenyl groups for use herein to which R^4 and R^5 are attached are 4-chlorophenyl or 2,4-difluorophenyl groups.

When R^3 is H, in a preferred group of compounds herein of general formula (IC), more preferably (IE) and especially (IF), R^1 is a phenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2,6-difluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 3,4-difluorophenyl or pyridin-2-yl group; R^2 is OH; and R^4 is selected from: H or F and R^5 is selected from: F or Cl.

Preferred compounds herein wherein R^3 is H are the compounds of examples 12, 16, 24 and 48 or pharmaceutically acceptable salts, solvates or hydrates thereof.

When R^3 is a heterocyclic group as defined herein after, in a preferred group of compounds of general formula (IC), more preferably (IE) and especially (IF) herein, R^1 is a phenyl or pyridin-2-yl group; R^2 is -OH; R^3 is a heterocyclic group selected from: pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridazin-3-yl, pyrazinyl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-2-yl or tetrahyrdropyran-4-yl groups; and R^4 and R^5 are both F.

Preferred compounds herein wherein R^3 is a heterocyclic group selected from: pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridazin-3-yl, pyrazinyl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-2-yl or tetrahyrdropyran-4-yl groups are the compounds of examples numbers 31, 34, 35, 42 and 47 and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof.

When R^3 is Et, i-Pr or t-Bu, in a preferred group of compounds herein of general formula (IC), more preferably (IE) and especially (IF), R^1 is phenyl, 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 3-fluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 3,4-difluorophenyl, pyridin-2-yl; R^2 is OH; and R^4 and R^5 are F.

Preferred compounds herein wherein R^3 is Et, I-Pr or t-Bu are the compounds of examples 1, 5, 6, 8, 9, 10, 13, 15, 22, 40, 50, 51, 52 and 53 and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof.

Preferred compounds according to the present invention include:

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl}-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl}-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-isopropylpyrrolidin-3-yl]carbonyl}-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl}-4-(3,4-difluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl}-4-(4-fluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-isopropylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-4-(4-fluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-4-(4-fluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-4-(4-chlorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-4-(2,4-difluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-pyridin-2-ylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-pyridin-2-ylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-pyridin-3-ylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-pyridazin-3-ylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-propylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-pyrimidin-4-ylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-pyridazin-3-ylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-pyridin-2-ylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(4-Chlorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-chlorophenyl)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-isopropylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(3,4-difluorophenyl)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-isopropylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-isopropylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-ethylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-4-(3-fluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride

and pharmaceutically acceptable acid salts, solvates and hydrates thereof.

Preferred compounds according to the present invention are independently selected from the group consisting of:

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-4-(3,4-difluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-4-(4-fluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-4-(4-fluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride;

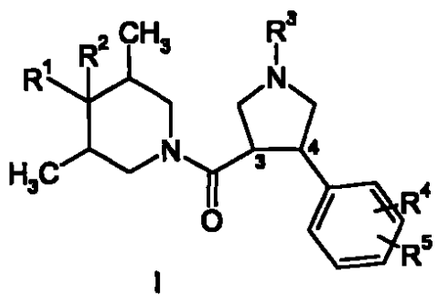
(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-4-(4-chlorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride;

(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-chlorophenyl)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-isopropylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride

and pharmaceutically acceptable acid salts, solvates and hydrates thereof.

Highly preferred herein are: (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol also known as [1-tert-Butyl-4-(2,4-difluoro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-4-phenyl-piperidin-1-yl)-methanone (the compound of Example 1) and/or pharmaceutically acceptable acid salts thereof such as (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride also known as [1-tert-Butyl-4-(2,4-difluoro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-4-phenyl-piperidin-1-yl)-methanone HCl salt (the compound of Example 5).

According to a yet further embodiment the present invention provides compounds of the general formula (I)



I

or a stereoisomeric mixture thereof, or a diastereomerically enriched or diastereomerically pure isomer thereof, or an enantiomerically enriched or enantiomerically pure isomer thereof, or a prodrug of such compound, mixture or isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound, mixture, isomer or prodrug thereof

wherein R^1 is selected from: $(C_1–C_6)$alkyl, $(C_2–C_6)$alkenyl, $(C_2–C_6)$alkynyl, $(C_3–C_8)$cycloalkyl, $(C_5–C_8)$cycloalkenyl, $(C_1–C_2)$alkyl$(C_3–C_8)$cycloalkyl, aryl, $(C_1–C_2)$alkylaryl, heterocyclic, or $(C_1–C_2)$alkylheterocyclic groups

wherein each of the foregoing R^1 groups is optionally substituted by one or more groups selected from: $(C_1–C_4)$alkyl, $(CH_2)_m(C_3–C_6)$cycloalkyl, halogen, $(CH_2)_mOR^8$, $(CH_2)_mNR^7R^8$, CN, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $CON(R^7)_2$, $(CH_2)_mNR^7SO_2R^8$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3, OCH_2CF_3, SMe or SEt wherein m = 0, 1 or 2;

R^2 is H, OH or OMe;

R^3 is selected from: H, $(C_1–C_6)$alkyl, $(C_2–C_6)$alkenyl, $(C_2–C_6)$alkynyl, $(C_3–C_6)$cycloalkyl, $(C_5–C_8)$cycloalkenyl, $(C_1–C_2)$alkyl$(C_3–C_8)$cycloalkyl, aryl, $(C_1–C_2)$alkylaryl, heterocyclic, or $(C_1–C_2)$alkylheterocyclic groups

wherein each of latter ten R^3 groups is optionally substituted by one or more groups selected from: OH, $(C_1–C_4)$alkyl, $(CH_2)_n(C_3–C_6)$cycloalkyl, halogen, CN, $(CH_2)_nOR^8$, $(CH_2)_nN(R^7)_2$, SMe or SEt wherein n = 0, 1 or 2;

R^4 and R^5 are each independently selected from: $(C_1–C_4)$alkyl, $(C_2–C_4)$alkenyl, $(C_2–C_4)$alkynyl, $(CH_2)_p(C_3–C_6)$cycloalkyl, $(CH_2)_p(C_5)$cyclo-alkenyl, halogen, $(CH_2)_pOR^8$, $(CH_2)_pNR^7R^8$, CN, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $CON(R^7)_2$, $(CH_2)_pNR^7SO_2R^8$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3, OCH_2CF_3, SMe or SEt wherein p = 0, 1 or 2

or R^4 and R^5 can together form a fused 5- to 7-membered saturated or unsaturated ring;

R^6, R^7 and R^8 are each independently selected from H, Me or Et;

wherein the R^1 and R^3 heterocyclic groups, where present, are optionally fused 4- to 10-membered ring systems containing up to 4 heteroatoms selected from 0, N or S.

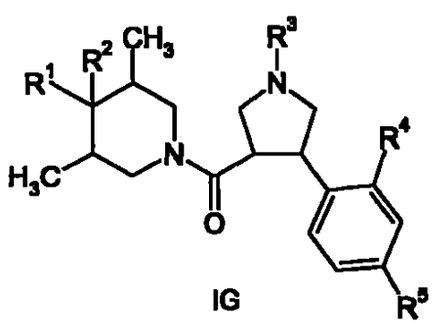
A preferred group of compounds according to this yet further embodiment are compounds wherein R^1 is selected from: $(C_1–C_6)$alkyl, $(C_3–C_6)$cycloalkyl, $(C_1–C_2)$alkyl$(C_3–C_6)$cycloalkyl, aryl, $(C_1–C_2)$alkylaryl, heterocyclic, or $(C_1–C_2)$alkylheterocyclic groups and wherein R^1 is optionally substituted by one or more groups selected from $(C_1–C_4)$alkyl, $(CH_2)_m(C_3–C_6)$cycloalkyl, halogen, OMe, OEt, CN, halogen, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3, OCH_2CF_3, SMe or SEt wherein m = 0, 1 or 2 and wherein said heterocyclic group is

selected from: pyridinyl, pyrimidinyl, triazinyl, oxadiazinyl, oxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, benzimidazoloyl, benzothiazolyl, indazolyl, quinolyl or isoquinolyl; R^2 is H or OH; R^3 is H, $(C_1–C_8)$alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_1-C_2)alkyl(C_3-C_8)cycloalkyl, (C_1-C_2)alkylaryl, groups and wherein each of the latter four R^3 groups is optionally substituted by one or more groups selected from OH, (C_1-C_4)alkyl, $(CH_2)_n(C_3-C_8)$cycloalkyl, halogen, CN, $(CH_2)_nOR^6$, SMe or SEt wherein n = 0 or 1; R^4 and R^5 are independently selected from (C_1-C_4)alkyl, cyclopropyl, halogen, OR^6, CN, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3, OCH_2CF_3, SMe, SEt or R^4 and R^5 together form a fused 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring; and wherein R^6 is as defined hereinbefore.

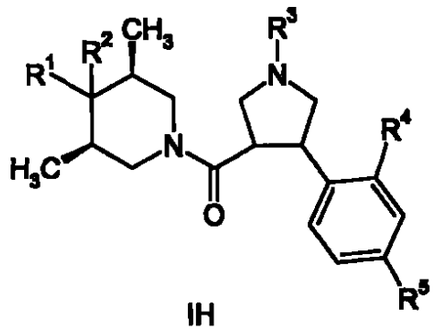
In a more preferred still group of compounds according to this yet further embodiment R^1 is a $(C_1–C_4)$alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_1-C_2)alkyl(C_3-C_8)cycloalkyl, phenyl, pyridyl or pyrimidinyl group wherein R^1 is optionally substituted by one or more groups selected from Me, Et, halogen, OMe, OEt, CN, CF_3, OCF_3 and SMe; R^2 is OH; R^3 is a $(C_1–C_6)$alkyl group optionally substituted with one of the following groups OH, OR^6, CF_3; R^4 and R^5 are each independently (C_1-C_4)alkyl, halogen, OR^6, CN, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3, OCH_2CF_3; R^6 is H or Me.

In an especially preferred group of compounds according to this yet further embodiment R^1 is an n-butyl group, a cyclohexyl group, a phenyl group, or a 4-methyl phenyl group; R^2 is OH; R^3 is an ethyl group or a t-butyl group; and R^4 and R^5 are each independently F.

Highly preferred compounds according to this yet further embodiment are compounds of general formula IG whilst especially preferred compounds according to this yet further embodiment are compounds of general formula IH.



IG



IH

wherein R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined herein before.

More preferred compounds according to this yet further embodiment are compounds of formula (IG) or (IH), more preferably (IH) wherein the stereochemistry of the groups at the 3 and 4 positions of the pyrrolidine ring are *trans* relative to each other.

The routes below illustrate methods of synthesising compounds of formula (I).

Scheme 1 illustrates the preparation of compounds of formula (I) via peptide coupling of intermediates (II) and (III) if necessary adding a suitable base and/ or additive (such as 1-hydroxybenzotriazole hydrate or 4-dimethylaminopyridine). Scheme 1a illustrates the preparation of compounds of formula (IA) via peptide coupling of intermediates (II) and (IIIA). Similarly, Schemes 1b to 1e illustrate the preparation of compounds of formulae (IC), (ID), (IE) and (IF) via peptide coupling of intermediates: (IIA) and (IIIA); (IIB) and (III); (IIB) and (IIIA); and (IIB) and (IIIB) respectively. Compounds of formulae (IB), (IG) and (IH) can be made in a similar fashion from the relevant intermediates.



II III I

Scheme 1



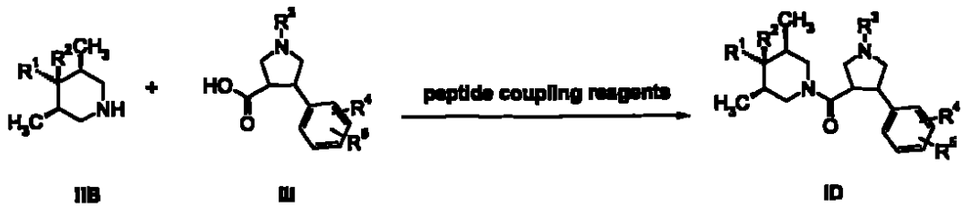
II IIIA IA

Scheme 1a



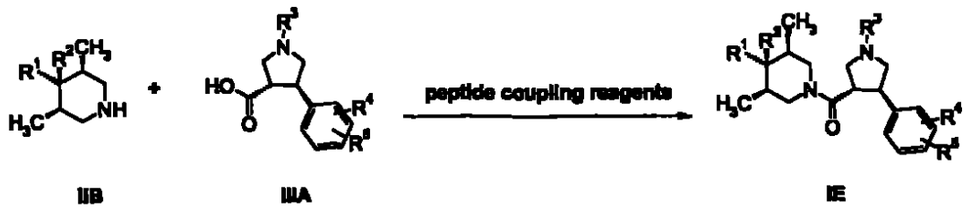
IIA IIIA IC

Scheme 1b



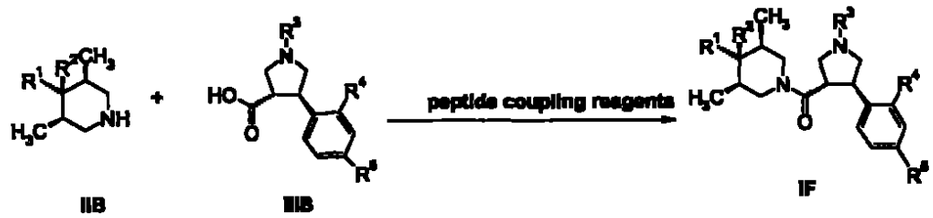
IIB III ID

Scheme 1c



IIB IIIA IE

Scheme 1d



IIB IIIB IF

Scheme 1e

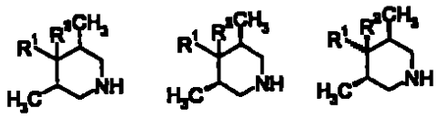
In respect of compounds (I), (II), (III) in Scheme 1 and 1a to 1e the definitions of R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined hereinbefore for compounds of formula (I) unless stated otherwise.

Alternative conditions employed involve stirring a solution of the piperidine (amine) of general formula (II) and the pyrrolidine (acid) of general formula (III) together with 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide hydrochloride (EDCI), triethylamine or *N*-methylmorpholine and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBt) in dimethylformamide (DMF) or tetrahydrofuran (THF) or ethyl acetate at room temperature. An alternative suitable procedure is to stir a solution of the intermediate compounds of general formula (II) and general formula (III) together with *O*-benzotriazol-1-yl-*N*,*N*,*N*',*N*'–tetramethyluronium hexafluoro phosphate (HBTU) or 1-propylphosphonic acid cyclic anhydride in CH_2Cl_2 or EtOAc. Any suitable inert solvent may be used in place of those mentioned above, wherein inert solvent means a solvent, which does not contain a carboxylic acid or primary or secondary amine. At least one equivalent of each of the

coupling reagents should be used and an excess of either one or both may be used if desired.

Thus according to a further embodiment the present invention provides a process for the preparation of compounds of general formula (I) comprising peptide coupling of a piperidine (amine) of general formula (II) with a pyrrolidine (acid) of general formula (III). According to a preferred embodiment the present invention provides a process for the preparation of compounds of general formula (IA) comprising peptide coupling of a piperidine (amine) of general formula (II) with a pyrrolidine (acid) of general formula (IIIA). According to a more preferred embodiment the present invention provides a process for the preparation of compounds of general formula (ID) comprising peptide coupling of a piperidine (amine) of general formula (IIB) with a pyrrolidine (acid) of general formula (III). According to a more preferred still embodiment the present invention provides a process for the preparation of compounds of general formula (IC) comprising peptide coupling of a piperidine (amine) of general formula (IIA) with a pyrrolidine (acid) of general formula (IIIA). According to a yet further preferred embodiment the present invention provides a process for the preparation of compounds of general formula (IE) comprising peptide coupling of a piperidine (amine) of general formula (IIB) with a pyrrolidine (acid) of general formula (IIIA). According to an especially preferred embodiment the present invention provides a process for the preparation of compounds of general formula (IF) comprising peptide coupling of a piperidine (amine) of general formula (IIB) with a pyrrolidine (acid) of general formula (IIIB).

According to a yet further embodiment the present invention provides intermediate compounds of general formula (II), (IIA) and (IIB)



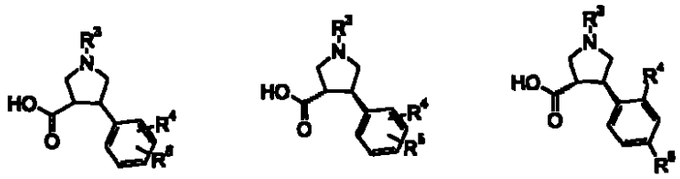
II IIA IIB

wherein R^1 and R^2 are as defined hereinbefore. Preferred herein are intermediates of formula (II), more preferably formula (IIA) and especially formula (IIB) wherein R^2 = OH and R^1 = mono-substituted phenyl, or 2,6- or 3,4- or 2,4- di-substituted phenyl, or a pyridinyl group wherein the phenyl substituent groups are selected from F, Cl and OCH_3.

A highly preferred group of intermediates herein are compounds of formula (II), more preferably formula (IIA) and especially formula (IIB) wherein R^2 = -OH and R^1 is phenyl, 4-fluorophenyl, 3, 4-difluorophenyl, 4-chlorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 2,6-difluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 3,4-difluorophenyl or pyridine-2-yl.

Thus according to a preferred embodiment the present invention provides intermediates of general formula (IIB) wherein R^2 = -OH and R^1 is phenyl, 4-fluorophenyl, 3, 4-difluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 2,6-difluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 3,4-difluorophenyl or pyridine-2-yl.

According to a still further embodiment the present invention provides intermediate compounds of general formulae (III), (IIIA) and (IIIB)



III IIIA IIIB

wherein R^3, R^4 and R^5 are as defined hereinbefore. Preferred herein are intermediates of formula (II), more preferably formula (IIA), most preferably formula (IIB) wherein R^4 is H or F or Cl and wherein R^5 is F or Cl and wherein R^3 is H or $-(C_2-C_4)$alkyl, $-(C_3-C_8)$cycloalkyl, (C_1-C_2)alkyl(C_3-C_8)cycloalkyl or heterocyclic. A preferred group of intermediates herein are compounds of formula (III), more preferably formula (IIIA) and especially formula (IIIB) wherein R^3 is –H, i-Pr, Et or a heterocyclic group selected from pyridine-2-yl, pyridine-3-yl, pyridazin-3-yl, pyrazinyl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-2-yl or tetrahydraopyran-4-yl groups.

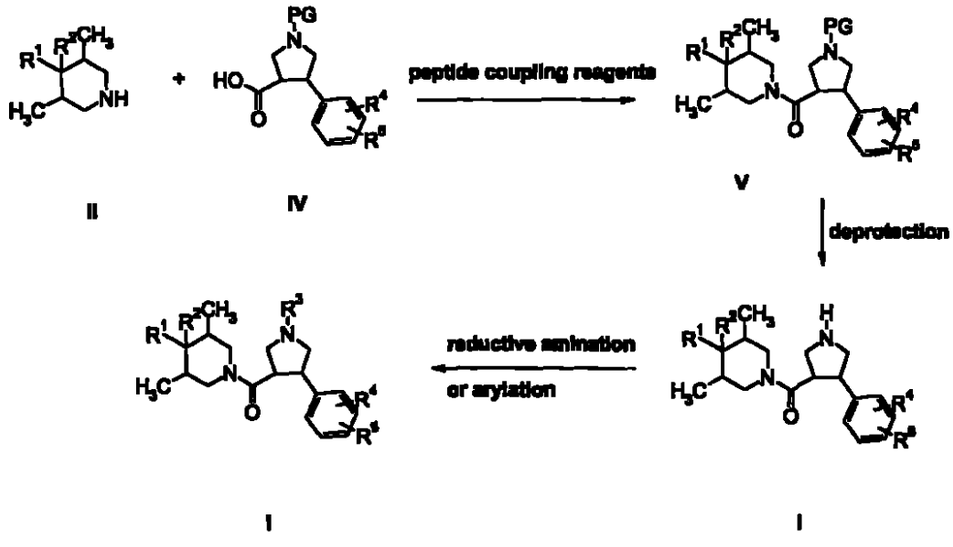
Thus according to another embodiment the present invention provides a process for the preparation of compounds of general formula (I) more preferably general formula (IC), more preferably still general formula (IE) and especially general formula (IF) via peptide coupling of intermediates (II) and (III), preferably (IIA) and (IIIA), more preferably (IIB) and (IIIA), especially (IIB) and (IIIB) wherein: R^2 is –OH; R^1 is phenyl, 4-fluorophenyl, 3, 4-difluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 2,6-difluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 3,4-difluorophenyl or pyridine-2-yl; R^3 is –H, t-Bu, i-Pr, Et or a heterocyclic group selected from pyridine-2-yl, pyridine-3-yl, pyridazin-3-yl, pyrazinyl,

pyrimidin-5-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-2-yl or tetrahydraopyran-4-yl groups ; R^4 is H, Cl or F and R^5 is Cl or F.

According to a preferred process herein compounds of general formula (IF) are prepared via peptide coupling of intermediates (IIA) and (IIIA) wherein: R^2 is –OH; R^1 is phenyl, 4-fluorophenyl, 3, 4-difluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 2,6-difluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 3,4-difluorophenyl or pyridine-2-yl; R^3 is –H, t-Bu, i-Pr, Et or a heterocyclic group selected from pyridine-2-yl, pyridine-3-yl, pyridazin-3-yl, pyrazinyl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-2-yl or tetrahydraopyran-4-yl groups ; R^4 is H, Cl or F and R^5 is Cl or F.

According to a more preferred process herein compounds of general formula (IF) are prepared via peptide coupling of intermediates (IIA) and (IIIA) wherein: R^2 is –OH; R^1 is phenyl, 4-fluorophenyl, 3, 4-difluorophenyl, 3-fluorophenyl, 2,4-difluorophenyl or 3,4-difluorophenyl or pyridine-2-yl; R^3 is t-Bu, i-Pr or Et and R^4 and R^5 are both F.

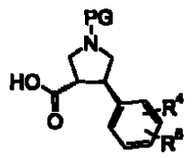
Scheme 2 illustrates an alternative route for the preparation of compounds of general formula (I) having a range of R^3 groups *via* utility of a protecting group strategy. Compounds of general formulae (IA) to (IF) can also be prepared according to the route illustrated in Scheme 2 via utility of the appropriate intermediates (II), (IIA) or (IIB) with the appropriate protected amine of formula (IV), (IVA) or (IVB) as necessary.



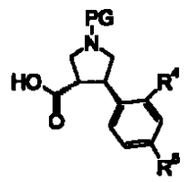
II IV V I I

Scheme 2

In respect of compounds (I), (II), (IV) and (V) in Scheme 2 or (IVA) or (IVB), as illustrated hereinafter, the definitions of R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined hereinbefore for compounds of formula (I) unless stated otherwise. PG is a nitrogen-protecting group.



IVA



IVB

In scheme 2 the amine intermediates of general formulae (II) and protected pyrrolidine acid intermediates of general formula (IV) are coupled using standard peptide coupling methods as previously described in scheme 1 to provide a coupled and protected intermediate of general formula (V) from which the nitrogen protecting group can be removed using standard de-protection strategies to furnish a compound of general formula (I) in which R^3 = H. Any suitable nitrogen protecting groups may be used (as described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" 3rd Edition T. W. Greene and P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). A common nitrogen protecting group (PG) suitable for use herein is *tert*-butoxy carbonyl, which is readily removed by treatment with an acid such as trifluoroacetic acid or hydrogen chloride in an organic solvent such as dichloromethane or 1,4-dioxane.

Alternative groups (to H) may be introduced at R^3 by using conventional alkylation techniques. Suitable methods for alkylation of secondary amines include:

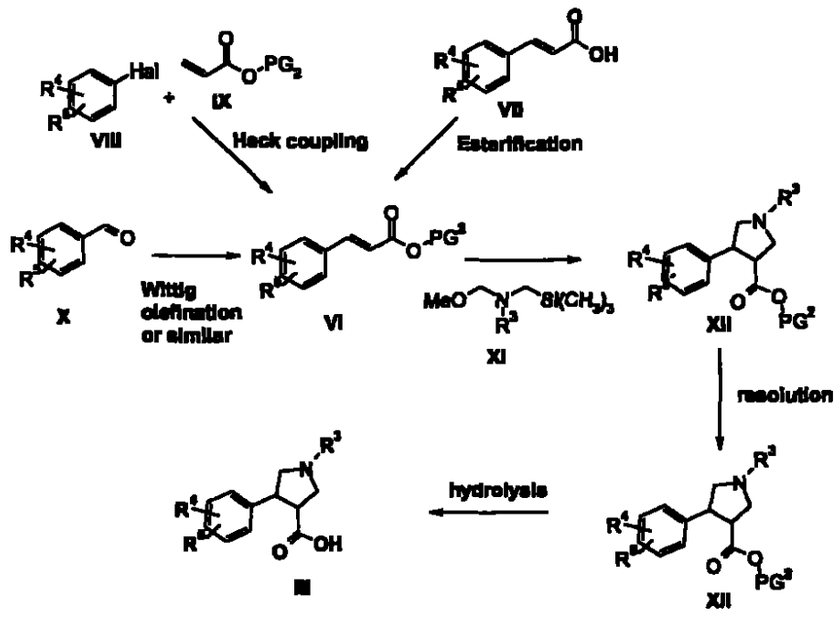
(i) reaction with an aldehyde and a hydride reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride, optionally in the presence of acetic acid in an inert solvent such as dichloromethane or acetonitrile

(ii) reaction with an alkyl halide or suitably activated alcohol derivative (e.g. as a sulfonate ester) in the presence of a base (such as triethylamine) in an inert solvent;

Aryl and heteroaryl groups may be introduced as R^3 by displacement of a suitable leaving group from a heteroaromatic precursor. Suitable leaving groups include halogens. In certain cases transition metal catalysis (e.g. palladium, copper) or

optionally in combination with a phosphine ligand such as 1,1'-binaphthalene-2,2'-diylbisdiphenylphosphine, may be required to achieve the required coupling products.

Scheme 3a illustrates the route for preparation of the acid pyrrolidine intermediates of general formula (III) from unsaturated ester intermediates of general formula (VI).



Scheme 3a

In respect of compounds (III), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) in scheme 3a the definitions of R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined hereinbefore for compounds of formula (I) unless stated otherwise. PG^2 is a suitable carboxylic acid protecting group.

Compounds of general formula (VI) can be made by Wittig or similar olefination of an aldehyde intermediate of general formula (X) with a suitable ylide e.g. methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate, or a phosphonate anion e.g. that is derived from deprotonation of trimethylphosphonoacetate, predominantly as the *trans*-isomer.

Many alternative methods exists in the literature for the production of unsaturated ester intermediates of general formula (VI), including esterification of a precursor cinnamic acid derivative (VII) using standard esterifcation methods, or Heck reaction of an

aromatic halide (VIII) with a suitable acrylate ester such as *t*-butyl acrylate (IX) in the presence of palladium catalyst and a suitable base, such as triethylamine.

The resulting *E*-olefin intermediate of general formula (VI) will undergo an [3+2]-azomethine ylide cycloaddition by reaction with a compound of general formula (XI), to provide a pyrrolidine with almost exclusively the *trans*-stereochemistry. This reaction requires an inert solvent such as dichloromethane or toluene or tetrahydrofuran and activation by one or more of: (1) an acid catalyst, such as TFA; (2) a desilylation agent such as silver fluoride; (3) heating.

Alternatively, a pyrrolidine with almost exclusively *cis*-stereochemistry is provided by reaction a compound of general formula (XI) with an unsaturated ester or acid of *Z*-olefin configuration. Such Z-olefins may be prepared by means of Lindlar reduction of an alkyne or via the Still-Gennari olefination.

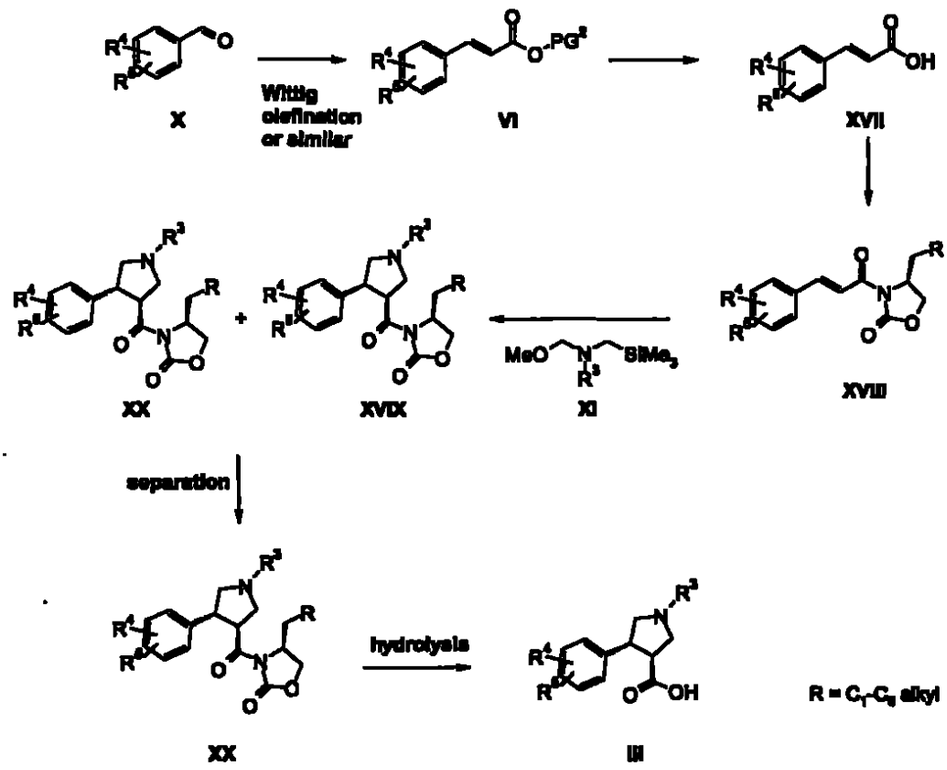
The compound of general formula (XII) obtained from the cycloaddition reaction is a racemate and may require resolution into its constituent enantiomers, which can be achieved by preparative HPLC using a chiral stationary phase. Alternatively the acid intermediate of general formula (III) can be resolved by standard methods (e.g. formation of diastereomeric derivatives by reaction with an enantiomerically pure reagent, separation of the resulting diastereomers by physical methods and cleaving to acid (III).

Intermediate compounds of general formula (XII) can be converted into compounds of general formula (III) by hydrolysis of the ester. Many methods are available to achieve this transformation (see Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fourth Edition. March, Jerry, 1992, pp 378-383 published by Wiley, New York, N. Y. USA). In particular treatment of a compound of general formula (XII) with an aqueous alkali metal hydroxide solution, such as lithium hydroxide, sodium hydroxide or potassium hydroxide in a suitable organic solvent will provide the corresponding compounds of general formula (III). Preferably water-miscible organic co-solvents (such as 1,4-dioxane or tetrahydrofuran) are also utilised in such reactions. A preferred method herein for such ester hydrolysis involves treating the ester with potassium trimethylsilanolate in an inert solvent such as diethyl ether at room temperature. If required, the reaction may be heated to assist the hydrolysis. Ester hydrolysis may also be achieved using acid conditions e.g. by heating the ester in an aqueous acid such as hydrochloric acid. Certain esters are more conveniently hydrolysed in acidic conditions e.g. *tert*-butyl or benzhydryl esters. Such esters can be cleaved by treatment with

anhydrous acids such as trifluoroacetic acid or hydrogen chloride in an inert organic solvent such as dichloromethane.

Scheme 3b illustrates an alternative route for the preparation of a single enantiomer of the acid pyrrolidine intermediate of general formula (III) from unsaturated ester intermediates of general formula (VI), using an oxazolidinone as a chiral auxiliary. The acid of formula (XVIII) may be obtained by hydrolysis of the unsaturated ester (VI) and an oxazolidinone may be employed as a chiral auxiliary (where R is preferably phenyl, tertiary butyl, or iso-propyl) to provide intermediate of formula (XVIII). Alternatively, the reaction of a compound of formula (VI) (when R = COt-Bu) with the lithium salt of an oxazolidinone, in a suitable solvent (e.g. THF), may also provide a compound of formula (XVIII).

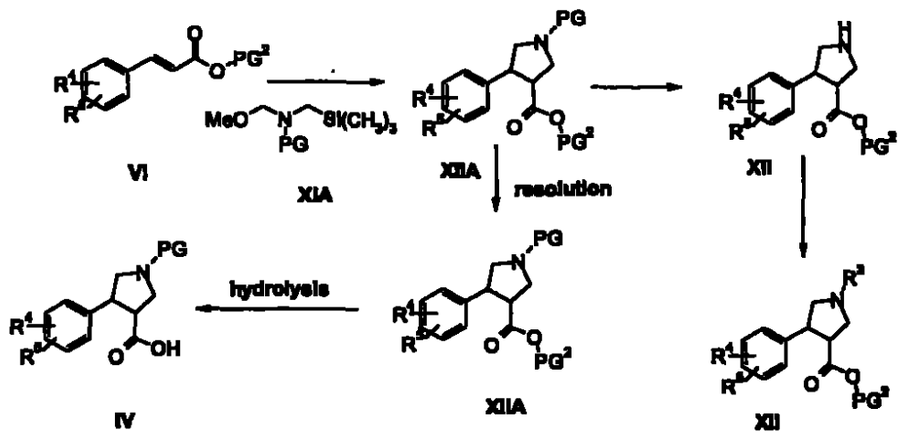
The compound of formula (XVIII) will undergo an [3+2]-azomethine ylide cycloaddition by reaction with the compound of general formula (XI), to provide diastereomers (XX) and (XVIX) which can be separated by chromatography or crystallisation and hydrolysed to give a pyrrolidine of formula (III).



Scheme 3b

Scheme 4 illustrates that the synthesis of protected pyrrolidine acid intermediates of general formula (IV) can be achieved using a similar method to the process described hereinbefore for the intermediate of general formula (III) with the exception that the intermediate of general formula (XIIA) contains a nitrogen protecting group which may be removed subsequently in the synthetic scheme. Once the protecting group is removed, using any suitable conventional techniques, alternative R^3 groups may be introduced by the methods described in scheme 2.

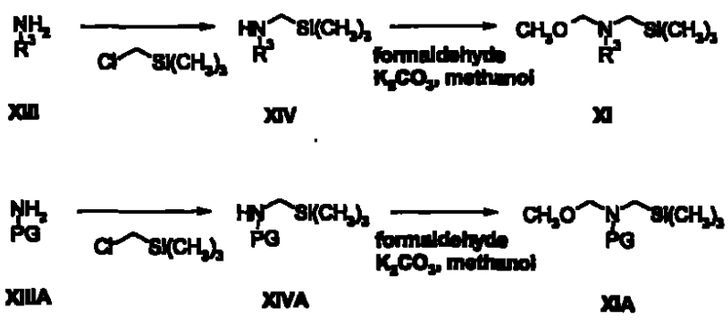
Pyrrolidines of general formula IV bearing a nitrogen protecting group may also be obtained enantioselectively by employment of an oxazolidinone chiral auxiliary, in a similar manner to that described in Scheme 3b.



Scheme 4

In respect of compounds (VI), (XIA), (XIIA), (XII) and (IV) in Scheme 4 the definitions of R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined hereinbefore for compounds of formula (I) unless stated otherwise. In formulae (XIA), (XIIA), and (IV), PG is selected from suitable nitrogen protecting groups. In formulae (VI), (XIIA), (VII) PG^2 is selected from suitable carboxylic acid protecting groups.

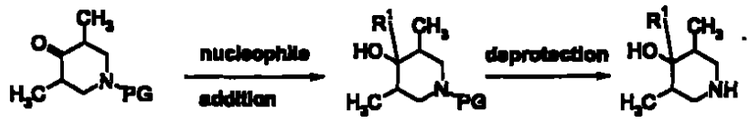
Synthesis of azomethine ylide precursor compounds of general formula (XI) can be achieved as illustrated in scheme 5. Thus, a primary amine of general formula (XIII) may be alkylated by treatment with chloromethyltrimethylsilane, optionally neat or in an inert solvent, heating the reaction if required. The resulting intermediates (XIV) can then be reacted with formaldehyde in methanol and in the presence of a suitable base such as potassium carbonate or *tert*-butylamine, to afford the intermediates (XI). To produce similar intermediates (XIA) containing a nitrogen protecting group a similar reaction sequence can be followed.



Scheme 5

In respect of compounds (XIII), (XIIIA), (XIV), (XIVA), (XIA), and (XI) in Scheme 5 the definitions of R^3 are as defined hereinbefore for compounds of formula (I) unless stated otherwise. In formulae (XIIIA), (XIVA), (XIA), PG is selected from suitable nitrogen protecting groups.

As illustrated in Scheme 6, piperidine intermediates of general formula (II), where R^2 = OH, can be prepared by addition of organometallic nucleophiles to ketones of general formula (XV) containing a suitable nitrogen protecting group to furnish intermediates of general formula (XVI). Such nucleophilic addition is generally carried out at low temperature in an anhydrous ethereal or non-polar solvent, using Grignard, organolithium or other suitable organometallic reagent. These organometallic reagents can be made by halogen-metal exchange using a suitable halide precursor, Y-Br or Y-I and *n*-butyl lithium or *t*-butyl lithium. Suitable protecting groups include Bn, which may be removed by hydrogenation or Boc, which may be removed by treatment with an acid such as TFA, or PMB which may be removed by treatment with DDQ, CAN or chloroethylchloroformate, to afford the desired piperidine intermediate of general formula (II). With certain protecting groups and under certain conditions the protecting group may be labile to treatment with the organometallic reagent, and so both transformations may be accomplished in one step. e.g. when PG = Boc the protecting group may sometimes be cleaved when intermediates of formula VII are treated with an organometallic reagent.



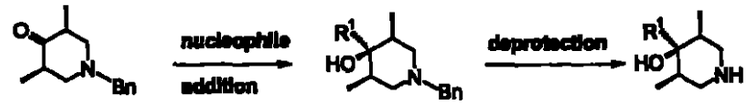
XV XVI II

Scheme 6

In respect of compounds (XV), (XVI), and (II) in scheme 6 the definitions of R^1 are as defined hereinbefore for compounds of formula (I) unless stated otherwise. In formulae (XV), (XVI), PG is selected from suitable nitrogen protecting groups.

As illustrated by Scheme 7 when (3*R*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethyl-piperidin-4-one is used the stereochemistry of the addition is favoured such that the hydroxyl group in the

product is *cis* to the two methyl groups. Controlled addition to carbonyl systems such as this have been described in the literature (Journal of Medicinal Chemistry (1964), 7(6), pp 728-8).

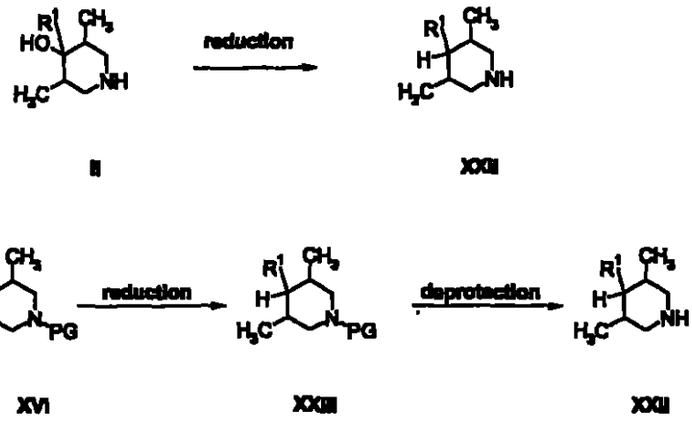


XV XXI II

Scheme 7

In respect of compounds (XV), (XXI), and (II) in Scheme 7 the definitions of R^1 are as defined hereinbefore for compounds of formula (I) unless stated otherwise. In formulae (XV), (XXI), PG is selected from suitable *nitrogen protecting groups*.

In addition, Scheme 8 illustrates that under forcing reduction conditions, such as hydrogenation at high pressure and or temperature, or strong acid plus triethylsilane, intermediate compounds of formula general formula (II), where R^2 = OH may be converted into further intermediate compounds of general formula (II) where R^2 = H. In certain cases protection of the piperidine nitrogen atom may be required to facilitate this transformation. Thus, intermediates of general formula (XVI) may be converted into further intermediate compounds of general formula (XXII) where R^2 = H, and then subsequently deprotected to provide compounds of general formula (II) where R^2 = H.



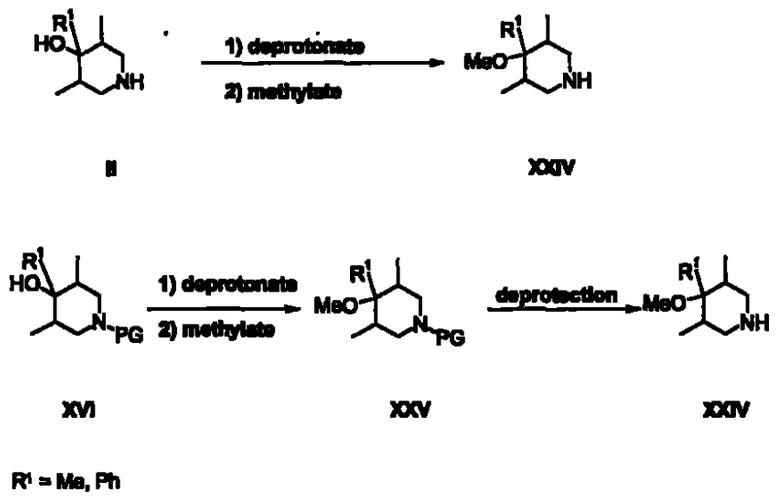
II XXII

XVI XXIII XXII

Scheme 8

In respect of compounds (XVI), and (II) in Scheme 8 the definitions of R^1 are as defined hereinbefore for compounds of formula (I) unless stated otherwise. In formulae (II), and (XXIII), PG is selected from suitable nitrogen protecting groups.

In addition, scheme 9 illustrates that intermediate compounds of general formula (II), where R^2 = OH may be converted into further intermediate compounds of general formula (II) where R^2 = OMe. This transformation may be achieved by standard Williamson ether synthesis. That is, the alcohol group in compounds of formula general formula (II), where R^2 = OH may be deprotonated with a strong base such as sodium hydride, in an anhydrous solvent, such as tetrahydrofuran or dimethylformamide, and the resulting anion reacted with iodomethane, heating the reaction if necessary. Protection of the piperidine nitrogen atom may be required to facilitate this transformation, thus intermediates of general formula (XVI) where R^2 = OH may be converted into further intermediate compounds of general formula (XXV) where R^2 = OMe, and then subsequently deprotected to provide compounds of general formula (II) where R^2 = Ome, as illustrated in Scheme 9.



Scheme 9

In respect of compounds (XVI), and (II) in Scheme 9 the definitions of R^1 are as defined hereinbefore for compounds of formula (I) unless stated otherwise. In formulae (II), and (XVI), PG is selected from suitable nitrogen protecting groups.

The skilled man will appreciate that, in addition to protecting nitrogen groups, as discussed hereinbefore, at various times during the synthesis of the compounds of formula I, it may be necessary to protect further groups, such as for example, hydroxy groups with a suitable protecting group, then remove the protecting group. Methods for deprotection of any particular group will depend on the protecting group. For examples of protection/ deprotection methodology see "Protective groups in Organic synthesis", TW Greene and PGM Wutz. For example, where a hydroxy group is protected as a methyl ether, deprotection conditions comprise refluxing in 48% aqueous HBr, or by stirring with borane tribromide in dichloromethane. Alternatively where a hydroxy group is protected as a benzyl ether, deprotection conditions comprise hydrogenation with a palladium catalyst under a hydrogen atmosphere.

According to a preferred embodiment the present invention provides processes for the preparation of compounds of general formula (I) using analogous methods to those provided for the preparation of the compounds of Example 1 via preparations 1 to 5 and 12 to 16 and more preferably Example 5 via preparations 1, 21, 22b, 4, 5 and 12 to 16 having the stereochemistry defined therein.

According to a further embodiment the present invention indepentantly provides: the intermediate compound of preparation 1; and/or the intermediate compound of preparation 2; and/or the intermediate compound of preparation 3; and/or the intermediate compound of preparation 4; and/or the intermediate compound of preparation 5; and/or the intermediate compound of preparation 21; and/or the intermediate compound of preparation 22b; and/or the intermediate compound of preparation 12; and/or the intermediate compound of preparation 13; and/or the intermediate compound of preparation 14; and/or the intermediate compound of preparation 15; and/or the intermediate compound of preparation 16.

The general reaction mechanisms described hereinbefore for the preparation of novel starting materials used in the preceding methods are conventional and appropriate reagents and reaction conditions for their performance or preparation as well as procedures for isolating the desired products will be well-known to those skilled in the art with reference to literature precedents and the Examples and Preparations hereto.

MCR4 ACTIVITY

The compounds of the present invention have utility as MCR4 agonists in the treatment of various disease states.

Preferably said MCR4 agonists exhibit a functional potency at the MC4 receptor expressed as an EC_{50}, lower than about 1000nM, more preferably lower than 150nM, yet more preferably lower than about 100nM, more preferably still lower than about 50nM and especially lower than about 10nM wherein said EC_{50} measurement of MCR4 functional potency can be carried out using Protocols C or E as described hereinafter. Compounds according to the present invention, including the compounds of Examples 12, 20, 16, 48, 1, 5, 6, 22, 13, 9, 10, 50, 14, 17, 19, 53, 40, 15, 52, 51, 8, 33, 31, 34, 35, 36, 42, 44 and 47, have been tested and found to demonstrate functional potencies of less than about 150nM at the MC4 receptor. Thus according to a further embodiment the present invention provides compounds of formula I having a functional potency at the MC4R receptor of less than about 150nM. A preferred group of compounds according to the present invention, including the compounds of Examples 1, 5, 6, 22, 13, 9, 17, 19, 53, 15, 52, 51, 8, 31, 34, 35, 42, 44 and 47 have been tested and found to demonstrate functional potencies of less than about 50nM at the MC4 receptor. A further preferred group of compounds according to the present invention, including the compounds of Examples 1, 5, 9, 19, 8, 31, 34, 35, 42, and 47 have been tested and found to demonstrate functional potencies of less than about 10nM at the MC4 receptor.

Preferred compounds herein exhibit functional potency at the MCR4 receptor as defined herein before and are selective for MCR4 over MCR1. Preferably said MCR4 agonists have a selectivity for MCR4 over MCR1 wherein said MCR4 receptor agonists are at least about 10-times, preferably at least about 20-times, more preferably at least about 30-times, even more preferably at least about 100-times, more preferably still at least about 300-times, even more preferably still at least about 500-times and especially at least about 1 000-times more functionally selective for a MCR4 receptor as compared with the MCR1 receptor wherein said relative selectivity assessments are based on the measurement of MCR1 and MCR4 functional potencies which can be carried out using Protocols A and C, or E as described hereinafter. Compounds according to the present invention, including the compounds of Examples 1, 5, 6, 13, 10, 50, 14, 17, 33, 31 and 35, exhibit functional potency at the MCR4 receptor and have been tested and found to exhibit selectivity for MCR4 over MCR1 of greater than about 10-times. Thus according to a further embodiment the present invention provides compounds of formula I that exhibit functional potency at the MCR4 receptor and exhibit selectivity for MCR4 over MCR1 of greater than about 10-times. A preferred group of compounds according to

the present invention, including the compounds of Examples 1, 5, 13, 14, 17, 31 and 35, exhibit functional potency at the MCR4 receptor have been tested and found to demonstrate exhibit selectivity for MCR4 over MCR1 of greater than about 30-times. A further preferred group of compounds according to the present invention, including the compounds of Examples 13, 14, 31 and 35, exhibit functional potency at the MCR4 receptor and have been tested and found to demonstrate exhibit selectivity for MCR4 over MCR1 of greater than about 100-times.

Preferably said MCR4 agonists have a selectivity for MCR4 over MCR3 wherein said MCR4 receptor agonists are at least about 10-times, preferably at least about 30-times, more preferably at least about 100-times, more preferably still at least about 300-times, even more preferably still at least about 500-times and especially at least about 1000-times more functionally selective for a MCR4 receptor as compared with the MCR3 receptor wherein said relative selectivity assessments are based on the measurement of MCR3 and MCR4 functional potencies which can be carried out using Protocols A and B, or E as described hereinafter. The compounds of Examples 1, 2 and 3 exhibit functional potency at the MCR4 receptor and have been tested and found to exhibit selectivity for MCR4 over MCR3 of greater than about 30-times.

Preferred compounds herein exhibit functional potency at the MCR4 receptor as defined herein before and are selective for MCR4 over MCR5. Preferably said MCR4 agonists have a selectivity for MCR4 over MCR5 wherein said MCR4 receptor agonists are at least about 10-times, preferably at least about 30-times, more preferably at least about 100-times, more preferably still at least about 300-times, even more preferably still at least about 500-times and especially about 1000-times more functionally selective for a MCR4 receptor as compared with the MCR5 receptor wherein said relative selectivity assessments are based on the measurement of MCR5 and MCR4 functional potencies which can be carried out using Protocols D and E as described hereinafter. Compounds according to the present invention, including the compounds of Examples 1, 5, 6, 22, 13, 9, 10, 50, 14, 17, 19, 53, 15, 52, 51, 33, 31, 35, 42 and 44, exhibit functional potency at the MCR4 receptor and have been tested and found to exhibit selectivity for MCR4 over MCR5 of greater than about 10-times. Thus according to a further embodiment the present invention provides compounds of formula I that exhibit functional potency at the MCR4 receptor and exhibit selectivity for MCR4 over MCR5 of greater than about 10-times. A preferred group of compounds according to the present invention, including the compounds of Examples 1, 5, 22, 13, 9, 50, 17, 19, 53, 15, 52, 31, 33, 35, 42 and 44, exhibit functional potency at the MCR4 receptor and have been tested and found to

demonstrate exhibit selectivity for MCR4 over MCR5 of greater than about 100-times. A further preferred group of compounds according to the present invention, including the compounds of Examples 22, 13, 19, 15, 35, 42 and 44, exhibit functional potency at the MCR4 receptor and have been tested and found to demonstrate exhibit selectivity for MCR4 over MCR5 of greater than about 300-times.

Preferably said MCR4 agonists have a selectivity for MCR4 over MCR1 and MCR3 wherein said MCR4 receptors agonists are at least about 10-times, preferably at least about 30-times, more preferably at least about 100-times, more preferably still at least about 300-times, even more preferably still at least about 1000-times more functionally selective for a MCR4 receptor as compared with the MCR1 and MCR3 receptors.

Preferred compounds herein exhibit functional potency at the MCR4 receptor as defined herein before and are selective for MCR4 over MCR1 and MCR5. Preferably said MCR4 agonists have a selectivity for MCR4 over MCR1 and MCR5 wherein said MCR4 receptor agonists are at least about 10-times, preferably at least about 30-times, more preferably at least about 100-times, more preferably still at least about 300-times, even more preferably still at least about 500-times and especially at least about 1000-times more functionally selective for a MCR4 receptor as compared with the MCR1 and MCR5 receptors.

Compounds according to the present invention, including the compounds of Examples 1, 5, 6, 13, 10, 50, 14, 17, 33, 31 and 35, exhibit functional potency at the MCR4 receptor and have been tested and found to exhibit selectivity for the MCR4 receptor as compared with the MCR1 and MCR5 receptors of greater than about 10-times. Thus according to a further embodiment the present invention provides compounds of formula I that exhibit functional potency at the MCR4 receptor and exhibit selectivity for the MCR4 receptor as compared with the MCR1 and MCR5 receptors of greater than about 10-times. A preferred group of compounds according to the present invention, including the compounds of Examples 1, 5, 13, 31 and 35, exhibit functional potency at the MCR4 receptor and have been tested and found to demonstrate exhibit selectivity for the MCR4 receptor as compared with the MCR1 and MCR5 receptors of greater than about 100-times.

Preferably said MCR4 agonists have a selectivity for MCR4 over MCR3 and MCR5 wherein said MCR4 receptor agonists are at least about 10-times, preferably at least about 30-times, more preferably at least about 100-times, more preferably still at least

about 300-times, most preferably at least about 1000-times more functionally selective for a MCR4 receptor as compared with the MCR3 and MCR5 receptors.

In addition to their role in treating sexual dysfunction the compounds of the present invention are likely to be efficacious in a number of additional indications as described hereinafter. The terms "treating", "treat", or "treatment" as used herein are intended to embrace both prevention and control i.e., prophylactic, and palliative treatment of the indicated conditions.

The compounds of the invention are useful in the treatment of diseases, disorders or conditions including, but not limited to, treating male and female sexual dysfunctions including hypoactive sexual desire disorder, sexual arousal disorder, orgasmic disorder and/or sexual pain disorder in females, male erectile dysfunction, obesity (by reducing appetite, increasing metabolic rate, reducing fat intake or reducing carbohydrate craving), diabetes mellitus (by enhancing glucose tolerance, decreasing insulin resistance), hypertension, hyperlipidemia, osteoarthritis, cancer, gall bladder disease, sleep apnea, depression, anxiety, compulsion, neuroses, insomnia/sleep disorder, substance abuse, pain, fever, inflammation, immune modulation, rheumatoid arthritis, skin tanning, acne and other skin disorders, neuroprotective and cognitive and memory enhancement including the treatment of Alzheimer's disease.

Some compounds of formula I show highly specific activity toward the melanocortin-4 receptor making them especially useful in the treatment of male and female sexual dysfunctions, as well as obesity.

Compounds of present invention are useful in treating male and female sexual dysfunction, particularly male erectile dysfunction.

Female sexual dysfunction (FSD) includes female sexual arousal disorder (FSAD), desire disorders such as hypoactive sexual desire disorder (lack of interest in sex), and orgasmic disorders such as anorgasmia (unable to achieve orgasm).

Male sexual dysfunction includes male erectile dysfunction (MED) and ejaculatory disorders such as anorgasmia (unable to achieve orgasm) or desire disorders such as hypoactive sexual desire disorder (lack of interest in sex).

Compounds of the present invention are particularly useful in treating female sexual dysfunctions including hypoactive sexual desire disorder, sexual arousal disorder, orgasmic disorder, sexual pain disorder and male erectile dysfunction.

Compounds of the present invention are particularly suitable for treating female sexual dysfunctions, male erectile dysfunction, obesity and diabetes.

Male Erectile Dysfunction (MED)

Compounds of the present invention are useful in the treatment of male sexual dysfunction, particularly male erectile dysfunction. Male erectile dysfunction (MED), otherwise known as male erectile disorder, is defined as:

"the inability to achieve and/or maintain a penile erection for satisfactory sexual performance" (NIH Consensus Development Panel on Impotence, 1993)"

It has been estimated that the prevalence of erectile dysfunction (ED) of all degrees (minimal, moderate and complete impotence) is 52% in men 40 to 70 years old, with higher rates in those older than 70 (Melman *et al* 1999, J. Urology, 161, p5-11). The condition has a significant negative impact on the quality of life of the individual and their partner, often resulting in increased anxiety and tension which can lead to depression and low self-esteem. Whereas two decades ago MED was primarily considered to be a psychological disorder (Benet *et al* 1994 Comp. Ther., 20: 669-673), it is now known that for the majority of individuals there is an underlying organic cause. As a result, much progress has been made in identifying the mechanism of normal penile erection and the pathophysiologies of MED.

Penile erection is a haemodynamic event dependent upon the balance of contraction and relaxation of the corpus cavernosal smooth muscle and vasculature of the penis (Lerner *et al* 1993, J. Urology, 149, 1256-1255). Corpus cavernosal smooth muscle is also referred to herein as corporal smooth muscle or in the plural sense corpus cavernosa. Relaxation of the corpus cavernosal smooth muscle leads to an increased blood flow into the trabecular spaces of the corpus cavernosa, causing them to expand against the surrounding tunica and compress the draining veins. This produces a vast elevation in blood pressure, which results in an erection (Naylor, 1998, J. Urology, 81, 424-431).

92

The changes that occur during the erectile process are complex and require a high degree of co-ordinated control involving the peripheral and central nervous systems, and the endocrine system (Naylor, 1998, J. Urology, 81, 424-431). Corporal smooth muscle contraction is modulated by sympathetic noradrenergic innervation via activation of postsynaptic α_1 adrenoceptors. MED may be associated with an increase in the endogenous smooth muscle tone of the corpus cavernosum. However, the process of corporal smooth muscle relaxation is mediated partly by non-adrenergic, non-cholinergic (NANC) neurotransmission. There are a number of other NANC neurotransmitters found in the penis, other than NO, such as calcitonin gene related peptide (CGRP) and vasoactive intestinal peptide (VIP). The main relaxing factor responsible for mediating this relaxation is nitric oxide (NO), which is synthesised from L-arginine by nitric oxide synthase (NOS) (Taub *et al* 1993 Urology, 42, 698-704). It is thought that reducing corporal smooth muscle tone may aid NO to induce relaxation of the corpus cavernosum. During sexual arousal in the male, NO is released from neurones and the endothelium and binds to and activates soluble guanylate cyclase (sGC) located in the smooth muscle cells and endothelium, leading to an elevation in intracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP) levels. This rise in cGMP leads to a relaxation of the corpus cavernosum due to a reduction in the intracellular calcium concentration ($[Ca^{2+}]_i$), via unknown mechanisms thought to involve protein kinase G activation (possibly due to activation of Ca^{2+} pumps and Ca^{2+}-activated K^+ channels).

Multiple potential sites have been identified within the central nervous system for the modulation of sexual behaviour. The key neurotransmitters are thought to be serotonin, norepinephrine, oxytocin, nitric oxide, dopamine and melanocortins e.g. alpha-melanocyte stimulating hormone. By mimicking the actions of one of these key neurotransmitters sexual function may be adjusted.

Melanocortins are peptides derived from pro-opiomelanocortins (POMC) that bind to and activate G-protein coupled receptors (GPCR's) of the melanocortin receptor family. Melanocortins regulate a diverse number of physiological processes including sexual function and sexual behaviour, food intake and metabolism.

There are five melanocortin receptors that have been cloned, MCR1, MCR2, MCR3, MCR4, MCR5, and are expressed in various tissues. MCR1 is specifically expressed in melanocytes and melanoma cells, MCR2 is the ACTH receptor and is expressed in adrenal tissue, MCR3 is predominately expressed in the brain and limbic system, MCR4

is widely expressed in the brain and spinal cord, and MCR5 is expressed in the brain and many peripheral tissues including skin, adipose tissue, skeletal muscle, and lymphoid tissue. MCR3 may be involved in the control of sexual function, food intake and thermogenesis. MCR4 activation has been shown to induce penile erection in rodents and MCR4 inactivation has been shown to cause obesity (reviewed in Hadley, 1999, Ann N Y Acad Sci., 885:1-21, Wikberg et a 2000, Pharmacol Res., 42(5), 393-420).

Synthetic melanocortin receptor agonists have been found to initiate erections in men with psychogenic erectile dysfunction (Wessells et al, Int J Impot Res. 2000 Oct;12 Suppl 4:S74-9.). Wessels et al describe the effects of Melanotan II (MT II), a non-selective melanocortin receptor agonist, in human subjects with erectile dysfunction (ED). MT II was administered to 20 men with psychogenic and organic ED using a double-blind placebo-controlled crossover design. Penile rigidity was monitored for 6 hours using RigiScan. Level of sexual desire and side effects were reported with a questionnaire. In the absence of sexual stimulation, Melanotan II led to penile erection in 17 of 20 men. Subjects experienced a mean of 41 minutes Rigiscan tip rigidity > 80%. Increased sexual desire was reported after 13/19 (68%) doses of MT II vs. 4/21 (19%) of placebo ($P<0.01$). Nausea and yawning were frequently reported side effects due to MT II; at a dose of 0.025 mg/kg, 12.9% of subjects had severe nausea. Adverse reactions observed with MT-II may be the result of activation of MC-1R, MC-2R, MC-3R and/or MC 5R.

It is proposed herein that a selective MCR4 agonist can be administered orally (including buccal or sublingual administration) and will be effective in the treatment of female sexual dysfunction or male erectile dysfunction but will be devoid of significant adverse side effects such as those observed by Wessels et al i.e. a selective agent will be better tolerated.

Palatin's PT-141 is another synthetic peptide analogue of alpha-MSH. It is an agonist at melanocortin receptors including the MC3R and MC4R. Molinoff et al (Ann N.Y. Acad. Sci. (2003), 994, 96-102) describe how "administration of PT-141 to rats and nonhuman primates results in penile erections. Systemic administration of PT-141 to rats activates neurons in the hypothalamus as shown by an increase in c-Fos immunoreactivity. Neurons in the same region of the central nervous system take up pseudorabies virus injected into the corpus cavernosum of the rat penis. Administration of PT-141 (intranasally or subcutaneously) to normal men and to patients with erectile dysfunction resulted in a rapid dose-dependent increase in erectile activity."

Use of PT-141 for sexual dysfunction is described in U.S. 5,576,290, U.S. 6,579,968 and U.S. 2002/0107,182A1. In addition, peptides such as MT-II or PT-141 are metabolised extensively in the gut and as such are most effectively administered parenterally, such as by subcutaneous, intravenous, intranasal or intramuscular route, since it is not absorbed into the systemic circulation when given by the oral route.

Thus it would be desirable to develop MCR4 agonist compounds for the treatment of male and female sexual dysfunctions suitable for oral delivery (including buccal or sublingual administration) and either reduce or overcome undesirable side effects such as nausea.

It is proposed herein that selective MCR4 agonists according to the present invention will display oral bioavailability and as such will be capable of additionally being administered orally (including buccal or sublingual administration).

There have been a number of reports illustrating that selective MCR4 agonists increase erectile activity in rats (Martin et al, 2002, Eur J Pharmacol., 454(1), 71-79; Van Der Ploeg et al, 2002, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 99(17), 11381-11386). An example of a MCR4 agonist used in these studies is N-[(3R)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium- 3-ylcarbonyl]-(1R)-1-(4-chlorobenzyl)- 2-[4-cyclohexyl-4-(1H-1,2,4-triazol- 1-ylmethyl)piperidin-1-yl]-2-oxoethylamine (1), which is a potent, selective, melanocortin subtype-4 receptor agonist (Sebhat et al, 2002, J. Med. Chem., 45(21), 4588-4593).

Cragnolini et al (Neuropeptides, 34(3-4), 211-5) have shown that alpha-MSH significantly increases lordosis sexual behaviour in female rats following injection into the ventromedial nucleus of the brain. Furthermore, they showed that HS014 (a putative MCR4 antagonist, Vergoni 1998, Eur. J. Pharmacol. 362(2-3), 95-101) dose dependently blocks the prosexual effect of alpha-MSH on lordosis in female rats. Methods of stimulating sexual response in females using various melanotropic peptides (similar to MT II) have been disclosed in U.S. 6,051,555.

In essence, MCR4 is an initiator of male and female sexual behaviour. Accordingly, the present invention provides for the use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment of male and female sexual dysfunction and in particular male erectile dysfunction.

Patients with mild to severe MED should benefit from treatment with the compounds according to the present invention. However, early investigations suggest that the responder rate of patients with mild, moderate and severe MED may be greater with a selective MCR4 agonist/PDE5 inhibitor combination. Mild, moderate and severe MED will be terms known to the man skilled in the art, but guidance can be found in The Journal of Urology, vol. 151, 54-61 (Jan 1994).

Early investigations suggest the below mentioned MED patient groups should benefit from treatment with a selective MCR4 agonist and/or a PDE5I (or other combination set out hereinafter). These patient groups, which are described in more detail in Clinical Andrology vol. 23, no.4, p773-782 and chapter 3 of the book by I. Eardley and K. Sethia "Erectile Dysfunction-Current Investigation and Management, published by Mosby-Wolfe, are as follows: psychogenic, organic, vascular, endocrinologic, neurogenic, arteriogenic, drug-induced sexual dysfunction (lactogenic) and sexual dysfunction related to cavernosal factors, particularly venogenic causes.

Accordingly the present invention provides for the use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament in combination with a PDE5 inhibitor for the treatment of male erectile dysfunction.

Suitable PDE5 inhibitors are described hereinafter.

Female Sexual Dysfunction (FSD)

The compounds of the present invention are useful in the treatment of female sexual dysfunction (FSD), particularly FSAD.

In accordance with the invention, FSD can be defined as the difficulty or inability of a woman to find satisfaction in sexual expression. FSD is a collective term for several diverse female sexual disorders (Leiblum, S.R. (1998) - Definition and classification of female sexual disorders. *Int. J. Impotence Res.*, 10, S104-S106; Berman, J.R., Berman, L. & Goldstein, I. (1999) - Female sexual dysfunction: Incidence, pathophysiology, evaluations and treatment options. *Urology*, 54, 385-391.). The woman may have lack of desire, difficulty with arousal or orgasm, pain with intercourse or a combination of these problems. Several types of disease, medications, injuries or psychological

problems can cause FSD. Treatments in development are targeted to treat specific subtypes of FSD, predominantly desire and arousal disorders.

The categories of FSD are best defined by contrasting them to the phases of normal female sexual response: desire, arousal and orgasm (Leiblum, S.R. (1998) - Definition and classification of female sexual disorders. *Int. J. Impotence Res.*, 10, S104-S106). Desire or libido is the drive for sexual expression. Its manifestations often include sexual thoughts either when in the company of an interested partner or when exposed to other erotic stimuli. Arousal is the vascular response to sexual stimulation, an important component of which is genital engorgement and includes increased vaginal lubrication, elongation of the vagina and increased genital sensation/sensitivity. Orgasm is the release of sexual tension that has culminated during arousal.

Hence, FSD occurs when a woman has an inadequate or unsatisfactory response in any of these phases, usually desire, arousal or orgasm. FSD categories include hypoactive sexual desire disorder, sexual arousal disorder, orgasmic disorders and sexual pain disorders. Although the compounds of the invention will improve the genital response to sexual stimulation (as in female sexual arousal disorder), in doing so it may also improve the associated pain, distress and discomfort associated with intercourse and so treat other female sexual disorders.

Hypoactive sexual desire disorder is present if a woman has no or little desire to be sexual, and has no or few sexual thoughts or fantasies. This type of FSD can be caused by low testosterone levels due either to natural menopause or to surgical menopause. Other causes include illness, medications, fatigue, depression and anxiety.

Female sexual arousal disorder (FSAD) is characterised by inadequate genital response to sexual stimulation. The genitalia do not undergo the engorgement that characterises normal sexual arousal. The vaginal walls are poorly lubricated, so that intercourse is painful. Orgasms may be impeded. Arousal disorder can be caused by reduced oestrogen at menopause or after childbirth and during lactation, as well as by illnesses, with vascular components such as diabetes and atherosclerosis. Other causes result from treatment with diuretics, antihistamines, antidepressants e.g. selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) or antihypertensive agents.

Sexual pain disorders (includes dyspareunia and vaginismus) is characterised by pain resulting from penetration and may be caused by medications which reduce lubrication,

endometriosis, pelvic inflammatory disease, inflammatory bowel disease or urinary tract problems.

As previously discussed, MCR4 is thought to be an initiator of sexual behaviour. The clitoris is considered to be a homologue of the penis (Levin, R.J. (1991), *Exp. Clin. Endocrinol.*, 98, 61-69); the same mechanism that provides an erectile response in the male produces an increase in genital blood flow in the female with an associated effect upon FSD. In addition there are changes in proceptivity and receptivity (lordosis).

Thus, in accordance with a preferred aspect of the invention, there is provided use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of female sexual dysfunction, more particularly hypoactive sexual desire disorder, sexual arousal disorder, orgasmic disorder and sexual pain disorder.

Preferably the compounds of formula (I) are useful in the treatment or prophylaxis of sexual arousal disorder, orgasmic disorder, and hypoactive sexual desire disorder, and most preferably in the treatment or prophylaxis of sexual arousal disorder.

In a preferred embodiment the compounds of formula (I) are useful in the treatment of a subject with female sexual arousal disorder and concomitant hypoactive sexual desire disorder.

The Diagnostic and Statistical Manual (DSM) IV of the American Psychiatric Association defines Female Sexual Arousal Disorder (FSAD) as being:

"... *a persistent or recurrent inability to attain or to maintain until completion of the sexual activity adequate lubrication-swelling response of sexual excitement. The disturbance must cause marked distress or interpersonal difficulty.* ...".

The arousal response consists of vasocongestion in the pelvis, vaginal lubrication and expansion and swelling of the external genitalia. The disturbance causes marked distress and/or interpersonal difficulty.

FSAD is a highly prevalent sexual disorder affecting pre-, peri- and post-menopausal (± hormone replacement therapy (HRT)) women. It is associated with concomitant disorders such as depression, cardiovascular diseases, diabetes and urogenital (UG) disorders.

The primary consequences of FSAD are lack of engorgement/swelling, lack of lubrication and lack of pleasurable genital sensation. The secondary consequences of FSAD are reduced sexual desire, pain during intercourse and difficulty in achieving an orgasm.

It has recently been hypothesised that there is a vascular basis for at least a proportion of patients with symptoms of FSAD (Goldstein *et al.*, Int. J. Impot. Res., 10, S84-S90,1998) with animal data supporting this view (Park *et al.*, Int. J. Impot. Res., 9, 27-37, 1997).

R.J. Levin teaches us that because "... *male and female genitalia develop embryologically from the common tissue anlagen, [that] male and female genital structures are argued to be homologues of one another. Thus the clitoris is the penile homologue and the labia homologues of the scrotal sac.* ..." (Levin, R.J. (1991), *Exp. Clin. Endocrinol.*, 98, 61-69).

Drug candidates for treating FSAD, which are under investigation for efficacy, are primarily erectile dysfunction therapies that promote circulation to male genitalia.

The compounds of the present invention are advantageous by providing a means for restoring a normal sexual arousal response - namely increased genital blood flow leading to vaginal, clitoral and labial engorgement. This will result in increased vaginal lubrication via plasma transudation, increased vaginal compliance and increased genital sensitivity. Hence, the present invention provides a means to restore, or potentiate, the normal sexual arousal response.

Thus, in accordance with a preferred aspect of the invention, there is provided use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of female sexual arousal disorder.

By female genitalia herein we mean: "The genital organs consist of an internal and external group. The internal organs are situated within the pelvis and consist of ovaries, the uterine tubes, uterus and the vagina. The external organs are superficial to the urogenital diaphragm and below the pelvic arch. They comprise the mons pubis, the labia majora and minora pudendi, the clitoris, the vestibule, the bulb of the vestibule, and the greater vestibular glands" (Gray's Anatomy, C.D. Clemente, 13th American Edition).

The compounds of the invention find application in the following sub-populations of patients with FSD: the young, the elderly, pre-menopausal, peri-menopausal, post-menopausal women with or without hormone replacement therapy.

The compounds of the invention find application in patients with FSD arising from:-

i) Vasculogenic etiologies e.g. cardiovascular or atherosclerotic diseases, hypercholesterolemia, cigarette smoking, diabetes, hypertension, radiation and perineal trauma, traumatic injury to the iliohypogastric pudendal vascular system;

ii) Neurogenic etiologies such as spinal cord injuries or diseases of the central nervous system including multiple sclerosis, diabetes, Parkinsonism, cerebrovascular accidents, peripheral neuropathies, trauma or radical pelvic surgery;

iii) Hormonal/endocrine etiologies such as dysfunction of the hypothalamic/pituitary/gonadal axis, or dysfunction of the ovaries, dysfunction of the pancreas, surgical or medical castration, androgen deficiency, high circulating levels of prolactin e.g. hyperprolactinemia, natural menopause, premature ovarian failure, hyper and hypothyroidism;

iv) Psychogenic etiologies such as depression, obsessive compulsive disorder, anxiety disorder, postnatal depression/"Baby Blues", emotional and relational issues, performance anxiety, marital discord, dysfunctional attitudes, sexual phobias, religious inhibition or a traumatic past experiences; and/or

v) Drug-induced sexual dysfunction resulting from therapy with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and other antidepressant therapies (tricyclics and major tranquillizers), anti-hypertensive therapies, sympatholytic drugs, chronic oral contraceptive pill therapy.

The compounds of the present invention may be delivered in combination with an auxiliary active agent for the treatment of sexual dysfunction, obesity or diabetes. Suitable auxiliary active agents for use in the combinations of the present invention include:

1) Compounds which modulate the action of natruretic factors in particular atrial naturetic factor (also known as atrial naturetic peptide), B type and C type naturetic factors such as inhibitors or neutral endopeptidase and in particular the compounds described and claimed in WO 02/02513, WO 02/03995, WO 02/079143 and EP-A-1258474 , and especially the compound of Example 22 of WO 02/079143 (2S)-2{[1-

60

{3-4(-chlorophenyl)propyl]amino}carbonyl)- cyclopentyl]methyl}-4-methoxybutanoic acid;

2) Compounds which inhibit angiotensin-converting enzyme such as enapril, and combined inhibitors of angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase such as omapatrilat;

3) Substrates for NO-synthase, such as L-arginine;

4) Cholesterol lowering agents such as statins (e.g. atorvastatin/ Lipitor- trade mark) and fibrates;

5) Estrogen receptor modulators and/or estrogen agonists and/or estrogen antagonists, preferably raloxfene or lasofoxfene, (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-ol and pharmaceutically acceptable salts thereof the preparation of which is detailed in WO 96/21656;

6) A PDE inhibitor, more particularly a PDE 2, 3, 4, 5, 7 or 8 inhibitor, preferably PDE2 or PDE5 inhibitor and most preferably a PDE5 inhibitor (see hereinafter), said inhibitors preferably having an IC50 against the respective enzyme of less than 100nM (with the proviso that PDE 3 and 4 inhibitors are only administered topically or by injection to the penis);

7) Vasoactive intestinal protein (VIP), VIP mimetic, VIP analogue, more particularly mediated by one or more of the VIP receptor subtypes VPAC1,VPAC or PACAP (pituitory adenylate cyclase activating peptide), one or more of a VIP receptor agonist or a VIP analogue (e.g. Ro-125-1553) or a VIP fragment, one or more of a α-adrenoceptor antagonist with VIP combination (e.g. Invicorp, Aviptadil);

8) A serotonin receptor agonist, antagonist or modulator, more particularly agonists, antagonists or modulators for 5HT1A (including VML 670 [WO02/074288] and flibanserin [US2003/0104980]), 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 and/or 5HT8 receptors, including those described in WO-09902159, WO-00002550 and/or WO-00028993;

9) A testosterone replacement agent (including dehydroandrostendione), testosterone (e.g. Tostrelle, LibiGel), dihydrotestosterone or a testosterone implant;

10) Selective androgen receptor modulators e.g. LGD-2226;

11) Estrogen, estrogen and medroxyprogesterone or medroxyprogesterone acetate (MPA) (i.e. as a combination), or estrogen and methyl testosterone hormone replacement therapy agent (e.g. HRT especially Premarin, Cenestin, Oestrofeminal, Equin, Estrace, Estrofem, Elleste Solo, Estring, Eastraderm TTS, Eastraderm Matrix, Dermestril, Premphase, Preempro, Prempak, Premique, Estratest, Estratest HS, Tibolone);

12) A modulator of transporters for noradrenaline, dopamine and/or serotonin, such as bupropion, GW-320659;

13) An agonist or modulator for oxytocin/vasopressin receptors, preferably a selective oxytocin agonist or modulator; and

14) An agonist or modulator for dopamine receptors, preferably a D3 or D4 selective agonist or modulator e.g. apomorphine.

Preferred herein are combinations of the compounds of the present invention and one or more additional therapeutic agents selected from: PDE5 inhibitors; NEP inhibitors; D3 or D4 selective agonists or modulators; estrogen receptor modulators and/or estrogen agonists and/or estrogen antagonists; testosterone replacement agents, testosterone or a testosterone implant; estrogen, estrogen and medroxyprogesterone or medroxyprogesterone acetate (MPA), or estrogen and methyl testosterone hormone replacement therapy agent.

Preferred combinations for the treatment of MED are combinations of the compounds of the present invention and one or more PDE5 inhibitors and/or NEP inhibitors.

Preferred combinations for the treatment of FSD are combinations of the compounds of the present invention and PDE5 inhibitors, and/or NEP inhibitors, and/or D3 or Dr4 selective agonists or modulators, and/or estrogen receptor modulators, estrogen agonists, estrogen antagonists, and/or testosterone replacement agents, testosterone, testosterone implant, and/or estrogen, estrogen and medroxyprogesterone or medroxyprogesterone acetate (MPA), estrogen and methyl testosterone hormone replacement therapy agent.

Particularly preferred PDE5 inhibitors for such combined products for the treatment of MED or FSD are sildenafil, tadalafil, vardenafil and 5 -[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one.

Particularly preferred NEP inhibitors for such combined products for the treatment of MED or FSD are the compounds exemplified in WO 02/079143.

Preferred combined products herein for the treatment of MED or FSD are: a combination of sildenafil, tadalafil, vardenafil or 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one with the compound of Example 1 herein; and/or a combination of any of the compounds exemplified in WO 02/079143 with the compound of Example 1 herein.

By cross reference herein to compounds contained in patents and patent applications which can be used in accordance with invention, we mean the therapeutically active compounds as defined in the claims (in particular of claim 1) and the specific examples (all of which is incorporated herein by reference).

If a combination of active agents is administered, then they may be administered simultaneously, separately or sequentially.

Auxiliary Agents - PDE5 Inhibitors

Particularly preferred herein as auxiliary active agents are PDE5 inhibitors.

The suitability of any particular cGMP PDE5 inhibitor can be readily determined by evaluation of its potency and selectivity using literature methods followed by evaluation of its toxicity, absorption, metabolism, pharmacokinetics, etc in accordance with standard pharmaceutical practice.

IC50 values for the cGMP PDE5 inhibitors may be determined using the PDE5 assay (see herein below).

Preferably the cGMP PDE5 inhibitors used in the pharmaceutical combinations according to the present invention are selective for the PDE5 enzyme. Preferably (when used orally) they are selective over PDE3, more preferably over PDE3 and PDE4.

63

Preferably (when oral), the cGMP PDE5 inhibitors of the invention have a selectivity ratio greater than 100 more preferably greater than 300, over PDE3 and more preferably over PDE3 and PDE4.

Selectivity ratios may readily be determined by the skilled person. IC_{50} values for the PDE3 and PDE4 enzyme may be determined using established literature methodology, see S A Ballard *et al*, Journal of Urology, 1998, vol. 159, pages 2164-2171 and as detailed herein after.

Suitable cGMP PDE5 inhibitors for the use according to the present invention include:

(i) 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil) also known as 1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-methylpiperazine (see EP-A-0463756);

(ii) 5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see EP-A-0526004);

(iii) 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO98/49166);

(iv) 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO99/54333);

(v) (+)-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxy-1(R)-methylethoxy)pyridin-3-yl]-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, also known as 3-ethyl-5-[5-[4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl]-2-[[(1R)-2-methoxy-1-methylethyl]oxy)pyridin-3-yl]-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d] pyrimidin-7-one (see WO99/54333);

(vi) 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, also known as 1-[6-ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulphonyl]-4-ethylpiperazine (see WO 01/27113, Example 8);

(vii) 5-[2-*Iso*-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(1-methylpiperidin-4-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one
(see WO 01/27113, Example 15);

(viii) 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-phenyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27113, Example 66);

(ix) 5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-isopropyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one (see WO 01/27112, Example 124);

(x) 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one (see WO 01/27112, Example 132);

(xd) (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl) -pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (tadalafil, IC-351, Cialis®), i.e. the compound of examples 78 and 95 of published international application WO95/19978, as well as the compound of examples 1, 3, 7 and 8;

(xdi) 2-[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-one (vardenafil) also known as 1-[[3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-ethylpiperazine, i.e. the compound of examples 20, 19, 337 and 336 of published international application WO99/24433;

(xdii) the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-4-ones disclosed in WO00/27848, in particular N-[[3-(4,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl)-4-propxyphenyl]sulfonyl]-1-methyl2-pyrrolidinepropanamide [DA-8159 (Example 66 of WO00/27848)];

(xiv) the compound of example 11 of published international application WO93/07124;

(xv) 4-(4-chlorobenzyl)amino-6,7,8-trimethoxyquinazoline; and

(xvi) 7,8-dihydro-8-oxo-6-[2-propoxyphenyl]-1*H*-imidazo[4,5-*g*]quinazoline;

(xvii) 1-[3-[1-[(4-fluorophenyl)methyl]-7,8-dihydro-8-oxo-1*H*-imidazo[4,5-*g*]quinazolin-6-yl]-4-propoxyphenyl]carboxamide;

(xviii) 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one; and

(xix) 1-[6-ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3- d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl]-4-ethylpiperazine; and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

The suitability of any particular PDE5 inhibitor can be readily determined by evaluation of its potency and selectivity using literature methods followed by evaluation of its toxicity, absorption, metabolism, pharmacokinetics, etc in accordance with standard pharmaceutical practice.

Preferably, the PDE5 inhibitors have an IC_{50} at less than 100 nanomolar, more preferably, at less than 50 nanomolar, more preferably still at less than 10 nanomolar.

Preferably the PDE5 inhibitors used in the pharmaceutical combinations according to the present invention are selective for the PDE5 enzyme. Preferably they

65

have a selectivity of PDE5 over PDE3 of greater than 100 more preferably greater than 300. More preferably the PDE5 inhibitor has a selectivity over both PDE3 and PDE4 of greater than 100, more preferably greater than 300. Selectivity ratios may be readily determined by the skilled person from the relevant IC_{50} values. IC_{50} values for the PDE3 and PDE4 enzyme may be determined using established literature methodology, such as the method described in S A Ballard et al, Journal of Urology, 1998, vol. 159, pages 2164-2171. IC_{50} values for the PDE5 enzyme may be determined using established literature methodology and as described in WO 01/27113.

Pro Sexual in vivo Data

MCR4 in vivo data for the compound of Example 1 was assessed by selective activation of melanocortin MCR4 receptors using the methodology assessing spontaneous penile erection in the conscious rat.

Erectile responses were recorded by measuring intracavernosal pressure using a surgically implanted telemetric device (TA11PA-C40, 8mm catheter, modified 3 mm tip, available from Data Sciences International Inc.). An increase in intracavernosal pressure is indicative of penile erection, as an increase in intracavernosal pressure is an essential hemodynamic event during the initiation and maintenance of penile erection. The specific details of the surgical procedures, data acquisition and analysis used herein to measure increases in intracavernosal pressure can be found in detail in Bernabe J., Rampin O., Sachs B. D., Giuliano F., "Intracavernous pressure during erection in rats: an integrative approach based on telemetric recording", Am. J. Physiol. 1999 Feb; 276 (2 Pt 2):R441-9.

The test animals (rats) (during the dark cycle) were habituated for 18 hours before baseline assessment of erectile function. Prior to administration of the test agent the baseline erectile activity (B) was assessed for the vehicle for 10 minutes using telemetric recording of intracavernosal pressure. Following subcutaneous administration of the compound of Example 1 (in the same vehicle), penile erections were assessed (using telemetric recording of intracavernosal pressure) over 10 minute periods, at intervals of 30, 60, and 90 minutes post dosage.

The compound of Example 1 produced a dose dependent increase in the number of penile erections when dosed at a level of 1-100µg/kg subcutaneously (s.c.). (see Figs. 1 and 2). Baseline/vehicle treated animals showed minimal erectile activity (see Fig 1).

Figure 1 illustrates the results of preliminary studies and compares the number of erections observed over a 10 minute period starting at 60 minutes post dosage for animals dosed with 1, 10 and 100 µg/kg s.c. of the compound of Example 1 with the baseline erectile activity (B). The data in Figure 1 illustrates that at all doses tested the compound of Example 1 increases the erectile activity versus baseline erectile activity (B). Further Figure 1 illustrates that the compound of Example 1 dose dependently increased the number of spontaneous erection in the conscious rat. The maximum effective dose observed in this preliminary study was 1µg/kg s.c.

Figure 2 illustrates the results from an additional, more detailed, study and compares the number of erections observed over a 10 minute period starting at 30 minutes post dosage for animals dosed with 1, 10 and 100 µg/kg s.c. of the compound of Example 1 with the baseline erectile activity (treatment vehicle). The data in Figure 2 illustrates that at all doses tested the compound of Example 1 increases the erectile activity versus baseline erectile activity (treatment vehicle). Further Figure 2 illustrates that the compound of Example 1 dose dependently increased the number of spontaneous erection in the conscious rat. The maximum effective dose observed in this additional, more detailed, study was 10 µg/kg s.c.

For the compound of Example 1, in the preliminary study the maximum effective dose observed in this preliminary study was 1µg/kg s.c. and in the additional, more detailed, study the maximum effective dose observed was 10 µg/kg s.c. The number of erections observed was not significantly different between these two studies and at these dose levels. The same conclusion, that compound of Example 1 dose dependently increased the number of spontaneous erection in the conscious rat, can be independently drawn from both of these studies. It is proposed herein that the difference observed between the preliminary and more detailed study with regards to the dose at which the maximum effect was observed is a reflection of the anticipated biological variation associated with this type of animal model.

The data illustrated by Figures 1 and 2 strongly suggests that MCR4 receptors are involved in the induction and maintenance of penile erection and it is proposed herein that selective MCR4 agonists according to the present invention may provide an opportunity for treating male erectile dysfunction.

Assay

Stimulation of adenylate cyclase following receptor activation is a widely used measure of functional activity for a number of receptor systems. The functional assay to measure cyclic AMP (cAMP) utilises human embryonic kidney (HEK) cells that stably express the human melanocortin MCR1, MCR3 or MCR4 receptor. Activation of MCR1, MCR3 or MCR4 receptors stimulates adenylate cyclase, generating cAMP, which is measured using AlphaScreen™ (PerkinElmer) assay kits.

The AlphaScreen™ cAMP assay kit consists of 'donor beads', 'acceptor beads', and biotinylated cAMP which links the different beads together. Excitation of this linked complex at 680nM in the Fusion™-α microplate analyser results in light emission between 520 – 620nM.

The cAMP generated in the assay competes with the biotinylated cAMP for binding sites on the acceptor beads, preventing linking of 'donor' and 'acceptor' beads and hence reducing the light emission.

(i) MCR1, MCR3 and MCR4 standard functional assay methodology [ASSAY PROTOCOL A, B AND C RESPECTIVELY]

ASSAY CONCEPT

Determination of activity against the human MCR1, MCR3 and MCR4 receptor subtypes was carried out for compounds according to the present invention using three immortalised human embryonic kidney (HEK) cell lines that had been biologically engineered to express the human melanocortin MCR1, MCR3 or MCR4 receptor subtypes. These cell lines were engineered using protocols akin to those outlined by Gouarderes et al (Gouarderes, C., (2002) Neuroscience, 115(2); 349-361).

Such-compound-induced activation of these MCR1, MCR3 or MCR4 receptors lead to the stimulation of the cellular enzyme adenylate cyclase, which in turn lead to the cellular generation, and intra-cellular accumulation, of cyclic adenosine monophosphate (cAMP). The magnitude of these increases in intracellular cAMP was found to be proportional to the degree to which the test compound activated the MCR1, MCR3 or MCR4 receptors present in these cell lines. Intracellular levels of cAMP were quantified using the commercially available AlphaScreen™ assay kits from PerkinElmer. A detailed assay protocol and an explanation of the concept underlying this kit is available through the

PerkinElmer website (www.perkinelmer.com). The protocol listed below provides a summary this information.

The quantity of intracellular cAMP produced by compound-induced activation of the MCR1, MCR3 and MCR4 receptors in these three cell lines was measured using a Fusion™-α microplate analyser set to stimulate at a wavelength of 680nM and to measure the energy emitted at wave lengths between 520-620nM. Compound-induced increases in MCR1, MCR3 or MCR4 receptor activation were subsequently quantified as a decrease in the quantity of light emitted at wavelengths between 520-620nM. Data analysis was subsequently performed using a curve-fitting program and the apparent potency of the test compound (expressed as an EC_{50} and defined as the effective compound concentration that elicited 50% of the maximum compound-induced response) extrapolated from the fitted curve.

MATERIALS

From PerkinElmer: AlphaScreen™ cAMP assay kit, Cat N° 6760600M, Fusion™-α microplate analyser (set to stimulate at a wavelength of 680nM and to record light emitted at wave lengths between 520-620nM).

From Invitrogen: Phosphate buffered saline (PBS) (w/o Ca^{2+} and Mg^{2+}), Cat N°14190-094; Dulbecco's modified Eagle media (DMEM) high glucose, Cat N° 21969-035; Hank's balanced salt solution (HBSS), Cat N° 14065-049; Geneticin, Cat N°10131-027.

From Sigma: Bovine serum albumin (BSA), Cat N° A7030; L-Glutamine, Cat N° G7513; (N-(2-Hydroxyethyl)piperazine-N'-(2-ethanesulfonic acid) (HEPES), Cat N° H0887; Cell dissociation solution fluid, Cat N° C5914; Dimethyl sulphoxide (DMSO), Cat N° D8418; Cyclic adenosine monophosphate (cAMP), Cat N° A9501; 3-Isobutyl-1-methylxanthine (IBMX), Cat N° I5879; Magnesium chloride ($MgCl_2$) 1M solution, Cat N° M1028; Trypan blue, Cat N° T-8154, Cell-counting chamber (Bright-line 35,962-9).

From PAA laboratories GmbH: Foetal calf serum (FCS), Cat N° A15-043.

From Gilson: pipettes ranging from 10µl to 1000µl.

From Hereaus; Hera Cell CO_2 cell incubator.

From Medical Air Technology; BioMat^2 class II microbiological safety cabinet

From Bachem: α-Melanocyte Stimulating Hormone α-MSH, Cat N° H1075, used as a positive control.

BUFFERS

Stimulation buffer (as per AlphaScreen™ protocol): HBSS supplemented with 0.5mM IBMX, 5mM HEPES, 0.1% (w/v) BSA and 10mM $MgCl_2$.

Lysis buffer (as per AlphaScreen™ protocol): 5mM HEPES solution supplemented with 0.1% (w/v) BSA and 0.3% (v/v) Tween-20.

Detection mix (as per AlphaScreen™ protocol): Lysis buffer supplemented with the biotinylated cAMP (10nM) and Donor beads (10µg/ml) as supplied in the AlphaScreen™ cAMP assay kit.

CONSUMABLES

From Fisher: Non-binding surface 384-well assay plates, Cat N° DPS-172-020Q.

From Costar: Sterile pipettes from 2 to 50 ml volumes, Sterile tips from P10 up to P1000; Sterile reservoirs, Cat No. 4878; T225 flasks vent cap, Cat No. 3001.

COMPOUND PREPARATION

For the MCR1, MCR3 and MCR4 standard functional assay methodologies compounds were initially dissolved in DMSO to give a compound concentration of 4 mM and then further diluted for the assay in stimulation buffer to give actual concentrations 2-fold greater than that desired as the final assay concentration.

DAY-TO-DAY CELL CULTURE

The three HEK cell lines, as detailed hereinbefore, expressing the human MCR1, MCR3 or MCR4 receptor subtypes were grown in T225 vent cap flasks containing 50 ml of growth medium (DMEM supplemented with 10% (v/v) FCS, 2 mM L-Glutamine, 25 mM HEPES and 1.0 mg/ml Geneticin) and maintained in a cell incubator at a temperature of 37°C and in an environment containing 5% CO_2. Cells were harvested when they reached 80-90% confluency by first removing the existing growth medium and then washing with PBS that had been pre-warmed to a temperature of 37°C. This PBS was then removed and 5 ml of cell dissociation fluid added to the flask. The flasks were incubated for 5 minutes in a cell incubator set at a temperature of 37°C and in an

environment containing 5% CO_2 to detach the cells. Cells were dislodged from the bottom of the flask by administering a sharp tap to the flask. When cells were detached, growth media pre-warmed to a temperature of 37°C was added, the cells re-suspended and mixed gently to achieve a single cell suspension by pipetting. This cell suspension was then counted using a cell counting chamber and either used for experimentation, or transferred into a new T225 flask to perpetuate the cell culture.

ASSAY PROCEDURE

The assay procedure used was essentially as described in the AlphaScreen™ kit methodology (www.perkinelmer.com), however, to ease liquid handling all assay volumes were doubled.

Firstly, 10µl of the test compound solutions were transferred to the non-binding surface 384-well assay plate.

Secondly, assay cells were harvested as described above.

(i) For the MCR1 standard functional assay methodology a suspension of cells at $3x10^5$ cells/ml in stimulation buffer (supplemented with 10µl/ml of the anti-cAMP acceptor bead solution supplied in the AlphaScreen™ cAMP assay kit) was prepared;

(ii) For the MCR3 standard functional assay methodology a suspension of cells at $5x10^4$ cells/ml in stimulation buffer (supplemented with 10µl/ml of the anti-cAMP acceptor bead solution supplied in the AlphaScreen™ cAMP assay kit) was prepared; and

(iii) For the MCR4 standard functional assay methodology a suspension of cells at $1x10^5$ cells/ml in stimulation buffer (supplemented with 10µl/ml of the anti-cAMP acceptor bead solution supplied in the AlphaScreen™ cAMP assay kit) was prepared.

Subsequently, 10 µl of the cell suspensions were transferred to each well of non-binding surface 384-well assay plate. The assay plates were then incubated in the dark at room temperature for 30 minutes.

Thirdly, the assay reaction was terminated by the addition of 30µl per well of detection mix. The plates were incubated overnight in the dark at room temperature before transfer to the Fusion™-α microplate analyser for quantification.

(ii) MCR5 standard functional assay methodology and MCR4 improved functional assay methodology [ASSAY PROTOCOL D AND E RESPECTIVELY]

ASSAY CONCEPT

Determination of compound activity against the human MCR5 receptor subtype was carried out using an immortalised Chinese hamster ovary cell line (CHO-K1) that had been engineered to stably express both the recombinant human MCR5 receptor and a β-lactamase gene reporter (CHO-K1-MC5R-CRE-β-lactamase). Similarly, using an improved assay methodology the activity of compounds were also determined against the human MCR4 receptor subtype using an immortalised CHO-K1 cell line that had been engineered to stably express both the recombinant human MCR4 receptor and a β-lactamase gene reporter (CHO-K1-MC4R-CRE-β-lactamase). These cell lines were engineered using protocols akin to those outlined by Zaccolo et al (Zaccolo, M., (2000) Nature, 2(1); 25-29).

Compound-induced activation of the MCR5 or MCR4 receptors in these two cell lines stimulated the production, and intracellular accumulation, of the enzyme β-lactamase. The quantity of β-lactamase enzyme produced was directly proportional to the degree to which the test compound activated the MCR5 or MCR4 receptors present on these cells and was quantified using the β-lactamase gene reporter analysis kit that is commercially available from Invitrogen Life Technologies. An in-depth description of this technology and assay protocols are available from the Invitrogen web site (www.invitrogen.com). The protocol listed below provides a summary of that assay methodology.

The quantity of β-lactamase enzyme produced by compound-induced activation of the MCR5 or MCR4 receptors expressed in these cell lines was quantified using a Ljl Biosystems Analyst™ HT 96.384 plate reader set to excite at a wave length of 405nm, and measure the energy emitted at wave lengths of 450nm and 530nm. Cellular responses were quantified by dividing the measured energy emitted at a wavelength of 450nm by the measured energy emitted at a wavelength of 530nm. Data analysis was subsequently performed using a curve-fitting program and the apparent potency of the test compound (expressed as an EC_{50} and defined as the effective compound

concentration that elicited 50% of the maximum compound-induced response) extrapolated from the fitted curve.

MATERIALS

From Invitrogen: Dulbecco's modified Eagle media (DMEM) with Glutamax-1, Cat N° 32430-027; Non-essential amino acids, Cat N° 1140-0.35; Geneticin (G418), Cat N° 10131-027; Cell dissociation buffer (enzyme-free PBS-based), Cat N° 13151-014; Phosphate buffered saline (PBS) (w/o Ca^{2+} and Mg^{2+}), Cat N° 14190-094; CCF4-AM, Cat N° K1028; Pluronic F127s solution (Solution B), Cat N° K1026N; 24% PEG and 18% TR40 solution (Solution C), Cat N° K1026N;Zeocin, Cat N° R250-05.

From Sigma: Foetal calf serum (FCS), Cat N° F7524; Sodium pyruvate, Cat N° S8636; N-(2-Hydroxyethyl)piperazine-N'-(2-ethanesulfonic acid) (HEPES), Cat N° H0887; Dimethyl sulphoxide (DMSO), Cat N° D-8418; Cyclohexamide, Cat N° C-7698; Trypan blue solution, Cat N° T-4424; Probenecid, Cat N° P8761; Bovine serum albumin (BSA), Cat N° A2153; Pluronic F-127, Cat N° 9003-11-6.

From Gilson: pipettes ranging from 10µl to 1000µl.

From Heraeus; Hera Cell CO_2 cell incubator.

From Medical Air Technology; BioMat^2 Class II Microbiological safety cabinet

From LJl Biosystems; Analyst™ HT 96.384 plate reader set to excite at a wavelength of 405nm, and measure the energy emitted at wavelengths of 450nm and 530nm.

From Bachem: α-Melanocyte Stimulating Hormone α-MSH, Cat N° H1075, used as a positive control compound.

BUFFERS

CCF4-AM was dissolved in 100% DMSO to give a final solution concentration of 1mM. This solution was termed Solution A.

Probenecid was dissolved in 200 mM NaOH to give a final solution concentration of 200 mM. This solution was termed Solution D.

Composition of the β-lactamase assay dye solution: for 1072µL of assay dye solution combine: 12µL of Solution A, 60µL of Solution B, 925µL of Solution C and 75µL of Solution D.

CONSUMABLES

From Greiner: 384-well black µclear bottom Microplate assay plates, Cat No. 781091.

From Costar: Sterile Pipettes from 2 up to 50 ml volume, Sterile tips from P10 up to P1000; Sterile reservoirs, Cat No. 4878; T225 flasks vent cap, Cat No. 3001.

COMPOUND PREPARATION

For the MCR5 standard functional assay methodology all test compounds were initially dissolved in DMSO to give a compound concentration of 4 mM and then further diluted for the assay in PBS, containing 1.25% v/v DMSO and 0.1% w/v BSA, to give actual concentrations 5-fold greater than that desired as the final assay concentration.

For the MCR4 improved functional assay methodology all test compounds were initially dissolved in DMSO to give a compound concentration of 4 mM and then further diluted for the assay in PBS, containing 2.5% v/v DMSO and 0.05% w/v pluronic F-127, to give actual concentrations 5-fold greater than that desired as the final assay concentration.

DAY-TO-DAY CELL CULTURE

Cells were grown in T225 vent cap flasks containing 50 ml of growth medium and maintained in a cell incubator at a temperature of 37°C and in an environment containing 5% CO_2. The composition of the growth medium for the CHO-K1-MC5R-CRE-β-lactamase was 90% v/v DMEM supplemented with; Glutamax-1, 25 mM HEPES, 10% v/v foetal calf serum (FCS), 1mM sodium pyruvate, 0.1 mM non essential amino acids and 800µg/ml genetic in. For the CHO-K1-MC4R-CRE-β-lactamase this growth media was further supplemented with 200µg/ml Zeocin. Cells were harvested when they reached 80-90% confluency by first removing the existing growth medium and then washing with PBS that had been pre-warmed to a temperature of 37°C. This PBS was then removed and 5 ml of cell dissociation fluid added to the flask. These cells were incubated for 5 minutes in a cell incubator set at a temperature of 37°C and in an environment containing 5% CO_2 to detach the cells. When cells were detached, pre-warmed growth media was added, the cells re-suspended and mixed gently to achieve a

single cell suspension by pipetting. This cell suspension was then used for experimentation, or transferred into a new T225 flask to perpetuate the cell culture.

ASSAY PROCEDURE

On the first day of the assay cells were harvested as described above. For the MCR5 standard functional assay methodology a suspension of cells at $3.33x10^5$ cells/ml in modified growth medium, containing 1% instead of 10% FCS, was prepared and 30µl of this cell suspension added into each well of a Greiner 384-well black, µclear bottom Microplate assay plate.

For the MCR4 improved functional assay methodology a suspension of cells at $2x10^5$ cells/ml in modified growth medium, containing 5% instead of 10% FCS, was prepared and 40µl of this cell suspension added into each well of a Greiner 384-well black µclear bottom Microplate assay plate.

For each assay the cell plates were then returned to a cell incubator maintained at a temperature of 37°C and in an environment containing 5% CO_2 overnight before performing the assay on the second assay day.

On the second day of the assay for the MCR5 standard functional assay methodology the cell plate was removed from the cell incubator and 10µL of a 5µM cyclohexamine solution (made up in PBS with 5% v/v DMSO) was added to each well of the assay plate. For the MCR4 improved functional assay methodology the solution of cyclohexamide was not added. Subsequently, 10µL of the test compound solution was transferred to the assay plate. The assay plate was then transferred to a cell incubator, set at 37°C and in an environment containing 5% CO_2, and left for 4 hours for the MCR4 improved assay methodology, or 5 hours for the MCR5 standard assay methodology. After this incubation period the plate was removed from the incubator, 10µL of the β-lactamase assay dye solution was added to each well and then the plate returned to the cell incubator. Following a further incubation period of 60 minutes for the MCR4 improved assay methodology or 90 minutes for the MCR5 standard assay methodology the plates were removed from the incubator and transferred to the LJI Biosystems Analyst™ HT 96.384 plate reader for quantification.

OBESITY

The compounds of this invention may also be used in conjunction with

pharmaceutical agents for the treatment of diseases, conditions and/or disorders related to obesity. Therefore, compositions (or medicaments) for use in treating obesity that include compounds of the present invention in combination with anti-obesity agents are also provided. Suitable anti-obesity agents include cannabinoid 1 (CB-1) receptor antagonists (such as rimonabant), apolipoprotein-B secretion/microsomal triglyceride transfer protein (apo-B/MTP) inhibitors (in particular, gut-selective MTP inhibitors, such as edipatapide or diriotapide), 11β-hydroxy steroid dehydrogenase-1 (11β-HSD type 1) inhibitors, peptide YY_{3-36} and analogs thereof, cholecystokinin-A (CCK-A) agonists, monoamine reuptake inhibitors (such as sibutramine), sympathomimetic agents, β_3 adrenergic receptor agonists, dopamine receptor agonists (such as bromocriptine), melanocyte-stimulating hormone receptor analogs, 5HT2c receptor agonists, melanin concentrating hormone antagonists, leptin (the OB protein), leptin analogs, leptin receptor agonists, galanin antagonists, lipase inhibitors (such as tetrahydrolipstatin, i.e. orlistat), anorectic agents (such as a bombesin agonist), Neuropeptide-Y receptor antagonists (in particular, NPY-5 receptor antagonists), thyromimetic agents, dehydroepiandrosterone or an analog thereof, glucocorticoid receptor agonists or antagonists, orexin receptor antagonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, ciliary neurotrophic factors (such as Axokine™ available from Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), human agouti-related protein (AGRP) inhibitors, ghrelin receptor antagonists, histamine 3 receptor antagonists or inverse agonists, neuromedin U receptor agonists and the like. Other anti-obesity agents, including the preferred agents set forth hereinbelow, are well known, or will be readily apparent in light of the instant disclosure, to one of ordinary skill in the art. The compounds of the present invention may also be administered in combination with a naturally occurring compound that acts to lower plasma cholesterol levels. Such naturally occurring compounds are commonly called nutraceuticals and include, for example, garlic extract, *Hoodia* plant extracts, and niacin.

Especially preferred are anti-obesity agents selected from the group consisting of CB-1 antagonists, gut-selective MTP inhibitors, orlistat, sibutramine, bromocriptine, ephedrine, leptin, peptide YY_{3-36} and analogs thereof, and pseudoephedrine. Preferably, compounds of the present invention and combination therapies for the treatment of obesity and related conditions are administered in conjunction with exercise and a sensible diet.

Preferred CB-1 antagonists include Rimonabant (SR141716A also known under the tradename Acomplia™ available from Sanofi-Synthelabo) described in U.S. Patent No.

5,624,941; and compounds described in U.S. Patent Nos. 5,747,524, 6,432,984 and 6,518,264; U.S. Patent Publication Nos. US2004/0092520, US2004/0157839, US2004/0214855, and US2004/0214836; U.S. Patent Application Serial No. 10/971599 filed on October 22, 2004; and PCT Patent Publication Nos. WO 02/076949, WO 03/075660, WO04/048317, WO04/013120, and WO 04/012871.

Preferred gut-slective MTP inhibitors include diriotapide described in U.S. Patent No. 6,720,351; 4-(4-(4-(4-((2-((4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)methyl)-2-(4-chlorophenyl)-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)phenyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2-sec-butyl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one (R103757) described in U.S. Patent Nos. 5,521,186 and 5,929,075; and implitapide (BAY 13-9952) described in U.S. Patent No. 6,265,431.

Other representative anti-obesity agents for use in the combinations, pharmaceutical compositions, and methods of the invention can be prepared using methods known to one of ordinary skill in the art, for example; sibutramine can be prepared as described in U.S. Pat. No. 4,929,629; bromocriptine can be prepared as described in U.S. Pat. Nos. 3,752,814 and 3,752,888; orlistat can be prepared as described in U.S. Pat. Nos. 5,274,143; 5,420,305; 5,540,917; and 5,643,874; and PYY_{3-36} (including analogs) can be prepared as described in US Publication No. 2002/0141985 and WO 03/027637.

Food Intake

The following screen can be used to evaluate the efficacy of test compounds for inhibiting food intake in Sprague-Dawley rats after an overnight fast.

Male Sprague-Dawley rats can be obtained from Charles River Laboratories, Inc. (Wilmington, MA). The rats are individually housed and fed powdered chow. They are maintained on a 12-hour light/dark cycle and receive food and water *ad libitum*. The animals are acclimated to the vivarium for a period of one week before testing is conducted. Testing is completed during the light portion of the cycle.

To conduct the food intake efficacy screen, rats are transferred to individual test cages without food the afternoon prior to testing, and the rats are fasted overnight. After the overnight fast, rats are dosed the following morning with vehicle or test compounds. A known antagonist is dosed (3 mg/kg) as a positive control, and a control group receives vehicle alone (no compound). The test compounds are dosed at ranges between 0.1 and 100 mg/kg depending upon the compound. The standard vehicle is 0.5% (w/v) methylcellulose in water and the standard route of administration is oral. However,

different vehicles and routes of administration can be used to accommodate various compounds when required. Food is provided to the rats 30 minutes after dosing and the Oxymax automated food intake system (Columbus Instruments, Columbus, Ohio) is started. Individual rat food intake is recorded continuously at 10-minute intervals for a period of two hours. When required, food intake is recorded manually using an electronic scale; food is weighed every 30 minutes after food is provided up to four hours after food is provided. Compound efficacy is determined by comparing the food intake pattern of compound-treated rats to vehicle and the standard positive control.

Administration and Dose Ranges

The compounds of formula (I) should be assessed for their biopharmaceutical properties, such as for example, solubility, solution stability (across a range of pHs), likely dose level and permeability, in order to select the most appropriate dosage forms and routes of administration considered appropriate for the treatment of the desired indication. Preliminary biopharmaceutical assessments have indicated that some compounds according to the present invention may be especially suited for administration via the oral route (including buccal and sublingual) or the intranasal route. For example the oral sublingual or the intranasal route may be suitable for the compound of Examples 1 and 5, with the oral sublingual route being preferred. Other compounds may be more suited for any form of oral administration, such as for example the compound of Example 9.

Thus according to a further embodiment the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of general formula I as defined hereinbefore, preferably the compound of Examples 1 and 5, formulated for sublingual delivery.

Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze-drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

They may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally, they will be administered as a formulation in association with one or

more pharmaceutically acceptable excipients. The term 'excipient' is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Any suitable route of administration may be employed for providing a mammal, especially a human with an effective dosage of a compound of the present invention. For example, oral (including buccal and sublingual administration), rectal, topical, parental, ocular, pulmonary, nasal, and the like may be employed. Dosage forms include tablets, troches, dispersions, suspensions, solutions, capsules, creams, ointments, aerosols, and the like. Preferably compounds of formula (I) are administered orally or intranasally.

The effective dosage of active ingredient employed may vary depending on the particular compound employed, the mode of administration, the condition being treated and the severity of the condition being treated. Such dosage may be ascertained readily by a person skilled in the art.

For the treatment of sexual dysfunction compounds of the present invention are given in a dose range of from about 0.001 milligram (mg) to about 1000 mg, preferably from about 0.001 mg to about 500 mg, more preferably from about 0.001 mg to about 100 mg, even more preferably from about 0.001 mg to about 50 mg and especially from about 0.002 mg to about 25 mg per kilogram of body weight, preferably as a single dose orally or as a nasal spray. For example, oral administration may require a total daily dose of from about 0.1 mg up to about 1000 mg, while an intravenous dose may only require from about 0.001 mg up to about 100 mg. The total daily dose may be administered in single or divided doses and may, at the physician's discretion, fall outside of the typical range given herein.

When treating obesity, in conjunction with diabetes and/or hyperglycemia, or alone, generally satisfactory results are obtained when the compounds of the present invention

are administered at a daily dosage of from about 0.0001 mg to about 1000 mg, preferably about 0.001 mg to about 500 mg, more preferably about 0.005 mg to about 100 mg and especially about 0.005 mg to about 50 mg per kilogram of animal body weight, preferably given in a single dose or in divided doses two to six times a day, or in sustained release form. In the case of a 70 kg adult human, the total daily dose will generally be from about 0.7 mg up to about 3500 mg. This dosage regimen may be adjusted to provide the optimal therapeutic response.

When treating diabetes mellitus and/or hyperglycemia, as well as other diseases or disorders for which compounds of formula I are useful, generally satisfactory results are obtained when the compounds of the present invention are administered at a daily dosage of from about 0.001 mg up to about 100 mg per kilogram of animal body weight, preferably given in a single dose or in divided doses two to six times a day, or in sustained release form. In the case of a 70 kg adult human, the total daily dose will generally be from about 0.07 mg up to about 350 mg. This dosage regimen may be adjusted to provide the optimal therapeutic response.

These dosages are based on an average human subject having a weight of about 65kg to 70kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

ORAL ADMINISTRATION

The compounds of the Invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, and/or buccal, lingual or sublingual administration by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid, semi-solid and liquid systems such as tablets; soft or hard capsules containing multi- or nano-particulates, liquids, or powders; lozenges (including liquid-filled); chews; gels; fast dispersing dosage forms; films; ovules; sprays; and buccal/mucoadhesive patches.

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose) and typically comprise a carrier, for example, water,

ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet. may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang and Chen (2001).

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 wt% to 80 wt% of the dosage form, more typically from 5 wt% to 60 wt% of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 wt% to 25 wt%, preferably from 5 wt% to 20 wt% of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 wt% to 5 wt% of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 wt% to 1 wt% of the tablet.

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 wt% to 10 wt%, preferably from 0.5 wt% to 3 wt% of the tablet.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 wt% to about 90 wt% binder, from about 0 wt% to about 85 wt% diluent, from about 2 wt% to about 10 wt% disintegrant, and from about 0.25 wt% to about 10 wt% lubricant.

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tabletting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

The formulation of tablets is discussed in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Consumable oral films for human or veterinary use are typically pliable water-soluble or water-swellable thin film dosage forms which may be rapidly dissolving or mucoadhesive and typically comprise a compound of formula I, a film-forming polymer, a binder, a solvent, a humectant, a plasticiser, a stabiliser or emulsifier, a viscosity-modifying agent and a solvent. Some components of the formulation may perform more than one function.

The compound of formula I may be water-soluble or insoluble. A water-soluble compound typically comprises from 1 weight % to 80 weight %, more typically from 20 weight % to 50 weight %, of the solutes. Less soluble compounds may comprise a greater proportion of the composition, typically up to 88 weight % of the solutes. Alternatively, the compound of formula I may be in the form of multiparticulate beads.

The film-forming polymer may be selected from natural polysaccharides, proteins, or synthetic hydrocolloids and is typically present in the range 0.01 to 99 weight %, more typically in the range 30 to 80 weight %.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavourings and flavour enhancers, preservatives, salivary stimulating agents, cooling agents, co-solvents (including oils), emollients, bulking agents, anti-foaming agents, surfactants and taste-masking agents.

Films in accordance with the invention are typically prepared by evaporative drying of thin aqueous films coated onto a peelable backing support or paper. This may be done in a drying oven or tunnel, typically a combined coater dryer, or by freeze-drying or vacuuming.

Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 by Verma *et al* (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

PARENTERAL ADMINISTRATION

The compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular, intrasynovial and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The solubility of compounds of formula (I) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a suspension or as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and semi-solids and suspensions comprising drug-loaded poly(*dl*-lactic-coglycolic)acid (PGLA) microspheres.

TOPICAL ADMINISTRATION

The compounds of the invention may also be administered topically, (intra)dermally, or transdermally to the skin or mucosa. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999).

Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (*e.g.* Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

INHALED/INTRANASAL ADMINISTRATION

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler or as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-

heptafluoropropane, or as nasal drops. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

Capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose, blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as *l*-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1µg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1µl to 100µl. A typical formulation may comprise a compound of formula (I), propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, PGLA. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered dose or "puff" containing from 0.001 mg to 10 mg of the compound of formula (I). The overall daily dose will typically be in the range 0.001 mg to 40 mg which may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

RECTAL/INTRAVAGINAL ADMINISTRATION

The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

OCULAR/AURAL ADMINISTRATION

The compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, gels, biodegradable (*e.g.* absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (*e.g.* silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as crossed-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelan gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

Formulations for ocular/aural administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted, or programmed release.

OTHER TECHNOLOGIES

46

The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, *i.e.* as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

KIT-OF-PARTS

Inasmuch as it may desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound in accordance with the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions.

Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I) in accordance with the invention, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

For the avoidance of doubt, references herein to "treatment" include references to curative, palliative and prophylactic treatment.

The invention is illustrated by the following non-limiting examples in which the following abbreviations and definitions are used:

Abbreviations

APCI	atmospheric pressure chemical ionisation mass spectrum
$[\alpha]_D$	specific rotation at 587nm.
Arbocel®	filter agent
δ	chemical shift
d	Doublet
dd	double doublet
GC-MS	gas chromatography mass spectrometry
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrum
LC-MS	liquid chromatography mass spectrometry
LRMS	low resolution mass spectrum
m	Multiplet
min	Minutes
m/z	mass spectrum peak
NMR	nuclear magnetic resonance
psi	pounds per square inch
q	Quartet
s	Singlet
t	Triplet

For synthetic convenience whilst in many instances compounds have been initially isolated in their free-base form, these have often been converted to their corresponding hydrochloride salts for analytical identification purposes. For the avoidance of doubt both the free-base and HCl salt forms are considered provided herein.

X-Ray Crystal Data

Crystalline material for four compounds was obtained as follows: (1) the compound of Example 5 was dissolved in 90:5:5 I-PrOH/MeCN/AcOH at reflux, and the solution was then allowed to cool to room temperature to furnish crystalline material which can be isolated for further analysis; (2) the compound of Preparation 18 was dissolved in 95:5

MeCN/THF at reflux, and the solution was then allowed to cool to room temperature to furnish crystalline material which can be isolated for further analysis; (3) the compound of Preparation 22b was dissolved in hot EtOAc and pentane was then added to the point of cloudiness and the solution then allowed to cool to room temperature to furnish crystalline material which can be isolated for further analysis; and (4) for (3S,4R)-4-(2,4-difluorophenyl)-N-[(1R)-1-phenylethyl]pyrrolidine-3-carboxamide hydrochloride, crystalline material was obtained from EtOH/*i*-Pr_2O via vapor diffusion methodology.

The stereochemistry of crystalline material obtained for these four compounds was determined using X-ray crystallography. Representations of the 3D structures of these compounds are illustrated in Figures 3, 4, 5, and 6 hereinafter.

Figure 3 illustrates an ORTEP plot with thermal ellipsoids drawn at the 50% confidence level for the asymmetric unit of the crystal structure of the compound of Example 5.

Figure 4 illustrates an ORTEP plot with thermal ellipsoids drawn at the 50% confidence level for the asymmetric unit of the crystal structure of the compound of Preparation 16.

Figure 5 illustrates an ORTEP plot with thermal ellipsoids drawn at the 50% confidence level for the asymmetric unit of the crystal structure of the compound of Preparation 22b.

Figure 6 illustrates an ORTEP plot with thermal ellipsoids drawn at the 50% confidence level for the asymmetric unit of the crystal structure of (3S,4R)-4-(2,4-difluorophenyl)-N-[(1R)-1-phenylethyl]pyrrolidine-3-carboxamide hydrochloride. The disorder of the difluorophenyl ring and the phenyl ring have been omitted for clarity.

The X-ray crystal data for the compound of Example 5 (where R^1 = phenyl, R^2 = OH, R^3 = Bu^t and R^4 and R^5 = F) illustrates: the relative cis relationship of the methyl substituents on the piperidine ring; the cis-arrangement of R^2 to the methyl substituents on the piperidine ring; the relative trans arrangement for the groups at the C3 and C4 positions of the pyrrolidine ring; and the absolute configuration at C3 and C4 of the pyrrolidine ring.

The X-ray crystal data for the intermediate compound of Preparation 16 (where R^1 = phenyl and R^2 = OH) illustrates: the relative cis relationship of the methyl substituents on the piperidine ring and the cis-arrangement of R^2 to the methyl substituents on the piperidine ring. The compound of Preparation 16 is a direct precursor for the compound

of Example 5. The X-ray data confirms that there was no stereochemical interconversion at the piperidine ring in the subsequent reaction of the compound of Preparation 16 and the compound of Preparation 1 to furnish the compound of Example 5.

The X-ray crystal data for the intermediate compound of Preparation 22b (where R^3 = Bu^t and R^4 and R^5 = F) illustrates: the relative trans arrangement for the groups at the C3 and C4 positions of the pyrrolidine ring; and (by virtue of the known absolute configuration of the benzyloxazolidinone moiety) the absolute configuration at C3 and C4. . The intermediate compound of Preparation 22b is hydrolysed to provide the intermediate compound of Preparation 1 which is a direct precursor for the final compound of Example 5. The X-ray data confirms that there was no stereochemical interconversion at the pyrrolidine ring in the synthetic process from the conversion of the intermediate of Preparation 22b to the intermediate of Preparation 16 and its subsequent reaction with the intermediate of Preparation 1 to furnish the final compound of Example 5.

The relative and absolute configuration of the compound of Preparation 53 was determined by its conversion to (3S,4R)-4-(2,4-difluorophenyl)-N-[(1R)-1-phenylethyl]pyrrolidine-3-carboxamide hydrochloride. This conversion was achieved by:

(I) reaction of the compound of Preparation 53 with *(R)*-(+)-α-methylbenzylamine in the presence of 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride and 1-hydroxybenzotriazole in tetrahydrofuran at room temperature to form tert-butyl (3R,4S)-3-(2,4-difluorophenyl)-4-({[(1R)-1-phenylethyl]amino}carbonyl)pyrrolidine-1-carboxylate;

(II) Boc-deprotection by treatment of a solution of tert-butyl (3R,4S)-3-(2,4-difluorophenyl)-4-({[(1R)-1-phenylethyl]amino}carbonyl)pyrrolidine-1-carboxylate in dichloromethane with a solution of 4M hydrogen chloride in dioxane at room temperature to form (3S,4R)-4-(2,4-difluorophenyl)-N-[(1R)-1-phenylethyl]pyrrolidine-3-carboxamide hydrochloride. X-Ray crystal data for (3S,4R)-4-(2,4-difluorophenyl)-N-[(1R)-1-phenylethyl]pyrrolidine-3-carboxamide hydrochloride demonstrated both the relative trans relationship of the substituents at C3 and C4 of the pyrrolidine ring, and also the absolute configuration at C3 and C4 of the pyrrolidine ring. Representation of the 3D structure of this is illustrated in Figure 6 hereinafter.

The stereochemistries illustrated for the remaining compounds in the Examples and Preparations have been assigned on the basis of the stereochemical precedents established in the synthesis of the compounds of Example 5, Preparation 22b, Preparation 16, and Prepration 53 as described hereinbefore. The exception to this is the compound of Example 7 which has a cis-arrangement at the 3- and 4- positions of the pyrrolidine ring.

X-ray diffraction data for the single crystals of the compounds of Example 5 and Preparations 16 and 22b were recorded at room temperature using a Bruker AXS SMART-APEX CCD area-detector diffractometer (Mo Kα radiation). Intensities were intergrated from several series of exposures using the methodology described in SMART v5.622 (control) and SAINT v6.02 (integration) software, Bruker AXS Inc., Madison, WI 1994. Each exposure covered 0.3° in ω, with an exposure time of 60s (Example 5), 10s (Preparation 16) or 120s (Preparation 22b) and the total data sets were: more than a sphere (Example 5); hemisphere (Preparations 16 and 22b). The data sets were corrected for absorption using the multiscans method, as described in SADABS, program for scaling and correction of area detector data, G. M. Sheldrick, University of Göttingen, 1997 (based on the method of R. H. Blessing, *Acta Cryst.* 1995, A51, 33-38).

X-ray diffraction data for the crystal of (3S,4R)-4-(2,4-difluorophenyl)-N-[(1R)-1-phenylethyl]pyrrolidine-3-carboxamide hydrochloride were recorded at 100 K using a Bruker AXS SMART-APEX CCD area-detector diffractometer (Mo Kα radiation) fitted with an Oxford Cryosystems Series 700 Liquid Nitrogen Cryostream. Intensities were intergrated from several series of exposures (as described herein before). Each exposure covered 0.3° in ω, with an exposure time of 60 s and the total data set was more than a sphere. The data set was corrected for absorption using the multiscans method (as detailed herein before).

The crystal structures were successfully solved by direct methods using SHELXS-97, (as described in SHELXS-97, Program for crystal structure solution. G. M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, release 97-2) in: Space Group $P2_1$ (Example 5); Space Group $Pna2_1$ (Preparation 16); Space Group $P2_12_12_1$ (Preparation 22b and (3S,4R)-4-(2,4-difluorophenyl)-N-[(1R)-1-phenylethyl]-pyrrolidine-3-carboxamide hydrochloride) and all of the non-hydrogen atoms in the asymmetric units were located

from the resultant electron density maps. From these maps and subsequent structure refinements it was found that: there was one cation and one chloride ion in the asymmetric unit for the compound of Example 5 (as illustrated in Figure 3); there was one molecule of the compound of Preparation 16 in the asymmetric unit (as illustrated in Figure 4); there was one molecule of the compound of Preparation 22b in the asymmetric unit (as illustrated in Figure 5); and that there was one (3S,4R)-4-(2,4-difluorophenyl)-N-[(1R)-1-phenylethyl]pyrrolidine-3-carboxamide hydrochloride cation and one chloride anion in the asymmetric unit (as illustrated in Figure 6).

For all four crystals assessed the co-ordinates of the non-hydrogen atoms were refined against the diffraction data by the method of least-squares using SHELXL-97 (as described in SHELXL-97, Program for crystal structure refinement. G. M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany, 1997, release 97-2) each with anisotropic displacement parameters.

For the crystal of Example 5 the positions of the hydroxyl and N-H+ hydrogen atoms were located from a Fourier difference map and their coordinates were refined with constraints placed on the respective O-H and N-H bond distances and angles such that the groups retained an idealised geometry. The remaining hydrogen atoms were placed in calculated positions and refined with a riding model and all hydrogen atoms were refined isotropic displacement parameters. The absolute configuration of the cation stereochemistry for the compound of Example 5 was determined directly from the X-ray diffraction data by the method of Flack.(as detailed in H. D. Flack, *Acta Cryst.* 1983, A39, 876-881). The final refined Flack parameter was 0.00(5) for the enantiomer depicted in Figure 3.

For the crystal of Preparation 16 the positions of the amine and hydroxyl hydrogen atoms were located from a Fourier difference map and their coordinates were refined with restraints placed on the respective N-H and O-H bond distances and angles such that the group retained an idealised geometry. The remaining hydrogen atoms were placed in calculated positions and refined with a riding model and all hydrogen atoms were refined with isotropic displacement parameters.

For the crystal of Preparation 22b the hydrogen atoms were placed in calculated positions and refined with a riding model and all with isotropic displacement parameters. The absolute stereochemistry of the compound of Preparation 22b could not be

determined directly from the diffraction data. However this crystal structure did establish that the configuration could only be one of a pair of enantiomers (either that shown in Figure 5 or it's mirror image with all chiral centres inverted). If it is assumed that the configuration of the centre at C4 of the oxazolidinone ring was the same as in the starting material i.e. 'S', by inference the other two centres can be assigned as in Figure 5.

For the crystal of (3S,4R)-4-(2,4-difluorophenyl)-N-[(1R)-1-phenylethyl]-pyrrolidine-3-carboxamide hydrochloride large thermal ellipsoids associated with both phenyl rings strongly suggested that the two groups were disordered. The difluorophenyl ring was modelled over two orientations related by a two-fold rotation about the C14.....C17 axis with a relative occupancy of 80:20. The unsubstituted phenyl ring was finally modelled over two overlapping orientations with equal occupancies. The hydrogen atoms were placed in calculated positions and refined with a riding model and all with isotropic displacement parameters. The position of the amide and amine N-H hydrogen atoms, were located from a Fourier difference map refined with isotropic displacement parameters. The remaining hydrogen atoms were placed in calculated positions and refined with a riding model and all with isotropic displacement parameters. The absolute configuration of the (3S,4R)-4-(2,4-difluorophenyl)-N-[(1R)-1-phenylethyl]pyrrolidine-3-carboxamide hydrochloride cation stereochemistry was determined directly from the X-ray diffraction data by the method of Flack (as detailed hereinbefore). The final refined Flack parameter was -0.01(7) for the diastereomer depicted in Figure 6.

The final refined R-factor % [For data I>2σI] are: for Example 5 is 4.15%; Preparation 16 is 4.07%; Preparation 22b is 4.62%; and for (3S,4R)-4-(2,4-difluorophenyl)-N-[(1R)-1-phenylethyl]pyrrolidine-3-carboxamide hydrochloride is 5.00%.

Simulated Powder X-Ray Diffraction Data

(i) Compound of Example 5

2-theta Angles, d spacings and relative intensities were calculated from the single crystal structure of the compound of Example 5 using the "Reflex Powder Diffraction" module of Accelrys Materials Studio™ [version 3.0]. Pertinent simulation parameters were in each case: Wavelength = 1.540562 Å (Cu Kα); Polarisation Factor = 0.5; Pseudo-Voigt Profile (U = 0.01, V = -0.001, W = 0.002).

The single crystal structure data derived via the methodology described hereinbefore was used in these calculations. Table 1 tabulates the most intense peaks of the

Simulated Powder Pattern of Example 5 from the Single Crystal Data Collection (as illustrated in Figure 7).

TABLE 1

Angle (° 2-theta)	Intensity (%)	Angle (° 2-theta)	Intensity (%)
8.6	17.4	24.7	12
10.9	42.3	25.3	29.5
11.3	86	25.8	11.8
11.7	53.6	28.1	10.3
13.9	100		
16.1	61.5		
16.2	13.6		
16.9	51.4		
19.7	72.5		
20.3	32.2		
23.5	33.5		
24.1	22.2		

Thus according to a further aspect the present invention provides the compound of Example 5 having the simulated PXRD pattern illustrated in Figure 7 with most intense peaks as illustrated in Table 1 when said simulated PXRD pattern is generated via the method outlined hereinbefore.

(II) Compound of Preparation 16

2-theta Angles, d spacings and relative intensities were calculated from the single crystal structure of Preparation 16 using the "Reflex Powder Diffraction" module of Accelrys Materials Studio™ [version 3.0]. Pertinent simulation parameters were in each case: Wavelength = 1.540562 Å (Cu Kα); Polarisation Factor = 0.5; Pseudo-Voigt Profile (U = 0.01, V = -0.001, W = 0.002).

The single crystal structure data derived via the methodology described hereinbefore was used in these calculations. Table 2 tabulates the most intense peaks of the

Simulated Powder Pattern of Preparation 16 from the Single Crystal Data Collection (as illustrated in Figure 8).

TABLE 2

Angle (° 2-theta)	Intensity (%)
9.2	65.5
11.6	14.4
14.3	100
15.5	41.6
16.6	78.9
18.1	85.7
20.8	13.5
22.6	16
24.6	17.1
25.7	12.5
26.4	14.9
27.2	15.5

Thus according to a further aspect the present invention provides the compound of Preparation 16 having the simulated PXRD pattern illustrated in Figure 8 with most intense peaks as illustrated in Table 2 when said simulated PXRD pattern is generated via the method outlined hereinbefore.

(III) Compound of Preparation 22b

2-theta Angles, d spacings and relative intensities were calculated from the single crystal structure of Preparation 22b using the "Reflex Powder Diffraction" module of Accelrys Materials Studio™ [version 3.0]. Pertinent simulation parameters were in each case: Wavelength = 1.540562 Å (Cu Kα); Polarisation Factor = 0.5; Pseudo-Voigt Profile (U = 0.01, V = -0.001, W = 0.002).

The single crystal structure data derived via the methodology described hereinbefore was used in these calculations. Table 3 tabulates the most intense peaks of the

95

Simulated Powder Pattern of Preparation 22b from the Single Crystal Data Collection (as illustrated in Figure 9).

TABLE 3

Angle (° 2-theta)	Intensity (%)	Angle (° 2-theta)	Intensity (%)
6.5	20.7	20.1	23.7
9.1	34.3	20.3	17.3
9.4	60.1	20.6	28.2
10.5	17.4	21.9	16.2
14.9	35.2	23.4	27.3
16.9	100	23.7	11.3
17.1	19.8	24.1	24.1
17.5	43.6	25.4	12.5
18.3	24.5	27.4	19.2
18.9	73.1	29.2	16.2
19.4	28.3		
19.7	13.3		

Thus according to a further aspect the present invention provides the compound of Preparation 22b having the simulated PXRD pattern illustrated in Figure 9 with most intense peaks as illustrated in Table 2 when said simulated PXRD pattern is generated via the method outlined hereinbefore.

(iv) (3S,4R)-4-(2,4-difluorophenyl)-N-[(1R)-1-phenylethyl]pyrrolidine-3-carboxamide hydrochloride

2-theta Angles, d spacings and relative intensities were calculated from the single crystal structure of (3S,4R)-4-(2,4-difluorophenyl)-N-[(1R)-1-phenylethyl]pyrrolidine-3-carboxamide hydrochloride using the "Reflex Powder Diffraction" module of Accelrys Materials Studio™ [version 3.0]. Pertinent simulation parameters were in each case: Wavelength = 1.540562 Å (Cu Kα); Polarisation Factor = 0.5; Pseudo-Voigt Profile (U = 0.01, V = -0.001, W = 0.002).

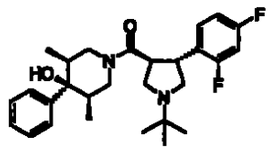
The single crystal structure data derived via the methodology described hereinbefore was used in these calculations. Table 4 tabulates the most intense peaks of the Simulated Powder Pattern of (3S,4R)-4-(2,4-difluorophenyl)-N-[(1R)-1-phenylethyl]pyrrolidine-3-carboxamide hydrochloride from the Single Crystal Data Collection (as illustrated in Figure 10).

TABLE 4

Angle (° 2-theta)	Intensity (%)
4.4	100
8.8	17.1
11.4	20.1
18.1	17.4
18.7	12.7
19.0	14.6
20.0	11.7
20.6	11.2
22.8	11.8
23.9	24
25.2	10.8

Example 1

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl}-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol



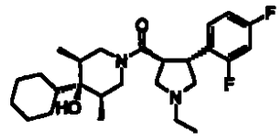
To a stirred suspension of (3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid hydrochloride salt from preparation 1, (57mg, 0.2mmol) in dichloromethane (1mL) at room temperature under dry nitrogen was added O-benzotriazol-1-yl-*N*,*N*,*N*',*N*'- tetramethyluronium hexafluorophosphate (76mg, 0.2mmol),

97

followed by *N*-methylmorpholine (132µL, 0.4mmol), and then (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol, from preparation 16 (45mg, 0.2mmol) all in single portions. The resulting mixture was stirred at room temperature under dry nitrogen for 18 hours, quenched by the addition of water (10mL) then extracted with dichloromethane (2 x 10mL). The combined organic layers were dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with 10% methanol in dichloromethane to afford the *title compound* as a white foam (72mg, 77%). LRMS (APCI) 471 (100%) [MH^+], 298 (40%), 220 (20%); HRMS $C_{28}H_{37}F_2O_2$ [MH^+] requires 471.2818 found 471.2815.

Example 2

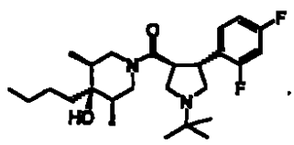
(3*R*,4*R*,5*S*)-4-Cyclohexyl-1-[[(3*S**,4*R**)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-ethylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethylpiperidin-4-ol



To a stirred suspension of (3*S**,4*R**)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-ethylpyrrolidine-3-carboxylic acid hydrochloride salt, from preparation 17 (161mg, 0.6mmol) in *N*, *N*-dimethylformamide (10mL) at room temperature under dry nitrogen was added triethylamine (0.2mL, 1.4mmol), then 1-hydroxybenzotriazole hydrate (77mg, 0.6mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (109mg, 0.6mmol), and (3*R*,4*s*,5*S*)-4-cyclohexyl-3,5-dimethylpiperidin-4-ol (from preparation 7) (100 mg, 0.5mmol) all in single portions. The resulting mixture was stirred at 30 °C under dry nitrogen for 25 hours. The reaction was quenched by the addition of 2M sodium hydroxide solution (75mL) then extracted with diethyl ether (80mL). The organic layer was washed with brine (50mL) separated, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the *title compound* as a clear oil (209mg, 99%). LRMS (APCI) 449 (100%) [MH^+], 298 (40%), 220 (20%); HRMS $C_{28}H_{39}F_2O_2$ [MH^+] requires 449.2974 found 449.2970.

Example 3

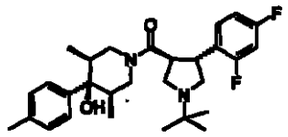
(3*R*,4*R*,5*S*)-4-Butyl-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethylpiperidin-4-ol



To a stirred suspension of (3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid hydrochloride salt from preparation 1, (71mg, 0.3mmol) in *N*, *N*-dimethylformamide (10mL) at room temperature under dry nitrogen was added *O*-benzotriazoyl-1-yl-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (95mg, 0.3mmol), *N*-methylmorpholine (83µL, 0.8mmol), and then (3*R*,4*s*,5*S*)-4-butyl-3,5-dimethylpiperidin-4-ol (from preparation 9) (50mg, 0.3mmol) all in single portions. The resulting mixture was stirred at room temperature under dry nitrogen for 2.5 days then quenched by the addition of water (5mL) and extracted with diethyl ether (10mL). The organic layer was separated, dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by HPLC using a Phenomenex Luna C18(2) column 150 x 15mm (10 micron particle size, 100Å porosity), using a 2 solvent eluent of acetonitrile:water:trifluoroacetic acid (5:95:0.1) [solvent A] and acetonitrile [solvent B]. A solvent gradient was run at a flow-rate of 20 ml/min as follows: Time 0 min - 5%B; 0.6 min - 5%B; 9.5 min - 95%B; 10.5 min - 95%B. This afforded the *title compound*, retention time 6.05 min, as an oil (18mg, 13%). LRMS (APCI) 451 (100%) [MH^+]; HRMS $C_{28}H_{40}F_2O_2$ requires 451.3131 found 451.3114.

Example 4

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl-3,5-dimethyl-4-(4-methylphenyl)piperidin-4-ol

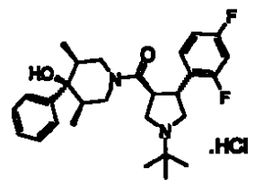


To a stirred suspension of (3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid hydrochloride salt from preparation 1, (172mg, 0.6mmol) in *N*, *N*-dimethylformamide (10mL) at room temperature under dry nitrogen was added *O*-benzotriazol-1-yl-*N*,*N*,*N'*,*N'*- tetramethyluronium hexafluorophosphate (231mg, 0.6mmol), *N*-methylmorpholine (201µL, 1.8mmol), and then (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimethyl-4-(4-methylphenyl)piperidin-4-ol (from preparation 10) (136mg, 0.6mmol) all in single portions. The resulting mixture was stirred at room temperature under dry nitrogen for 2.5 days, quenched by the addition of water (5mL) then extracted with diethyl ether (10mL). The organic layer was separated and then dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by HPLC using a Phenomenex Luna C18(1) column 150 x 15mm (10 micron particle size, 100Å porosity), using a 2 solvent eluent acetonitrile : water : trifluoroacetic acid (5:95:0.1) [solvent A] and acetonitrile [solvent B]. A solvent gradient was run at a flow-rate of 20 ml/min as follows: Time 0 min - 5%B; 0.6 min - 5%B; 9.5 min - 95%B; 10.5 min - 95%B. This afforded the

title compound, retention time 6.15min, as an oil (24mg, 9%). LRMS (APCI) 485 (100%) [MH^+]; HRMS $C_{29}H_{39}F_2O_2$ requires 485.2974 found 485.2959.

Example 5

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride



(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid from Preparation 1 (26.0g, 92mmol) and (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol from Preparation 16 (17.4g, 85mmol) were suspended in dichloromethane (1000mL). Triethylamine (14.2mL, 102mmol) was added and the mixture was cooled to 0 °C with stirring under nitrogen. 1-Propylphosphonic acid cyclic anhydride (50% in ethyl acetate) (54.5mL, 92mmol) was added dropwise, maintaining the temperature below 5 °C. The mixture was then allowed to warm to room temperature with continuous stirring. After stirring for 1 hour at room temperature, acetic acid (5mL) was added to remove the last traces of the (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol. The reaction mixture was stirred for a further hour at room temperature. A 10% potassium carbonate solution (500mL) was added and the mixture was stirred vigorously at room temperature for 2 hours. The organic layer was separated and then stirred with 10% potassium carbonate solution (500mL) for 1 hour. The dichloromethane layer was then separated, washed with water (3 x 300mL), dried over sodium sulfate, and filtered. A solution of 4M hydrogen chloride in dioxane (50mL) was then added to the dichloromethane solution. The solvent was then evaporated to give the crude hydrochloride as a white powder. Acetone (500ml) was added to the crude hydrochloride and the mixture boiled for 30 minutes and then allowed to cool to room temperature. The hydrochloride salt was filtered off and washed with acetone (5 x 100mL). Recrystallisation of the product from isopropyl alcohol gave analytically pure hydrochloride (39.5 g).

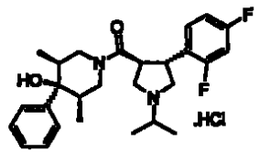
MS ($APCI^+$) 471 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotamers), 0.35 (d, 2H), 0.50 (m, 3.60H), 0.95 (m, 0.6H), 1.22 (s, 9H), 1.65 (m, 0.75H), 1.97 (m, 0.48H), 2.70 (m, 1.02H), 2.87 (m, 0.54H), 3.2 (m, 0.66H), 3.70 (m, 0.8H), 3.20–3.40 (m, H), 3.57 (m, 0.66H), 3.65 (m, 0.24H), 3.80 (m, 1.5H), 4.30 (m, 1H), 7.05 (m, 0.5H), 7.20 (m, 1.5H), 7.25 (m, 3.5H), 7.45 (m, 0.5H), 7.60 (m, 1H).

$[\alpha]^{20}_D$ = -51.9 (*c* = 0.3, MeOH).

Example 6

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-isopropylpyrrolidin-3-ylcarbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride



To a stirred solution of (3*S*, 4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-isopropylpyrrolidine-3-carboxylic acid, from preparation 33 (160mg, 0.58mmol) and (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol, from preparation 16 (100mg, 0.48mmol) in ethyl acetate (2mL) was added triethylamine (140µL, 0.97mmol) and 1-propylphosphonic acid cyclic anhydride (50% in ethyl acetate) (290µL, 0.48mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 30 minutes, then warmed to room temperature and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was partitioned between dichloromethane (20mL) and a saturated solution of potassium carbonate (2 x 20mL). The phases were separated and the organic phase was washed with brine (10mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (99:1:0.1-98:2:0.2-97:3:0.3) as eluent gave 170mg of product as a colourless oil. The oil was dissolved in 1,4-dioxane (3mL) and 4M hydrogen chloride in dioxane (6mL) was slowly added. The solvent was then removed *in vacuo*. Recrystallisation from acetone afforded the desired product, 110.8 mg.

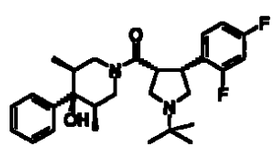
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) □ 0.27-0.56 (m, 6H), 1.45 (m, 7H), 1.69 -2.02 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 4.01-4.17 (m, 1H), 4.32 (dd, 1H), 7.05- 7.24 (m, 4H), 7.34 (m, 3H), 7.62-7.72 (m, 1H).

LRMS (APCI) 457 [MH^+].

$[□]^{25}_D$ = -53.5 (*c* = 0.26, MeOH).

Example 7

(3*R*,4*S*,5*S*)-1-[(3*R**,4*R**)1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-ylcarbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol



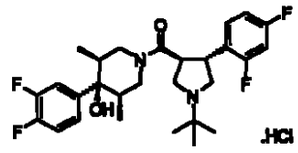
To a cooled solution of (*R**, *R**)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid, from preparation 36 (500mg, 1.76mmol) in dichloromethane (20mL) was added a catalytic amount of *N,N*-dimethylformamide followed by oxalyl chloride (309μL, 3.53mmol). The reaction mixture was stirred for 2 hours and the solvent was then removed *in vacuo*. The residual white powder obtained was azeotroped with dichloromethane (2 x 10mL). The white powder was redissolved in dichloromethane (10mL) and added dropwise to a solution of (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol [prepared as in preparation 16] (362mg, 1.76mmol) and triethylamine (246μL, 1.76mmol) in dichloromethane (10mL) over 10 minutes at room temperature. The resulting mixture was stirred for 24 hours, diluted with dichloromethane (10mL) and partitioned with saturated sodium hydrogen carbonate solution (2 x 30mL). The phases were separated and the organic phase was washed with brine (30mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the crude residue. Purification by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (99:1:0.1–98:2:0.2) gave the desired product as a white foam, 497mg.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) □0.43-0.55 (m, 6H), 0.75-0.79 (m, 1H), 1.25 (s, 9H), 1.87-1.97 (m, 1H), 2.16-2.66 (m, 2H), 3.09 (t, 2H), 3.18-3.30 (m, 2H), 3.41-3.61 (m, 2H), 3.80-4.17 (m, 3H), 6.91-7.09 (m, 3H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.47 (q, 1H).

LCMS (APCI) = 471 [MH^+].

Example 8

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-4-(3,4-difluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride



A solution of (3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid from Preparation 1 (159mg, 0.49mmol), (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(3,4-difluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol (100mg, 0.41mmol) from Preparation 39, 1-propylphosphonic acid cyclic anhydride (50% in ethyl acetate) (244μL, 0.41mmol) and triethylamine (120μL, 0.41mmol) in dichloromethane (2.5mL) was stirred for 3 days at room temperature. The reaction was then diluted with dichloromethane (20mL) and partitioned with 10% potassium carbonate solution (20mL). The phases were separated and the organic phase was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel using

dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (99:1:0.1—96:4:0.4) as eluent gave the free base as a colourless oil 117 mg. The oil was dissolved in dichloromethane (1 mL) and treated with 2M hydrogen chloride in diethylether (3 mL). The solvent was then removed *in vacuo* and the residue was azeotroped with diethyl ether to afford the title compound as a white solid, 108 mg.

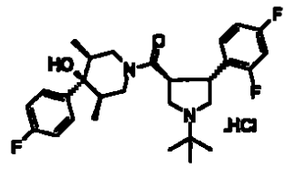
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) □ 0.30-0.56 (m, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.62-1.94 (m, 1H), 2.64-2.75 (m, 1H), 3.12 (t, 2H), 3.40-3.54 (m, 2H), 3.70-3.96 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.2 (dd, 1H), 7.02 –7.21 (m, 4H), 7.52 (m, 1H), 7.65 (m, 1H).

LRMS (APCI) 507 [MH^+].

$[□]^{25}_D$ = -34.89 (*c* = 0.23, MeOH).

Example 9

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-ylcarbonyl]-4-(4-fluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride

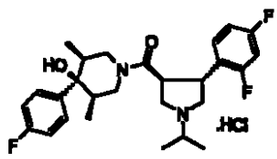


1-Propylphosphonic acid cyclic anhydride (50%wt solution in ethyl acetate) (0.67mL, 2.0mmol) was added dropwise to a mixture of (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-fluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol from Preparation 41 (267mg, 1.2mmol), (3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid from Preparation 1 (450mg, 1.4mmol), and triethylamine (0.48mL, 3.6mmol) in dichloromethane (25mL) at 0°C under nitrogen. On completion of addition the resulting homogenous solution was stirred for 6 hours at room temperature. The solution was washed with 10% aqueous potassium carbonate solution (3x 20mL) then dried over sodium sulfate and filtered. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by column chromatography (Reverse phase C-18, 40g Redisep® cartridge) utilising an ISCO Companion® autopurification system. Mobile phase gradient over 20minutes: MeCN/H_2O/TFA(5%/95%/0.1%) 95% : MeCN(100%) 5% eluting to;

MeCN/H_2O/TFA(5%/95%/0.1%) 5% : MeCN(100%) 95%. The purified product was then dissolved in 1,4 dioxane (100mL) and a 4M solution of hydrogen chloride in dioxane (20mL) was added. The solution was then evaporated to dryness, redissolved in a solution of 4M hydrogen chloride in dioxane (100mL) and evaporated to dryness once more. The residue was then dried in vacuo at 50°C to give the product hydrochloride (391mg) as a white amorphous solid.

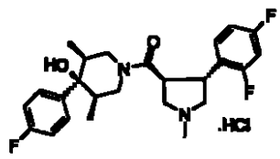
^{1}H NMR (CD_3OD 400MHz): (Rotamers), 0.31 – 0.57 (3xd, 6H), 0.83-2.08 (3xm, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.60-2.07 (3xm, 2H), 2.68-3.20(2xm, 2H), 3.20-4.12(m, 5H), 4.29(m, 1.H), 6.95-7.19(m, 5H), 7.38-7.85(m, 2H)
LRMS (APCI) = 489 [MH^+]
$[\alpha]^{25}_D$ = -42.7 (*c* = 0.31, MeOH)

Example 10
(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-isopropylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-4-(4-fluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride



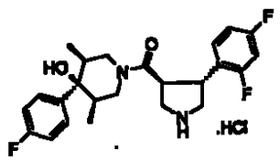
The title compound was prepared from the compounds of Preparations 33 and 41 by a similar method to that described for Example 9.
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotamers), 0.31–0.57 (m, 6H), 0.83-2.06 (m, 2H), 1.42 (*m*, 6H), 1.64-2.35 (*m*, 2H), 2.65 (*m*, 1H), 3.11-4.18 (*m*, 7H), 4.35 (*m*, 1.H), 6.95-7.19 (*m*, 5H), 7.38-7.85 (m, 2H) LRMS (APCI) 475 [MH^+]
$[\alpha]^{25}_D$ = -39.6 (*c* = 0.3, MeOH)

Example 11
(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-methylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-4-(4-fluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compounds of Preparations 62 and 41 by a similar method to that described for Example 9.
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotamers), 0.23–0.60 (m, 6H) 1.03-1.98 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 3.11-4.18 (m, 11H), 4.35 (m, 1H), 6.95-7.19 (m, 5H), 7.38-7.85 (m, 2H)
LRMS (APCI) 448 [MH^+]
$[\alpha]^{25}_D$ = +49.7 (*c* = 0.3, MeOH)

Example 12
(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-4-(4-fluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride



1-Propylphosphonic acid cyclic anhydride (50%wt solution in ethyl acetate) (0.67mL, 2.0mmol) was added dropwise to a mixture of (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-fluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol from Preparation 41 (265mg, 1.2mmol), (3*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid from Preparation 53 (0.75mg, 1.4mol) and triethylamine (0.48mL, 3.6mmol) in dichloromethane (25mL) at 0°C under nitrogen. On completion of addition the resulting homogenous solution was stirred for 6 hours at room temperature. The solution was washed with 10% aqueous potassium carbonate solution (3x 20mL), 3% aqueous citric acid (3x50mL), then dried over sodium sulfate and filtered. The solvent was then removed *in vacuo*, and the residue was purified by column chromatography on silica eluting with ethyl acetate:pentane (1:9 to 4:6 gradient) to give the Boc-protected product as white solid (529mg). A portion of this product (300mg, 5.6mmol) was dissolved in 1,4 dioxane (20mL) and a solution of 4M hydrogen chloride in dioxane (80mL) was then added. The solution was stirred for a further 8 hours and then the solvent was removed *in vacuo*. The residue was then dried *in vacuo* at 50°C to give the title compound (311mg) as a white solid.

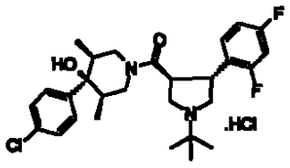
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotamers), 0.36–0.66 (m, 6H) 0.81-1.97 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 3.19-4.05 (m, 8H), 4.31 (m, 1H), 6.85-7.31 (m, 6H), 7.28-7.80 (m, 2H)

LRMS (APCI) 433 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -62.2 (*c* = 0.3, MeOH)

Example 13

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-ylcarbonyl]-4-(4-chlorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compounds of Preparations 1 and 43 by a similar method to that described for Example 9.

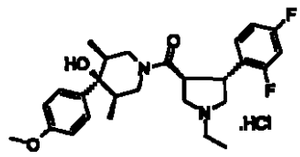
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotamers), 0.31–0.57 (m, 6H), 0.79-1.99 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.60-2.07 (m 2H), 2.68-3.20 (m, 2H), 3.20-4.12 (m, 5H), 4.29 (m, 1H), 7.05-7.29 (m, 5H), 7.40-7.75 (m, 2H)

LRMS (APCI) 505 [MH$^+$]

$[\alpha]^{25}_D$ = -37.6 (*c* = 0.3, MeOH)

Example 14

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-ethylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-4-(4-methoxyphenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compounds of Preparations 48 and 75 by a similar method to that described for Example 9.

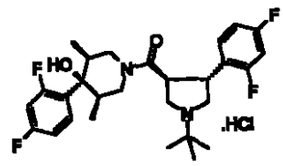
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotamers), 0.20–0.57 (m, 6H) 1.05 (t, 3H), 1.81 (q, 2H), 0.79-1.99 (m, 4H), 1.60-2.07 (m, 3H), 2.68-3.20 (m, 2H), 3.20-4.12 (m, 5H), 4.29 (m, 1H), 6.81-7.29 (m, 5H), 7.60-7.74 (m, 2H)

LRMS (APCI) 472 [MH$^+$]

$[\alpha]^{25}_D$ = -42.7 (*c* = 0.3, MeOH)

Example 15

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-4-(2,4-difluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compounds of Preparation 1 and 49 by a similar method to that described for Example 9.

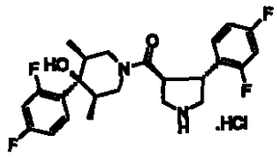
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotamers), 0.31–0.55 (m, 6H) 0.83-1.95 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.57-2.01 (m, 2H), 2.68-3.20 (m, 2H), 3.12-4.17 (m, 5H), 4.29 (m, 1H), 7.04-7.28 (m, 4H), 7.55-7.72 (m, 2H)

LRMS (APCI) 507 [MH$^+$]

$[\alpha]^{25}_D$ = -79.7 (*c* = 0.3, MeOH)

Example 16

(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepare from the compounds of Preparations 49 and 53 by a similar method to that described for Example 12.

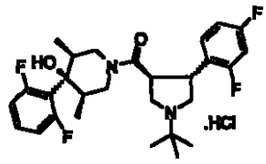
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotamers), 0.36–0.66 (m, 6H), 0.81-1.97 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 3.19-4.05 (m, 8H), 4.31 (m, 1H), 7.05-7.35 (m, 4H), 7.45-7.65 (m, 2H)

LRMS (APCI) 451 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -42.7 (*c* = 0.3, MeOH)

Example 17

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-ylcarbonyl]-4-(2,6-difluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compounds of Preparations 1 and 44 by a similar method to that described for Example 9.

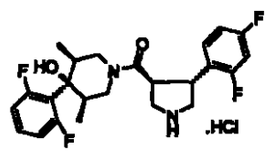
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotamers), 0.31–0.59 (m, 6H), 0.83-2.08 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.60-2.07 (m, 2H), 2.68-3.20 (m, 2H), 3.20-4.12 (m, 5H), 4.29 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.45-7.65 (m, 2H)

LRMS (APCI) 507 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -77.7 (*c* = 0.3, MeOH)

Example 18

(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(2,6-difluorophenyl)-1-[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-ylcarbonyl]-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compounds of Preparations 44 and 53 by a similar method to that used for Example 12.

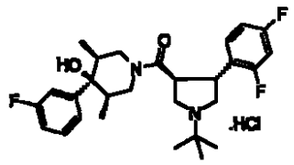
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotamers), 0.36–0.57 (m, 6H), 0.81-1.97 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 3.15-4.05 (m, 8H), 4.31 (m, 1H), 7.05-7.35 (m, 4H), 7.50-7.63 (m, 2H).

LRMS (APCI) 451 [MH$^+$]

$[\alpha]^{25}_D$ = -22.7 (*c* = 0.3, MeOH)

Example 19

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-4-(3-fluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compounds of Preparations 1 and 46 by a similar method to that described for Example 9.

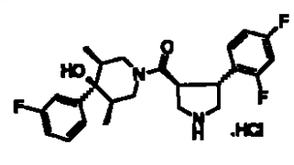
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotamers), 0.31–0.54 (m, 6H), 0.83-2.08 (m, 2H),1.55 (s, 9H), 1.58-2.09 (m, 2H), 2.68-3.20 (m, 2H), 3.25-4.15 (m, 5H), 4.29 (m, 1.H), 6.95-7.19 (m, 4H), 7.33 (m, 1H), 7.38-7.85 (m, 2H))

LRMS (APCI) 489 [MH$^+$]

$[\alpha]^{25}_D$ = -81.3 (*c* = 0.3, MeOH)

Example 20

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-4-(3-fluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compounds of Preparations 46 and 53 by a similar method to that described for Example 12.

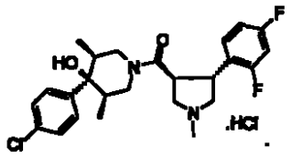
^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) (Rotamers), 0.36–0.60, (m, 6H) 0.81-2.01 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 3.19-4.05 (m, 8H), 4.31 (m, 1H), 6.95-7.15 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.28-7.80 (m, 2H)

LRMS (APCI) 433 [MH$^+$]

$[\alpha]^{25}_D$ = -72.7 (*c* = 0.3, MeOH)

Example 21

(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-chlorophenyl)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-methylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compounds of Preparations 43 and 62 by a similar method to that described for Example 9.

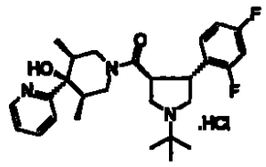
^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) (Rotamers), 0.20–0.62 (m, 6H) 1.03-1.98 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 3.09-4.16 (m, 10H), 4.31 (m, 1H), 6.95-7.19 (m, 5H), 7.38-7.85 (m, 2H)

LRMS (APCI) 483 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -39.3 (*c* = 0.3, MeOH)

Example 22

(3R,4R,5S)-1-[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-ylcarbonyl]-3,5-dimethyl-4-pyridin-2-ylpiperidin-4-ol hydrochloride



A solution of (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimethyl-4-pyridin-2-ylpiperidin-4-ol, from preparation 74 (260mg, 1.26mmol), (3*R*,4*S*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid, from preparation 1 (267mg, 0.94mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (181mg, 0.95mmol) and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (9mg, 0.07mmol) in tetrahydrofuran (5mL) was stirred for 18 hours at room temperature. The solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between water (5mL) and ethyl acetate (5mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 5mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the crude residue. Purification by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol (100:0-99:1-97:3-94:6-92:8) and then dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) afforded the desired product as colourless oil, 11mg. This was converted to the hydrochloride salt by treatment with 4M hydrogen chloride in dioxane followed by evaporation of solvent.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.32-0.64 (m, 6H), 0.69-2.42 (m, 5H), 2.60-3.22 (m, 5H), 3.47-4.17 (m, 10H), 4.46 (m, 1H), 7.00-7.26 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 7.53-8.66 (m, 3H), 8.71 (d, 1H)

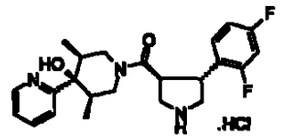
LRMS (APCI) 472 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -42.46 (*c*= 0.35, MeOH)

109

Example 23

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-pyridin-2-ylpiperidin-4-ol hydrochloride



To a stirred solution of *tert*-butyl (3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2,4-difluorophenyl)-4-[[(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hydroxy-3,5-dimethyl-4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine-1-carboxylate, from preparation 54 (250mg, 0.48mmol) in dichloromethane (2mL) was added 4M hydrochloric acid solution in dioxane (3.9mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 27 hours and the solvent was removed *in vacuo* to give a white solid which was triturated with diethyl ether to give the desired product in quantitative yield.

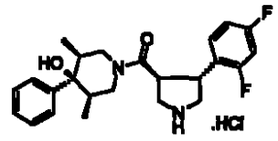
^{1}H NMR (400MHz,CD_3OD) (Rotamers) δ 0.36-0.66 (m, 6H), 1.08-2.41 (m, 2H), 2.66-3.23 (m, 2H), 3.45-4.10 (m, 7H), 4.47 (m, 1H), 7.01-7.24 (m, 2H), 7.53-7.72 (2 x q, 1H), 7.74-8.22 (m, 2H), 8.63 (m, 1H), 8.72 (d, 1H)

LRMS (APCI) 472 [MH^+]

$[\alpha]_D^{26}$ = -44.00 (*c*= 0.37, MeOH)

Example 24

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compound of Preparation 55 by a similar method to that described for Example 23.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.27-0.56 (m, 6H), 0.77-2.06 (m, 2H), 2.68-3.19 (m, 2H), 3.40-4.08 (m, 7H), 4.30 (m, 1H), 6.98-7.39 (m, 7H), 7.46-7.64 (2 x q, 1H)

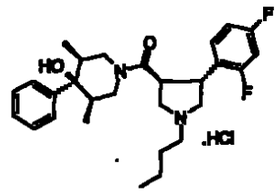
LRMS (APCI) 415 [MH^+]

$[\alpha]_D^{26}$ = -51.81 (*c*= 0.47, MeOH)

Example 25

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride

110



To a stirred solution of (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl}-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride, from Example 24 (135mg, 0.3mmol) in dichloromethane (2mL) was added triethylamine (85µL, 0.61mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 10 minutes and butyraldehyde (54µL, 0.61mmol) was added and the solution was stirred for a further 20 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (95mg, 0.45mmol) was then added and the reaction mixture was stirred for 24 hours at room temperature. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (3 x 2mL) and saturated sodium hydrogen carbonate solution (6mL) was added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 2mL). The combined organic fractions were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to give the crude residue. Purification by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (100:0-97:3) as eluent afforded the pure product, 45mg. This was converted to the hydrochloride salt by dissolution in dichloromethane, treatment with 2M hydrogen chloride in diethylether and then evaporation of solvent.

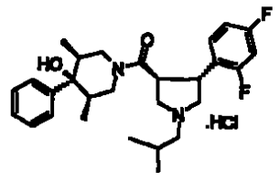
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.20-0.58 (m, 6H), 0.65-2.06 (m, 2H), 1.02 (t, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.67-3.20 (m, 2H), 3.32-4.22 (m, 9H), 4.32 (m, 1H), 7.00-7.40 (m, 7H), 7.54-7.74 (m, 1H)

LRMS (APCI+) = 471 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -60.39 (*c*= 0.32, MeOH)

Example 26

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-isobutylpyrrolidin-3-ylcarbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride

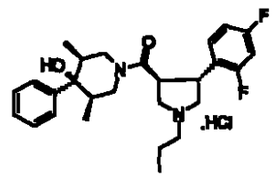


The title compound was prepared from the compound of Example 24 and isobutyraldehyde by a similar method to that described for Example 25.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.19-0.79 (m, 6H), 1.10 (t, 6H), 0.93-2.07 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.68-4.22 (m, 11H), 4.32 (m, 1H), 6.60-7.43 (m, 7H), 7.56-7.76 (m,

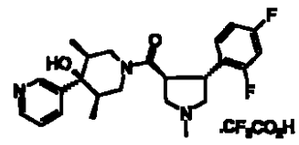
1H)
LRMS (APCI) 471 [MH$^+$]
$[\alpha]_D^{25}$ = -71.94 (*c*= 0.31, MeOH)

Example 27
(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-propylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride



To a solution of (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride, from example 24 (250mg, 0.55mmol) in acetonitrile (3mL) was added triethylamine (115µL, 0.83mmol), potassium carbonate (151mg, 1.11mmol) and 1-bromopropane (55µL, 0.61mmol) at room temperature. The reaction mixture was heated to 40 °C for 90 minutes. The mixture was cooled down and the solvent removed *in vacuo*. The residue was partitioned between water (40mL) and ethyl acetate (40mL). The phases were separated and the organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the crude residue. Purification by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (100:0-99:1-98:2-97:3-96:4) afforded the desired product as a colourless oil, 193mg (70%). This was converted to the hydrochloride salt by treatment with 4M hydrochloride in dioxane followed by evaporation of solvent to give a white solid.
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.20-0.57 (m, 6H), 1.05 (t, 3H), 1.81 (q, 2H), 0.83-2.04 (m, 2H), 2.69-3.18 (2 x m, 2H), 3.20-4.18 (m, 9H), 4.31 (m, 1H), 6.94-7.38 (m, 7H), 7.51-7.70 (m, 1H)
LRMS (APCI) 457 [MH$^+$]
$[\alpha]_D^{25}$ = -62.57 (*c*= 0.33, MeOH)

Example 28
(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-methylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-pyridin-3-ylpiperidin-4-ol trifluoroacetate



112

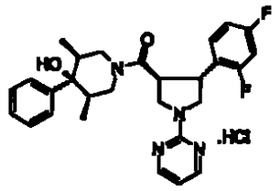
To a solution of (3*R*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-methylpyrrolidine-3-carboxylic acid, from preparation 62 (323mg, 1.16mmol), (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimethyl-4-pyridin-3-ylpiperidin-4-ol, from preparation 51 (200mg, 0.96mmol) in ethyl acetate (5mL) was added triethylamine (400µL, 2.88mmol) followed by 1-propylphosphonic acid cyclic anhydride (50% in ethyl acetate) (570µL, 0.96mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 24 hours, treated with saturated potassium carbonate solution (10mL) and diluted with ethyl acetate (5mL). The phases were separated and the organic layer was washed with saturated potassium carbonate solution (2 x 30mL), brine (1 x 30mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed *in vacuo* to give the crude residue. Purification by chromatography on reverse phase silica gel using acetonitrile:water:trifluoroacetic acid (5:95:0.1-100:0:0) as eluent gave a colourless oil, which was azeotroped with toluene, then triturated with diethyl ether and finally evaporated to dryness to give a white solid 44mg.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.23-0.60 (m, 6H), 1.03-2.13 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.67-3.18 (m, 2H), 3.30-4.15 (m, 7H), 4.38 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.48-7.67 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.05-8.81 (m, 3H)

LRMS (APCI) 430 [MH^+]

Example 29

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-pyrimidin-2-ylpyrrolidin-3-yl]carbonyl}-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride



A solution of (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl}-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride, from example 24 (250mg, 0.55mmol), 2-bromopyrimidine (123mg, 0.79mmol) and triethylamine (230µL, 1.65mmol) in ethanol (5mL) were heated under reflux for 24 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between ethyl acetate (5mL) and water (5mL). The phases were separated and the organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the crude residue. Purification by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (100:0-99:1-98:2-97:3) gave the desired product as a white foam, 220mg (74%). This was converted to the hydrochloride salt by treatment with 4M hydrogen chloride in dioxane followed by evaporation of solvent.

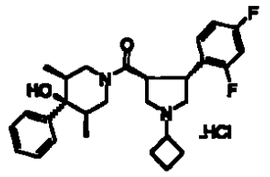
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.36-0.60 (m, 6H), 0.76-2.10 (m, 2H), 2.70-

113

3.25 (m, 2H), 3.63-4.37 (m, 9H), 6.98-7.44 (m, 8H), 7.46-7.68 (m, 1H), 8.64 (d, 2H)
LRMS (ESI+) = 493 [MH^+]
$[\alpha]_D^{25}$ = -52.10 (c= 0.44, MeOH)

Example 30

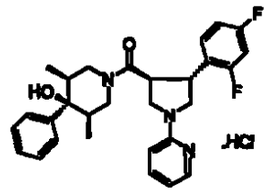
(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-Cyclobutyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compound of Example 24 and cyclobutanone by a similar method to that described for Example 25, except that ethanol was used as the solvent.
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.15-0.51 (3 x m, 6H), 0.58-2.01 (m, 4H), 2.15-3.13 (m, 6H), 3.25-4.17 (m, 8H), 4.25 (m, 1H), 6.93-7.35 (m, 7H), 7.47-7.66 (m, 1H)
LRMS (APCI) 469 [MH^+]
$[\alpha]_D^{25}$ = -61.50 (c= 0.45, MeOH)

Example 31

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-pyridin-2-ylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride



To a solution of (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride from Example 24 (200mg, 0.44mmol) in toluene (4mL) was added sodium 2-methylpropan-2-olate (97mg, 1.31mmol) and the reaction was stirred for 10 minutes at room temperature. 2-Bromopyridine (63µL, 0.66mmol) was added followed by tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (40mg, 0.04mmol), (+/-) 1,1'-binaphthalene-2,2'-diylbis(diphenylphosphine) (55mg, 0.09mmol) and the reaction mixture was heated under reflux for 24 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between ethyl acetate (4mL) and water (4mL). The phases were separated and the organic phase was dried over magnesium

sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the crude residue. Purification by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (100:0-96:4) as eluent afforded the desired product as foam, 160mg (67%). This was converted to the hydrochloride salt by treatment with 4M hydrogen chloride in dioxane followed by evaporation of solvent.

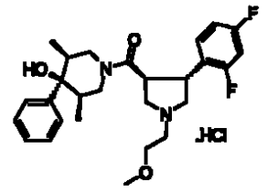
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.38-0.62 (m, 6H), 0.87-2.14 (m, 2H), 2.70-3.24 (m, 2H), 3.51-4.20 (m, 7H), 4.33 (m, 1H), 6.58-6.68 (m, 2H), 6.93-7.62 (m, 9H), 8.02 (m, 1H)

LRMS (APCI) 492 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -44.46 (*c*= 0.37, MeOH)

Example 32

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compound of Example 24 and 1-bromo-2-methoxyethane by a similar method to that used for Example 27.

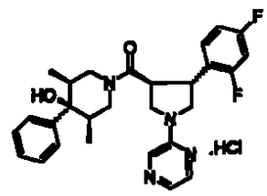
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.20-0.58 (m, 6H), 0.77-2.05 (m, 2H), 2.68-3.19 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.30-4.20 (m, 11H), 4.31 (m, 1H), 6.98-7.38 (m, 7H), 7.50-7.71 (m, 1H)

LRMS (APCI) 473 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -62.03 (*c*= 0.32, MeOH)

Example 33

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-pyrazin-2-ylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride



A solution of (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride from Example 24 (200mg, 0.44mmol), 2-chloropyrazine (75mg, 0.84mmol) and triethylamine (122μL, 0.88mmol) in *N,N*-

dimethylformamide (4mL) was heated at 100 °C for 24 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the crude residue was partitioned between water (4mL) and ethyl acetate (4mL). The phases were separated and the organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the crude residue. Purification by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:pentane (10:90-100:0) as eluent afforded the desired product as a foam, 121mg (55%). This was converted to the hydrochloride salt by treatment with 4M hydrogen chloride in dioxane followed by evaporation of solvent.

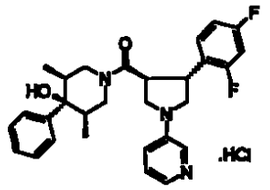
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.37-0.60 (m, 6H), 0.82-2.10 (m, 2H), 2.70-3.26 (m, 2H), 3.64-4.21 (m, 7H), 4.34 (m, 1H), 6.94-7.43 (m, 7H), 7.43-7.64 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.26 (m, 2H)

LRMS (APCI) 493 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -46.98 (*c*= 0.31, MeOH)

Example 34

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-pyridin-3-ylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compound of Example 24 and 3-bromopyridine by a similar method to that described for Example 31.

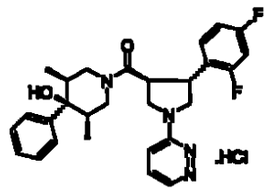
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.36-0.57 (m, 6H), 0.83-2.08 (m, 2H), 2.69-3.24 (m, 2H), 3.56-4.23 (m, 7H), 4.33 (m, 1H), 6.94-7.62 (m, 8H), 7.70-7.83 (m, 2H), 7.98-8.10 (m, 2H)

LRMS (APCI) 492 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -33.26 (*c*= 0.36, MeOH).

Example 35

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-pyridazin-3-ylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compound of Example 24 and 3-chloropyridazine (*J. Med. Chem.* 30 (2), 239, 1987) by a similar method to that described for Example 31.

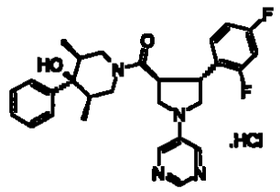
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.35-0.58 (m, 6H), 0.73-2.08 (m, 2H), 2.68-3.24 (m, 2H), 3.60-4.27 (m, 7H), 4.30 (m, 1H), 6.97-8.11 (m, 10H), 8.50-9.30 (2 x d, 1H)

LRMS (APCI) 493 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -36.61 (*c*= 0.31, MeOH)

Example 36

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-pyrimidin-5-ylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compound of Example 24 and 5-bromopyrimidine by a similar method to that described for Example 31.

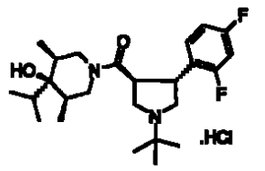
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.37-0.60 (m, 6H), 0.85-2.12 (m, 2H), 2.70-3.26 (m, 2H), 3.60-4.22 (m, 7H), 4.35 (m, 1H), 6.93-7.43 (m, 7H), 7.43-7.64 (m, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.71-9.28 (m, 1H)

LRMS (APCI) 493 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -37.45 (*c*= 0.25, MeOH)

Example 37

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-4-isopropyl-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compounds of Preparations 1 and 57 by a similar method to that described for Example 8.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.37-0.97 (m, 12H), 1.46 (s, 9H), 1.33-2.07 (m, 3H), 2.55-3.05 (m, 2H), 3.07-4.06 (m, 8H), 7.05 (m, 2H), 7.60 (m, 1H)

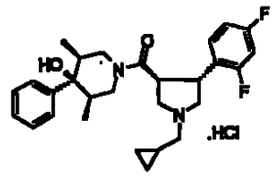
LRMS (APCI) 437 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -26.07 (*c*= 0.60, MeOH)

117

Example 38

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-(Cyclopropylmethyl)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compound of Example 24 and (bromomethyl)cyclopropane by a similar method to that described for Example 27.

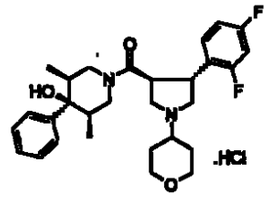
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.20-0.80 (m, 10H), 1.19 (m, 1H), 0.83-2.02 (m, 2H), 2.68-3.16 (m, 2H), 3.19-4.18 (m, 9H), 4.31 (m, 1H), 7.00-7.38 (m, 7H), 7.52-7.71 (m, 1H)

LRMS (APCI+) = 469 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -66.40 (*c*= 0.28, MeOH)

Example 39

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compound of Example 24 and tetrahydro-4*H*-pyran-4-one by a similar method to that described for Example 25, except that ethanol was used as the solvent.

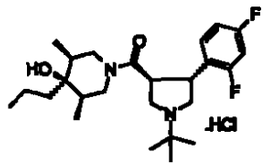
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.18-0.55 (m, 6H), 0.78-2.20 (m, 6H), 2.67-3.18 (m, 2H), 3.30-4.18 (m, 12H), 4.30 (m, 1H), 7.00-7.35 (m, 7H), 7.53-7.71 (m, 1H)

LRMS (APCI) 499 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -51.40 (*c*= 0.37, MeOH)

Example 40

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-propylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compounds of Preparations 1 and 59 by a similar method to that described for Example 8.

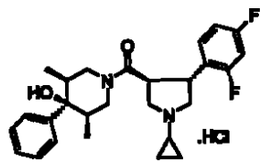
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 1.45 (s, 9H), 0.19-1.66 (m, 15H), 2.49-304 (m, 2H), 3.17-4.05 (m, 7H), 4.11 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.59 (m, 1H).

LRMS (APCI) 437 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -28.03 (*c*= 0.38, MeOH)

Example 41

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-Cyclopropyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl}-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride

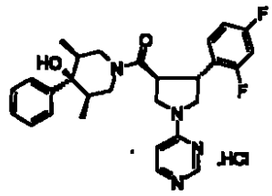


A 1M sodium hydroxide solution (15mL) was added to (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl}-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride, from Example 24 (200mg, 0.48mmol). The suspension was stirred and extracted with ethyl acetate (2 x 30mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residual oil was dissolved in methanol (5mL) and acetic acid (275µL, 4.8mmol), [(1-ethoxycyclopropyl)oxy](trimethyl)silane (580µL, 2.88mmol) and sodium triacetoxyborohydride (90mg, 0.96mmol) were added at room temperature. The reaction mixture was heated under reflux for 2 hours, cooled to room temperature and methanol (5mL) was added. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The solid recovered was partitioned between 1M sodium hydroxide solution (10mL) and ethyl acetate (10mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 5mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the crude residue. Purification by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (100:0-97:3) as eluent afforded the desired product as a colourless oil 131mg. This was converted to the hydrochloride salt by treatment with 4M hydrogen chloride in dioxane followed by evaporation of solvent to give a white solid.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.20-0.55 (m, 6H), 1.03 (m, 4H), 0.76-2.05 (m, 2H), 2.67-3.16 (m, 2H), 3.29-4.24 (m, 8H), 4.30 (m, 1H), 6.99-7.37 (m, 7H), 7.54-7.71

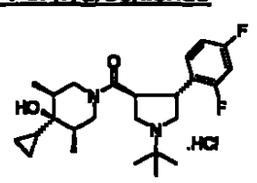
(m, 1H)
LRMS (ESI+) = 455 [MH^+]
$[\alpha]_D^{26}$ = -84.04 (c= 0.26, MeOH)

Example 42
(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-pyrimidin-4-ylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride



A solution of (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride, from Example 24 (200mg, 0.44mmol), 4-chloropyrimidine (*Bioorg. Chem.* 30 (3), 188, 2002) (140mg, 0.88mmol) and triethylamine (250µL, 1.80mmol) in *N,N*-dimethylformamide (3mL) was heated at 80 °C for 3 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent removed *in vacuo*. The crude residue was partitioned between ethyl acetate (5mL) and water (5mL). The phases were separated and the organic phase was washed with 1M sodium hydroxide solution (2 x 20mL) and brine (1 x 20mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the desired compound as a yellow foam, 192mg (81%). This was converted to the hydrochloride salt by treatment with 4M hydrogen chloride in dioxane followed by evaporation of solvent to give a yellow oil. The oil was triturated with diethyl ether to produce solidified product which was then isolated by filtration.
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.32-0.58 (m, 6H), 0.75-2.08 (m, 2H), 2.67-3.23 (m, 2H), 3.60-4.47 (m, 9H), 6.84-7.40 (m, 8H), 8.19 (t, 1H), 8.71 (m, 1H)
LRMS (ESI+) = 493 [MH^+]
$[\alpha]_D^{26}$ = -54.71 (c= 0.35, MeOH)

Example 43
(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-4-cyclopropyl-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compounds of Preparations 1 and 61 by a similar method to that described for Example 8.

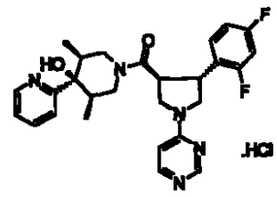
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.19-0.53 (m, 4H), 0.65-0.99 (m, 6H), 1.27-1.74 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 2.50-3.01 (m, 2H), 3.15-4.04 (m, 8H), 4.12 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.49-7.64 (m, 1H)

LRMS (ESI+) = 435 [MH^+]

$[\alpha]_D^{26}$ = -21.74 (*c*= 0.33, MeOH)

Example 44

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-pyrimidin-4-ylpyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-pyridin-2-ylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compounds of Example 23 and 4-chloropyrimidine (*Bioorg. Chem.* 30 (3), 188, 2002) by a similar method to that described for Example 42.

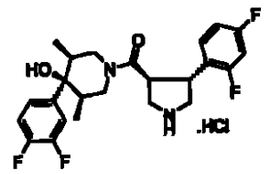
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) Rotamers δ 0.45-0.65 (m, 6H), 1.07-2.50 (m, 2H), 2.66-3.28 (m, 2H), 3.79-4.52 (m, 8H), 6.90-8.26 (m, 7H), 7.96 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.73 (m, 2H)

LRMS (APCI+) = 494 [MH^+]

$[\alpha]_D^{26}$ = -30.35 (*c*= 0.30, MeOH)

Example 45

(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(3,4-Difluorophenyl)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride



To a solution of *tert*-butyl (3*R*,4*S*)-3-(2,4-difluorophenyl)-4-[[(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(3,4-difluorophenyl)-4-hydroxy-3,5-dimethylpiperidin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine-1-carboxylate, from Preparation 63 (176mg, 0.32mmol) in dichloromethane (2mL) was added a solution of 4M hydrogen chloride in dioxane (2mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was then evaporated and the

residual solid was triturated with diethyl ether (10 mL), filtered and dried in a vacuum oven to give the *title* compound as a white solid, 116mg.

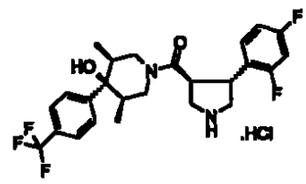
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) □0.31-0.76 (m, 7H), 1.81-2.00 (m, 1H), 2.65-2.81 (m, 1.5H), 3.14 (t, 0.5H), 3.48 (m, 2H), 3.66-3.81 (m, 3H), 3.89 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.34 (d, 1H), 7.04-7.27 (m, 4H), 7.46-7.60 (m, 2H).

LRMS (APCI) 451 [MH^+]

$[□]^{25}_D$ = -65.29 (*c* = 0.17, MeOH).

Example 46

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)pyrrolidin-3-ylcarbonyl]-3,5-dimethyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]piperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compound of Preparation 66 by a similar method to that described for Example 45.

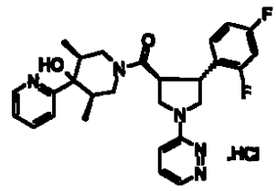
^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD): (rotamers) □□0.31-0.56 (4xd, 7H), 0.83-2.06 (4xbm, 2H), 2.69-2.90 (m, 1.5H), 3.16 (t, 0.5H), 3.50 (m, 2H), 3.56-3.82 (m, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.34 (d, 1H), 7.02-7.23 (m, 3H), 7.51-7.69 (m, 3H).

LRMS (APCI) = 483 [MH^+]

$[□]^{25}_D$ = -55.67 (*c* = 0.26, MeOH).

Example 47

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-pyridazin-3-ylpyrrolidin-3-ylcarbonyl]-3,5-dimethyl-4-pyridin-2-ylpiperidin-4-ol hydrochloride



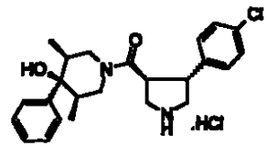
The title compound was prepared from the compound of Example 23 and 3-chloropyridazine (*J. Med. Chem.* 30 (2), 239, 1987) by a similar method to that described for Example 31.

^{1}H NMR (400MHz,CD_3OD) (Rotamers) δ 0.46-0.66 (m, 6H), 1.02-2.49 (m, 2H), 2.65-3.28 (3 x m, 2H), 3.78-4.27 (m, 7H), 4.48 (m, 1H), 6.98-7.22 (m, 2H), 7.49-8.29 (m, 5H), 8.55 (d, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.73 (d, 1H)

LRMS (APCI) 494 [MH$^+$]
$[\alpha]_D^{25}$ = -21.45 (*c*= 0.27, MeOH)

Example 48

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-4-(4-Chlorophenyl)pyrrolidin-3-ylcarbonyl]-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride

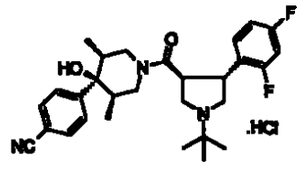


The title compound was prepared from the compound of Preparation 69 by a similar procedure to that described for Example 45.

^{1}H NMR (400MHz,CD_3OD) (Rotamers) δ 0.14-0.46 (m, 6H), 0.42-1.93 (m, 2H), 2.57-3.03 (m, 2H), 3.25-3.72 (m, 6H), 3.76-3.91 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 7.07-7.42 (m, 9H).
LRMS (APCI) 413 [MH$^+$]
$[\alpha]_D^{25}$ = -122.15 (*c*= 0.36, MeOH)

Example 49

4-((3*R*,4*R*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-ylcarbonyl]-4-hydroxy-3,5-dimethylpiperidin-4-yl)benzonitrile

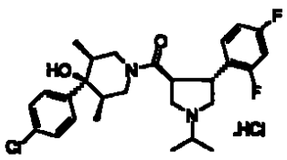


The title compound was prepared from the compounds of Preparations 1 and 72 by a method similar to that described for Example 9.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotamers), 0.31–0.59 (m, 6H), 0.83-2.08 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.60-2.07 (m, 2H), 2.68-3.20 (m, 2H), 3.20-4.12 (m, 5H), 4.29 (m, 1.H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.62-7.73 (m, 2H), 8.10-8.20 (m, 2H)
LRMS (APCI) = 496 [MH$^+$]
$[\alpha]^{25}_D$ = -97.7 (*c* = 0.30, MeOH)

Example 50

(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-chlorophenyl)-1-[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-isopropylpyrrolidin-3-ylcarbonyl]-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compounds of Preparations 33 and 43 by a similar method to that described for Example 9.

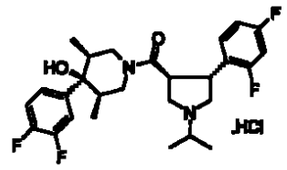
^{1}H NMR(CD_3OD, 400MHz): (Rotamers), 0.30 – 0.54 (3xd, 6H) 0.81-2.18 (3xm, 2H), 1.37 (m, 6H), 1.55-2.28 (3xm, 2H), 2.65(m, 1H), 3.11 - 4.18(m, 7H), 4.31(m, 1.H), 6.80-7.05(m, 5H), 7.30-7.65(m, 2H)

LRMS (APCI) = 492 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -43.8 (*c* = 0.35, MeOH)

Example 51

(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(3,4-difluorophenyl)-1-[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-isopropylpyrrolidin-3-ylcarbonyl]-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compounds of Preparations 39 and 33 by a similar method to that described for Example 8.

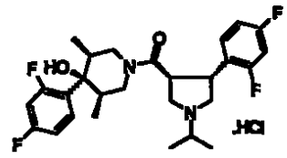
^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD): (rotamers) □ = 0.30-0.59 (4xd, 6H), 1.36-1.41 (m, 6H), 1.66-1.98 (m, 1H), 2.66-2.81 (m, 2H), 3.12 (t, 1H), 3.38-3.49 (m, 3H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.71-3.83 (m, 2H), 3.90-4.05 (m, 2H), 4.35 (dd, 1H), 7.02 –7.31 (m, 5H), 7.57-7.68 (m, 1H).

LRMS (APCI) = 493 [MH^+].

$[\alpha]^{25}_D$ = -49.77 (*c* = 0.21, MeOH).

Example 52

(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-isopropylpyrrolidin-3-ylcarbonyl]-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compounds of Preparations 33 and 49 by a similar method to that described for Example 9.

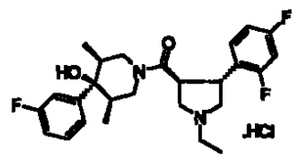
^{1}H NMR(CD_3OD, 400MHz): (Rotamers), 0.34 – 0.52 (3xd, 6H) 0.79 -1.20 (3xm, 2H), 1.39 (m, 6H), 1.49-2.30 (3xm, 2H), 2.65(m, 1H), 3.19 - 4.21(m, 7H), 4.35(m, 1.H), 6.80-7.18(m, 4H), 7.28-7.75(m, 2H)

LRMS (APCI) = 493 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -49.8 (*c* = 0.33, MeOH)

Example 53

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-ethylpyrrolidin-3-yl]carbonyl-4-(3-fluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol hydrochloride



The title compound was prepared from the compounds of Preparations 46 and 75 by a similar method to that described for Example 9.

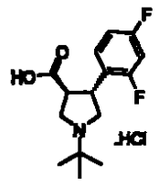
^{1}H NMR(CD_3OD, 400MHz): (Rotamers), 0.28 – 0.56 (3xd, 6H) 0.85-1.98 (3xm, 2H), 1.47(m, 4H), 1.55-2.05(3xm, 2H), 2.55(m, 1H), 3.11 - 4.20(m, 7H), 4.31(m, 1.H), 6.85-7.20(m, 5H), 7.35(m, 1H), 7.55 – 7.95(m, 1H)

LRMS (APCI) = 481 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -57.3 (*c* = 0.35, MeOH)

Preparation 1

(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid hydrochloride



To a stirred solution of methyl (3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl) pyrrolidine-3-carboxylate, from preparation 2 (6.1g, 20.5mmol) in diethyl ether (60mL) at room temperature under dry nitrogen was added potassium trimethylsilanolate (3.5g, 24.6mmol) in a single portion. The resulting mixture was stirred at room temperature under dry nitrogen for 24 hours. 4M Hydrogen chloride in dioxane (60mL) was then added and the resulting mixture was stirred under dry nitrogen at room temperature for 30 minutes, then concentrated *in vacuo* to afford the hydrochloride salt of the *title compound* as a white solid containing potassium chloride (8.4g, *ca.* 100%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.40 (9H, s), 3.45 (2H, m), 3.90 (4H, m), 7.00 (2H, m), 7.60 (1H, m); LRMS (APCI) 284 (100%) [MH^+].

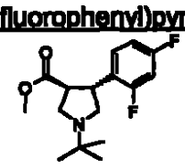
Alternative method (isolation as zwitterion)

A solution of lithium hydroxide (0.93g, 39mmol) in water (15mL) was added dropwise to a stirred suspension of (4*S*)-4-benzyl-3-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-1,3-oxazolidin-2-one, from preparation 22b (8.63g, 19.5mmol) in tetrahydrofuran (50mL). The resulting reaction mixture was then stirred at room temperature for 1.5 hours, diluted with water (50mL) and extracted with ethyl acetate (4 x 150mL). The aqueous layer was separated, treated with 2M aqueous hydrogen chloride solution (19.5mL), concentrated to dryness and azeotroped with toluene (5 x 50mL). The residual white solid was triturated in dichloromethane (40mL) and insoluble lithium chloride was removed by filtration. The filtrate was then evaporated to afford the product as a white foam, 5.05g .

MS m/z (APCI$^+$): 284 [MH$^+$]; ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ 1.44 (s, 9H), 3.36 (m, 2H), 3.64 (t, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.88 (m, 3H), 6.98 (t, 2H), 7.55 (q, 1H).

Preparation 2

Methyl (3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylate



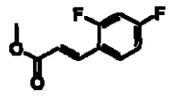
To a stirred solution of methyl (2*E*)-3-(2,4-difluorophenyl)acrylate from preparation 3 (10g, 50.5mmol) and *N*-(methoxymethyl)-2-methyl-*N*-[(trimethylsilyl)methyl]propan-2-amine (preparation 4) (10.3g, 50.5mmol) in dichloromethane (200mL) at room temperature under dry nitrogen was added trifluoroacetic acid (0.39mL, 5.1mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature under dry nitrogen for 17 hours. To the reaction mixture was then added a further portion of *N*-(methoxymethyl)-2-methyl-*N*-[(trimethylsilyl)methyl]propan-2-amine (from preparation 4) (3.9g, 19.2mmol) and trifluoroacetic acid (0.39mL, 5.1mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature under dry nitrogen for 18 hours, then quenched by the addition of saturated sodium bicarbonate solution (200mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 75mL). The combined organic layers were dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by an automated flash column chromatography system (CombiFlash® Separation System Sg 100c by Isco) using a pre-packed column (Redisep™ Disposable Columns for Flash Chromatography by Isco, 40 g column) eluting with 5% ethyl acetate in pentane increasing polarity with a linear gradient up to 100% ethyl acetate over the course of 1 hour. The residue was then subjected to chiral HPLC (eluting with 95:5 hexane:isopropyl alcohol at 80 mL/ min at ambient temperature

126

on a Chirapak AD500*80 mm column) to afford the desired enantiomer of the *title compound*, which we designate here Enantiomer 1, and which was obtained as the faster running enantiomer (retention time 8 minutes) as a clear oil (6.1g, 80%) with enantiomeric excess of >99% as determined by chiral HPLC with reference to a racemic standard. The undesired enantiomer was obtained as the slower eluting component (Enantiomer 2, retention time 8.7 min) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.10 (9H, s), 2.80 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.15 (3H, m), 3.60 (3H, s), 3.80 (1H, m), 6.80 (2H, m), 7.40 (1H, m); LRMS (APCI) 298 (100%) [MH^+].

Preparation 3

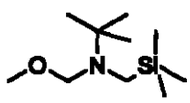
Methyl (2*E*)-3-(2,4-difluorophenyl)acrylate



To a solution of 2,4-difluorocinnamic acid (20g, 135mmol) in *N*, *N*-dimethylformamide (500mL) at room temperature under dry nitrogen was added potassium carbonate (90g, 675mmol) then iodomethane (21mL, 337.5 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature under dry nitrogen for 7 hours before being quenched by the addition of water (1L) and extracted with diethyl ether (3 x 200mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by an automated flash column chromatography system (CombiFlash® Separation System Sg 100c by Isco) using a pre-packed column (Redisep™ Disposable Columns for Flash Chromatography by Isco, 120g column) eluting with 2% ethyl acetate in pentane increasing polarity in a linear gradient to 10% ethyl acetate in pentane over 1 hour to afford the *title compound* as a white solid (20.5g, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.80 (3H, s), 6.50 (1H, d), 6.85 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.75 (1H, d); LRMS (APCI) 216 [MNH_4^+], 199 [MH^+].

Preparation 4

N-(Methoxymethyl)-2-methyl-*N*-[(trimethylsilyl)methyl]propan-2-amine



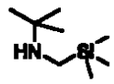
2-Methyl-*N*-[(trimethylsilyl)methyl]propan-2-amine (from preparation 5) (4.31g, 27mmol) was added to an ice-cooled mixture of methanol (1.29mL, 31.8mmol) and aqueous formaldehyde (37% w/v 2.49mL, 33mmol) over 45 minutes. The heterogeneous mixture was stirred at 0 °C for 2 hours and then solid potassium carbonate (325 mesh) (1.08g,

13mmol) was added and the mixture stirred for 30 minutes at 0 °C. The layers were separated and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3 x 20mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give an 80:20 mixture of the *title compound* and unreacted *tert*-butyl[(trimethylsilyl)methyl]amine as a colourless oil (5.09g). The mixture was used directly without further purification in preparation 2.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 0.04 (s, 9H), 1.11 (s, 9H), 2.27 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 4.17 (s, 2H).

Preparation 5

2-Methyl-*N*-[(trimethylsilyl)methyl]propan-2-amine



A procedure is given in *J. Org. Chem.* 53(1), 194, 1988 for the preparation of this intermediate. Alternative procedures are given below:

A solution of chloromethyltrimethyl silane (50g, 408mmol) and *tert*-butylamine (130mL) under dry nitrogen was heated at 200 °C in a sealed tube for 18 hours before being quenched by the addition of 2M sodium hydroxide solution (700mL). The resulting mixture was extracted with diethyl ether (3 x 100mL) and the combined organic layers were distilled under dry nitrogen at 1 atmosphere to afford the *title compound* as a clear oil (62 g, 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 0.05 (9H, s), 1.05 (9H, s), 1.95 (2H, s).

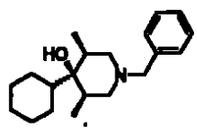
Alternative preparation:

Chloromethyltrimethylsilane (100mL, 730mmol) and *tert*-butylamine (250mL, 2400mmol) were placed in a sealed bomb and heated with vigorous stirring for 18 hours. On cooling to room temperature, the slurry of the hydrochloride salts produced and residual excess *tert*-butylamine were poured into 4M sodium hydroxide solution (500mL) and stirred vigorously for 1 hour. The aqueous layer was separated and the organic layer was stirred vigorously with water (3x 500mL) (the excess *tert*-butylamine is very water soluble, the product *tert*-butyl-trimethylsilanylmethyl-amine is only sparingly soluble). The residual organic layer was dried over sodium sulfate to give essentially pure *tert*-butyl-trimethylsilanylmethylamine (105.4g), which was used directly in preparation 23 without further purification.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 0.05 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 1.95 (s, 2H).

Preparation 6

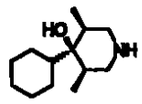
(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Benzyl-4-cyclohexyl-3,5-dimethylpiperidin-4-ol



(3*R*,5*S*)-1-Benzyl-3,5-dimethylpiperidin-4-one [prepared according to preparation 14; also described in *J. Med. Chem.* 7, 726, 1964] (36g, 166mmol) was dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (331mL) in a flame-dried flask under an atmosphere of dry nitrogen. The solution was cooled to –78 °C and cyclohexylmagnesium chloride (2M solution in tetrahydrofuran) (2.42mL, 4.84mmol) was added dropwise over 2 hours. The reaction mixture was allowed to reach room temperature slowly over 18 hours. The reaction was quenched by the cautious addition of water (1L) and diluted with ethyl acetate (1L). The organic layer was separated and washed with water (2 x 1L), then brine. After drying over anhydrous sodium sulfate, and filtration, the solution was evaporated to a yellow oily residue (*ca.* 50g). This material was purified by flash chromatography on silica gel in two batches eluting with 10% acetone in hexane. This afforded the desired *N*-benzyl piperidinol intermediate containing *ca.* 8% of residual 1-benzyl-3,5-dimethyl-piperidin-4-one, as estimated by ^{1}H NMR.

Preparation 7

(3R,4s,5S)-4-Cyclohexyl-3,5-dimethylpiperidin-4-ol

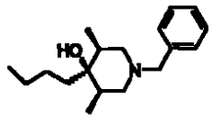


To a solution of (3*R*,4*s*,5*S*)-1-benzyl-4-cyclohexyl-3,5-dimethylpiperidin-4-ol, from preparation 6 (23g, 76mmol) in methanol (762mL) was added ammonium formate (24.07g, 381mmol) and palladium hydroxide (35%, 40.25g) followed by 5M hydrogen chloride in methanol (20mL). The reaction flask was fitted with a condenser and heated in an oil bath at 60 °C for 2 hours. The mixture was then filtered through Celite®, washing the filter cake with ethyl acetate. The filtrate was concentrated *in vacuo* and then basified with 5M sodium hydroxide solution and extracted with ethyl acetate (*ca.* 600mL). The organic layer was washed four times with 5M sodium hydroxide solution and (the resulting organic layer) dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration, evaporation of the aqueous layer afforded the *title compound* as a white powder (11g, 68%). LC-MS 212 [MH$^+$]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.84 (6H, d), 0.83-0.85 [1H, m (obscured)], 1.16 (6H, m), 1.63-1.83 (6H, m), 2.62-2.29 (4H, m).

The relative stereochemistry of the product was established by X-ray crystallography, and is in accord with the stereochemistry reported in the literature for (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol [*J. Med. Chem.* 1964, *7*, 726]

Preparation 8

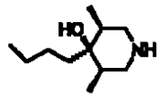
(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Benzyl-4-butyl-3,5-dimethylpiperidin-4-ol



(3*R*,5*S*)-1-Benzyl-3,5-dimethylpiperidin-4-one [prepared according to preparation 14; also described in *J. Med. Chem.* 1964, 7, 726] (500mg, 2.3mmol) was dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (15mL) and placed in a flame-dried round bottomed flask under an atmosphere of nitrogen. The solution was cooled to –78 °C and *n*-butylmagnesium chloride (2M solution in tetrahydrofuran) (2.42mL, 4.84mmol) was added dropwise *via* syringe, and the solution was then allowed to reach room temperature. The reaction mixture was re-cooled to 0 °C and quenched by the addition of water and diluted with ethyl acetate. The organic layer was separated and washed twice with water before being dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated. The resulting residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 15% acetone in dichloromethane increasing solvent polarity in a gradient up to 30% acetone in dichloromethane, to afford the *title compound* (300 mg, 47%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 0.78 (6H, d), 0.91 (3H, t), 1.00-1.20 (2H, m), 1.26-1.33 (2H, m), 1.47-1.52 (2H, m), 1.80-1.85 (2H, m), 1.98-2.03 (2H,m), 2.48-2.51 (2H, m), 3.43 (2H, s), 7.21-7.30 (5H, m).

Preparation 9

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-Butyl-3,5-dimethylpiperidin-4-ol

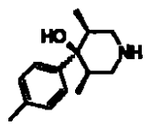


(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Benzyl-4-butyl-3,5-dimethylpiperidin-4-ol (from preparation 8) (300mg, 1.1mmol) was dissolved in methanol (10mL). Palladium hydroxide on carbon (525mg) was added followed by ammonium formate (237mg, 5.5 mmol) and 2M hydrochloric acid solution (1.1mL, 2.2mmol). The reaction mixture was heated to 60 °C overnight before being cooled to room temperature. The mixture was then filtered through Celite® washing the cake with methanol (500mL). The filtrate was evaporated and the residue diluted with water, the pH adjusted to *ca.* 12 by the addition of saturated sodium carbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water then dried over sodium sulfate and evaporated to provide the *title* compound (75 mg, 37%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 0.77 (6H, d), 0.79-0.81 (2H, m), 0.91 (3H, t), 1.11-1.96 (8H, m), 2.57-2.64 (2H, m).

Preparation 10

(3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-Dimethyl-4-(4-methylphenyl)piperidin-4-ol

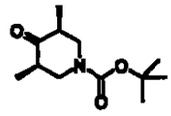


To a solution of 4-bromotoluene (0.80 mL, 6.5 mmol) in cyclohexane (2mL) at 0 °C under dry nitrogen was added *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes) (2.5 mL, 6.25mmol). The resulting mixture was stirred at 0 °C under dry nitrogen for 2 hours. *tert*-Butyl (3*R*,5*S*)-3,5-dimethyl-4-oxopiperidine-1-carboxylate (from Preparation 11) (300mg, 1.3mmol) in toluene (4.5mL) was then added and the resulting mixture was stirred at 0 °C under dry nitrogen for 2.5 hours, then quenched at 0 °C with water (10mL). 2M Hydrochloric acid solution (10mL) was added, the mixture was extracted with ethyl acetate (20mL) and the organic layer discarded. The aqueous layer was basified to pH 11 with 2M sodium hydroxide solution and extracted with ethyl acetate (2 x 15mL). The combined organic layers (from the extraction of the basic aqueous phase only) were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a white solid (136mg, 47%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 0.55 (6H, m), 2.00 (3H, m), 2.35 (3H, s), 5.80 (5H, m), 7.10 (4H, m); LRMS (APCI) 220 (100%) [MH^+]; HRMS $C_{14}H_{22}O$ [MH^+] requires 220.1695 found 220.1693.

Preparation 11

tert-Butyl (3*R*,5*S*)-3,5-dimethyl-4-oxopiperidine-1-carboxylate



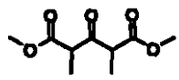
(3*R*,5*S*)-1-Benzyl-3,5-dimethyl-piperidin-4-one (from preparation 14) was dissolved in ethanol (200mL) and di-*tert*-butyl dicarbonate (5.08 g, 23mmol) was added, followed by palladium hydroxide on carbon (20% on carbon, 200mg) and the reaction mixture placed under 40 atmosphere pressure of hydrogen and stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was then filtered through a pad of Celite® and Arbocel® and concentrated *in vacuo* to afford a yellow oil which crystallised on standing to afford the *title compound* (5.2g, 90%) of sufficient purity to use directly in the next stage

131

(preparation 10). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.03 (6H, d), 1.49 and 1.52 [9H, 2 x s (Rotamers)], 2.48-2.76 (4H, m), 4.24-4.53 (2H, m).

Preparation 12

Dimethyl 2,4-dimethyl-3-oxopentanedioate

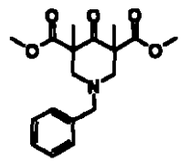


Potassium carbonate (325 mesh) (298.8g, 2160mmol) was added to a solution of dimethyl 3-oxopentanedioate (150.62g, 865mmol) in tetrahydrofuran (1.33L). The suspension was heated to 45 °C. Iodomethane (107.7mL, 1.73mol) was added slowly at such a rate as to keep the temperature below 60 °C. The slurry was stirred between 50-60 °C for 1 hour before being cooled to 20 °C and then filtered. The filter cake was washed with tetrahydrofuran (500mL) and the combined filtrates were concentrated to dryness *in vacuo*. The crude dimethyl 2,4-dimethyl-3-oxopentanedioate (179g) was obtained as a light-yellow viscous oil quantitatively. The ^{1}H NMR indicated that the material was an enol and keto tautomeric mixture and it was used in preparation 13 without further purification.

MS (APCI$^-$): 201 (M+H); ^{1}H NMR (400MHz, CDOD) 1.25 (s, 6H), 3.65 (s, 6H).

Preparation 13

Dimethyl 1-benzyl-3,5-dimethyl-4-oxopiperidine-3,5-dicarboxylate



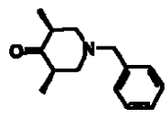
1M Hydrochloric acid solution (69mL, 68.8mmol) was added to a cooled (9 °C) solution of dimethyl 2,4-dimethyl-3-oxopentanedioate [from preparation 12] (69.6g, 344mmol) and benzylamine (37.6mL, 344mmol) in methanol (1.8L). Formaldehyde, 37% solution in water (56.8mL, 760mmol) was added and the solution was stirred for 3 days at room temperature and then concentrated to dryness. The crude dimethyl 1-benzyl-3,5-dimethyl-4-oxopiperidine-3,5-dicarboxylate (125.7g) was obtained as a light brown oil. GC-MS indicated that the material was 91% pure and it was used in preparation 14 without further purification.

GC-MS: 333 (M+); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27- 7.38 (m, 5H), 3.64 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.48 (d, 2H), 2.21 (d, 2H), 1.26 (s, 6H).

Preparation 14

132

(3*R*,5*S*)-1-Benzyl-3,5-dimethylpiperidin-4-one



A mixture of the crude dimethyl 1-benzyl-3,5-dimethyl-4-oxopiperidine-3,5-dicarboxylate (786.0g, *ca.* 2.3mol) and 1M hydrochloric acid solution (11.5 L) was refluxed for 24 hours. The reaction mixture was cooled to 10 °C and 25% wt. aqueous sodium hydroxide solution (1.92kg) was added slowly. The mixture was extracted with dichloromethane (4 x 4L), and the combined organic extracts concentrated to dryness to give the crude (3*R*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethylpiperidin-4-one (475g) as a light brown oil. The ^{1}H NMR indicated that it was a 6:1 desired: undesired diastereomeric mixture.

205 g of the above crude was purified over silica gel (4.7kg) eluting with hexane /ethyl acetate (20:1 to 7:1) to afford 94.8g of the pure (3*R*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethyl-piperidin-4-one (> 19:1 diastereomeric ratio) and 44.8 g of the less pure material (~ 8:1 diastereomeric ratio). Both of the materials were colourless oils.

Analytical data for (3*R*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethylpiperidin-4-one: GC-MS: 217 (M+); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27–7.38 (m, 5H), 3.60 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.04 (t, *J*=11.6Hz, 2H) 0.93 (d, *J*=6.6Hz, 6H).

Alternative method:

A mixture of crude 1-benzyl-3,5-dimethyl-4-oxo-piperidine dicarboxylic acid methyl ester, from preparation 13 (786.0g, ca ~ 2300mmol) and 1M aqueous hydrochloric acid (11.5L) was refluxed for 24 hours. The reaction mixture was cooled to 10 °C and 25% wt. aqueous sodium hydroxide (1.92 kg) was added slowly. The mixture was extracted with dichloromethane (4 x 4L). The combined organic extracts were concentrated to dryness to give 1-benzyl-3,5-dimethyl-piperidin-4-one (475g) as a light brown oil. The ^{1}H NMR indicated a 6:1 cis:trans diastereomeric mixture.

A portion of the crude diastereomeric mixture (15g) was purified using an automated chromatographic purification system employing a normal phase Redisep silica cartridge column (330g), solvent flow rate 100 mL/ min, with elution of cyclohexane/ethyl acetate 2– 3% ethyl acetate linear gradient over 25 minutes, 3–14% ethyl acetate linear gradient over 10 minutes, completing elution with 14% ethyl acetate. This produced pure (3*R*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethylpiperidin-4-one (10.2g, 99%+ by LC-MS).

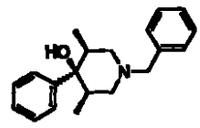
LC-MS (ESI^+): 218 (M+H);

Alternatively, the crude cis/trans mixture could be enriched in the desired cis-component prior to purification by the following procedure:

The crude cis:trans mixture of 1-benzyl-3,5-dimethylpiperidin-4-one (typically 6:1 cis:trans) (45g) was added to a 5% solution of sodium methoxide in methanol (500mL) and stirred at room temperature for 6 hours. Saturated aqueous ammonium chloride (30mL) was added and the mixture stirred for a further 30 minutes at room temperature. The mixture was evaporated to dryness and then redissolved in dichloromethane (500mL). The insoluble solids were filtered off and the solvent was then evaporated to give an enriched mixture 96:4 cis:trans by ^{1}H NMR (quantitative mass recovery). Longer reaction times did not give any further enrichment. If required, pure cis-product could then be obtained by chromatographic purification as described above.

Preparation 15

(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Benzyl-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol



(3*R*,5*S*)-1-Benzyl-3,5-dimethylpiperidin-4-one (prepared as in preparation 14; also reported in *J. Med. Chem.* 7, 726, 1964) (5g, 23mmol) was dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (77mL) in a flame-dried flask under an atmosphere of dry nitrogen. The solution was cooled to –78 °C and phenyllithium (2M solution in cyclohexane-ether) (34.6mL, 69mmol) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to reach room temperature slowly overnight and then quenched by the cautious addition of water (50mL). The resulting mixture was diluted with ethyl acetate and the organic layer was separated and then washed three times with water and once with brine. The organic layer was then dried (sodium sulfate), filtered and evaporated. The resulting residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 10% to 50% ethyl acetate in hexanes (1L) to afford (3*R*,4*s*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol of >90% purity.

LRMS: 296 (MH^+); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 0.52 (6H, d), 2.09-2.24 (4H, m), 2.67-2.71 (2H,m), 3.54 (2H, s), 7.22-7.38.

Alternative method:

Phenyllithium in diisopropyl ether (2M, 34.5mL, 690mmol) was added dropwise to a stirred solution of (3*R*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethylpiperidin-4-one, from preparation 14 (10.0g, 46mmol) in anhydrous diethyl ether (150mL) at -78 °C. The mixture was stirred for a further 30 minutes at –78 °C, before saturated aqueous ammonium chloride solution (10mL) was added and the mixture was allowed to warm to room temperature.

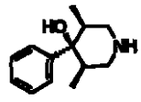
134

The organic layer was separated, washed with water (3 x 200mL) and dried over sodium sulfate, and then filtered. The solvent was then evaporated to give the crude (3*R*,4*s*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol (12.8g) as a white solid. The crude compound was >95% pure by ^{1}H NMR and used directly in preparation 21.

LC-MS (ESI$^+$): 296 (M+H); ^{11}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.51 (d, 6H), 2.18 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 3.6 (s, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.35 (m, 9H).

Preparation 16

(3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-Dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol



(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Benzyl-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol from preparation 15 was dissolved in methanol (156mL) and ammonium formate (4.9g, 78mmol) then palladium hydroxide on carbon (8g) followed by 2M hydrochloric acid solution in diethyl ether (11mL, 22mmol) were added. A water condenser was fitted to the flask and the reaction was heated to 60 °C overnight. After cooling to room temperature the reaction mixture was filtered through Celite® washing the cake with an additional 1L of methanol. The combined filtrates were evaporated and the residue dissolved in a minimal amount of water, which was made basic (to pH 11) by the addition of saturated sodium carbonate solution. The resulting mixture was extracted twice with ethyl acetate and the combined organic layers washed with water, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to afford the *title compound* (3.23g, 68%).

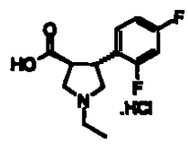
^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 0.52 (6H, d), 2.03-2.10 (2H, m), 2.71-2.77 (2H, m), 2.83-2.88 (2H, dd), 7.22-7.38 (5H, m).

Alternative method:

(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Benzyl-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol, from preparation 15 (15g, 51mmol) was dissolved in methanol, and $Pd(OH)_2$ /(C) 20%wt water (1.5g) was added. The mixture was hydrogenated at 50 °C/50psi for 18 hours. The mixture was then filtered through Arbocel filtration agent, and the methanol was evaporated to give crude (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol as a white solid. Recrystallisation of the crude material from acetonitrile gave analytically pure (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol as white needles (9.6g).

Preparation 17

(3*S**,4*R**)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-ethylpyrrolidine-3-carboxylic acid hydrochloride

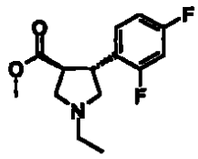


To a stirred solution of methyl (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-ethylpyrrolidine-3-carboxylate, from preparation 18 (5.9g, 22mmol) in diethyl ether (59mL) at room temperature under dry nitrogen was added potassium trimethylsilanolate (2.36g, 26mmol) in a single portion. The resulting mixture was stirred at room temperature under N_2 for 3 hours. A solution of 4M hydrogen chloride in dioxane (20mL) was then added and the resulting mixture was stirred under dry nitrogen at room temperature for 18 hours, and then concentrated *in vacuo* to afford the *title compound* as a white solid containing potassium chloride residues (7.0g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.25 (3H, m), 3.25 (5H, m), 3.8 (2H, m), 4.10 (1H, m), 7.20 (2H, m), 7.80 (1H, m); LRMS (APCI) 256 (100%) [MH^+]; HRMS $C_{13}H_{16}F_2O_2$ [MH^+] requires 256.1144 found 256.1142.

Preparation 18

Methyl (3*S**,4*R**)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-ethylpyrrolidine-3-carboxylate



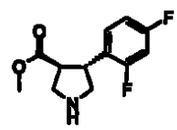
To a stirred solution of methyl (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylate, from preparation 19 (10.5g, 43mmol) in tetrahydrofuran (215mL) at room temperature under dry nitrogen was added iodoethane (3.8mL, 48mmol) and *N*, *N*-diisopropylethylamine (8.3mL, 48mmol) in single portions. The resulting mixture was stirred at room temperature under dry nitrogen for 72 hours, then quenched by the addition of water (200mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 250mL). The combined organic layers were dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography eluting with a 2:1 pentane:ethyl acetate mixture increasing polarity to 1:1. This afforded the *title compound* as a clear oil (7.9g, 68%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.15 (3H, m), 2.45 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.95 (3H, m), 3.15 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.85 (1H, m), 6.80 (2H, m), 7.40 (1H, m); LRMS (APCI) 270 (100%) [MH^+].

Preparation 19

Methyl (3*S**,4*R**)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylate

136

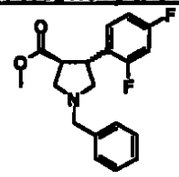


To a suspension of methyl (3*S*,4*R*)-1-benzyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylate, from preparation 20 (15g, 45mmol) in ethanol (225mL) at room temperature under dry nitrogen was added 10% palladium on carbon (Degussa type) (1.5 g), and the reaction mixture placed under 50 psi pressure of hydrogen, and heated to 40 °C overnight. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through Celite® and concentrated *in vacuo* to afford the *title compound* as an orange oil (10.8g, 98%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.85 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.30 (2H, m), 3.45 (1H, m), 3.65 (4H, m), 6.80 (2H, m), 7.20 (1H, m); LRMS (APCI) 242 (100%) [MH^+]; HRMS $C_{12}H_{14}F_2O_2$ [MH^+] requires 242.0987 found 242.0986.

Preparation 20

Methyl (3*S**,4*R**)-1-benzyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylate

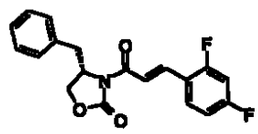


A solution of trifluoroacetic acid (2.42mL, 31.5mmol) in dichloromethane (5mL) was added at 0–5 °C to a stirred solution of *N*-benzyl-*N*-(methoxymethyl)trimethylsilylamine (45.1g, 190mmol) and methyl (2*E*)-3-(2,4-difluorophenyl)acrylate (from preparation 3) (25.1g, 126mmol) in dichloromethane (100mL). After stirring overnight at room temperature, the organic solution was washed with saturated sodium bicarbonate solution and then brine. The resulting organic solution was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and then evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with toluene:tetrahydrofuran mixture (11:1) to afford the *title compound* (31.6mL, 71%) as a colourless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.80 (1H, m), 3.05 (3H, m), (3.25 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.85 (1H, m), 4.20 (2H, s), 6.55 (5H, m), 6.80 (2H, m), 7.40 (1H, m); LRMS (APCI) 332 (100%) [MH^+].

Preparation 21

(4*S*)-4-Benzyl-3-[(2*E*)-3-(2,4-difluorophenyl)prop-2-enoyl]-1,3-oxazolidin-2-one



Oxalyl chloride (19mL, 216mmol) in dichloromethane (50mL) was added dropwise to an ice-cooled stirred suspension of 2,4-difluorocinnamic acid (20.0g, 108mmol) in dichloromethane (400mL) and *N*, *N*-dimethylformamide (0.4mL) over 0.5 hours (waste gases from the reaction were scrubbed with a solution of concentrated sodium hydroxide). Once addition was complete, the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and was stirred at room temperature under nitrogen for 18 hours. The reaction mixture was then concentrated and azeotroped with dichloromethane (2 x 50mL). The resulting acid chloride was redissolved in dichloromethane (50mL) and this solution was added dropwise under nitrogen to a vigorously stirred suspension of lithium chloride (23.0g, 540mmol), triethylamine (76mL, 540mol) and (*S*)-(-)-4-benzyl-2-oxazolidinone (18.3g, 103mmol) in dichloromethane (400mL) over 30 minutes. Once addition was complete, the reaction mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 2.5 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (200mL) and treated with a solution of 5% citric acid solution (500mL). The organic layer was then separated and dried over magnesium sulfate. Filtration and evaporation of the dichloromethane gave the crude product as an orange oil. The crude material was redissolved in dichloromethane (100mL) and the resulting solution was passed through a plug of silica, eluting with dichloromethane. The filtrate (1L) was finally concentrated to afford 30.8g of the product as a white solid.

MS m/z (APCI$^+$): 344 [MH$^+$]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 2.85 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.68 (m, 5H), 7.68 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H).

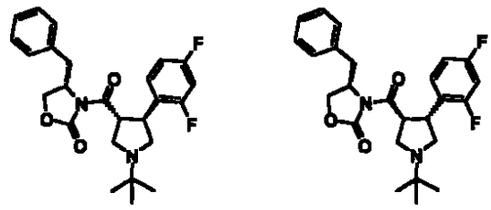
Preparation 22a

(4*S*)-4-Benzyl-3-[[(3*R*,4*S*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-1,3-oxazolidin-2-one

and

Preparation 22b

(4*S*)-4-Benzyl-3-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-1,3-oxazolidin-2-one



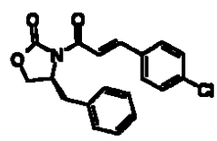
A stirred solution of (*S*)-4-benzyl-3-[3-(2,4-difluoro-phenyl)-acryloyl]-oxazolidin-2-one, from preparation 21 (1.70g, 4.95mmol) and *N*-(methoxymethyl)-2-methyl-*N*-[(trimethylsilyl)methyl]propan-2-amine, from preparation 4 (1.60g, 5.94mmol) in dichloromethane (15mL) was treated with trifluoroacetic acid (0.075mL, 1 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 4.5 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (50mL) and treated with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (50mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (50mL). The organic fractions were combined and dried over magnesium sulfate. Filtration and evaporation of the dichloromethane gave the crude mixture of diastereoisomers.
Separation by column chromatography on silica gel with pentane:ethyl acetate 80/20 to 10/90 v/v, gradient elution, afforded firstly 0.74g (1.67mmol) of (4*S*)-4-benzyl-3-{[(3*R*,4*S*)-1-tert-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl}-1,3-oxazolidin-2-one as a colourless oil, and then 0.82g (1.85mmol) of (4*S*)-4-benzyl-3-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-1,3-oxazolidin-2-one as a white solid.

(4*S*)-4-benzyl-3-{[(3*R*,4*S*)-1-tert-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl}-1,3-oxazolidin-2-one - MS m/z (APCI$^+$): 443 [MH$^+$]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 1.12 (s, 9H), 2.77 (dd, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.17-3.47 (m, 1H), 4.15 (m, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.74 (t, 1H), 6.82 (t, 1H), 7.17-7.42 (m, 6H).

(4*S*)-4-benzyl-3-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-1,3-oxazolidin-2-one - MS m/z (APCI$^+$): 443 [MH$^+$]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 1.12 (s, 9H), 2.72 (dd, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.36 (t, 1H), 4.14 (m, 3H), 4.29 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.85 (t, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.43 (m, 1H).
The full relative and absolute stereochemistry of (4*S*)-4-benzyl-3-[[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-1,3-oxazolidin-2-one was determined by X-ray analysis of crystals obtained from ethyl acetate/pentane.

Preparation 23

(4*S*)-4-Benzyl-3-[(2*E*)-3-(4-chlorophenyl)prop-2-enoyl]-1,3-oxazolidin-2-one



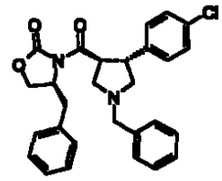
A solution of oxalyl chloride (10.82mL, 124mmol) in dichloromethane (50mL) was added dropwise to a cooled solution of (2*E*)-3-(4-chlorophenyl)acrylic acid (11.33g, 62.0mmol) in dichloromethane (110mL) and *N*, *N*-dimethylformamide (0.4µL, 0.01mmol). After stirring the reaction mixture for 24 hours, the solution was added dropwise to a cooled solution of (4*S*)-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-one (9.49g, 53.6mmol), triethylamine (39.2mL, 282mmol) and lithium chloride (11.95g, 282mmol) in dichloromethane (110mL). The reaction mixture was slowly warmed to room temperature, stirred for 2 hours and then water (50mL) was added. The mixture was diluted with dichloromethane (100mL) and 5% citric acid solution (2 x 150mL) was added. The phases were separated and the organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel using dichloromethane as eluent afforded the desired product as a white solid, 14.6g (74%).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.86 (dd, 1H), 3.37 (dd, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 7.21-7.41 (m, 7H), 7.57 (d, 2H), 7.87 (2xd, 2H)

LRMS (APCI) 342 [MH^+]

Preparation 24

(4*S*)-4-Benzyl-3-[[(3*S*,4*R*)-1-benzyl-4-(4-chlorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-1,3-oxazolidin-2-one



To a cooled solution of (4*S*)-4-benzyl-3-[(2*E*)-3-(4-chlorophenyl)prop-2-enoyl]-1,3-oxazolidin-2-one, from preparation 23 (5g, 14.62mmol) and *N*-benzyl-1-methoxy-*N*-[(trimethylsilyl)methyl]methanamine (5.24mL, 20.47mmol) in dichloromethane (50mL) was added trifluoroacetic acid (60µL, 0.73mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 20 minutes and then warmed to room temperature and stirred for 24 hours. Sodium hydrogen carbonate solution (80mL) was added and the reaction mixture was stirred for 10 minutes. The phases were separated and the organic phase was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed *in vacuo* to give a yellow oil. Purification by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:pentane (10:50-

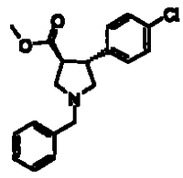
50:50) as eluent afforded the desired product (which is the second-eluting diastereomer) as a white crystalline solid, 733mg (11%).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.63-2.82 (m, 3H), 3.09-3.25 (m, 3H), 3.67 (dd, 2H), 3.98-4.28 (m, 4H), 4.65 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.17-7.39 (m, 12H)

LRMS (APCI) 475 [MH^+]

Preparation 25

Methyl (3*S*,4*R*)-1-benzyl-4-(4-chlorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylate



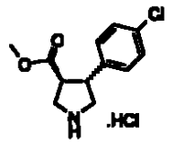
To a stirred solution of (4*S*)-4-benzyl-3-[[(3*S*,4*R*)-1-benzyl-4-(4-chlorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-1,3-oxazolidin-2-one, from preparation 24 (2.51g, 5.28mmol) and dimethyl carbonate (2.22mL, 26.4mmol) in dichloromethane (40mL) was added sodium methoxide (1.42g, 26.4mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 24 hours and diluted with dichloromethane (50mL). The phases were separated and the organic phase was washed with water (2 x 40mL), dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:pentane (5:95-20:80) as eluent to afford the desired product as a colourless oil, 1.61g (79%).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.67-3.17 (m, 5H), 3.65 (s, 3H), 3.53-3.75 (m, 3H), 7.20-7.40 (m, 9H)

LRMS (APCI) 330 [MH^+]

Preparation 26

Methyl (3*S*,4*R*)-4-(4-chlorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylate hydrochloride



To a solution of methyl (3*S*,4*R*)-1-benzyl-4-(4-chlorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylate, from preparation 25 (0.93g, 2.8mmol) in dichloromethane (9mL) cooled with an ice-bath was added 1-chloroethyl chloroformate (0.46mL). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 48 hours. The reaction mixture was then cooled to 0 °C and triethylamine (0.43 mL, 3.1 mmol) was added followed by additional 1-chloroethylchloroformate (0.31 mL, 2.8 mmol). The ice-bath was removed and the

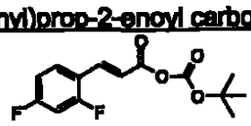
reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours before being diluted with dichloromethane, washed with water (20 mL), 5% aqueous citric acid (20 mL) and then dried over magnesium sulfate and filtered. The solvent was removed *in vacuo* and the residual oil was refluxed in methanol (20 mL) for 1 hour. The solvent was then removed *in vacuo* and the residue was triturated with diethyl ether and filtered to give the desired product as a white solid, 0.874g.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 3.64 (s, 3H), 3.31-3.83 (m, 6H), 7.36 (s, 4H)

LRMS (APCI) 240 [MH^+]

Preparation 27

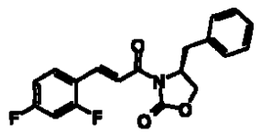
tert-Butyl (2*E*)-3-(2,4-difluorophenyl)prop-2-enoyl carbonate



To a stirred solution of (2*E*)-3-(2,4-difluorophenyl)acrylic acid (42.0g, 230mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (400mL) was added triethylamine (37.5mL, 270mmol) and the reaction mixture was cooled to –70 °C. Trimethyl acetyl chloride (30mL, 250mmol) was added dropwise over 20 minutes and the solution was allowed to warm to room temperature over 1 hour. Thin layer chromatography analysis indicated that the desired product had formed and this was used directly in the following step.

Preparation 28

(4*S*)-4-Benzyl-3-[(2*E*)-3-(2,4-difluorophenyl)prop-2-enoyl]-1,3-oxazolidin-2-one



n-Butyllithium (2. 5M in hexanes) (100mL, 250mmol) was added dropwise to a stirred solution of (*S*)-(-)-4-benzyl-2-oxazolidinone (43.55g, 250mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (350mL) at 0 °C. The resulting solution was cooled to –78 °C for 30 minutes and added dropwise to a stirring solution of *tert*-butyl (2*E*)-3-(2,4-difluorophenyl)prop-2-enoyl carbonate, from preparation 27 *via* cannula at –78 °C. The resulting suspension was allowed to warm to 0 °C and saturated ammonium chloride solution (75mL) was added, followed by water (50mL). The phases were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 300mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give a slurry. Cyclohexane (178.5mL) and *tert*-butyl methyl ether (128mL) were added to the slurry and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. The resulting white

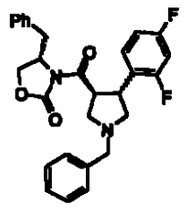
142

solid was collected *via* filtration and dried in a vacuum oven at 40 °C to give the desired product, 45.48g (61%).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) □2.82 (dd, 1H), 3.34 (dd, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.20-7.33 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.96 (m, 3H).

Preparation 29

(4*S*)-4-Benzyl-3-[[(3*S*,4*R*)-1-benzyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-1,3-oxazolidin-2-one

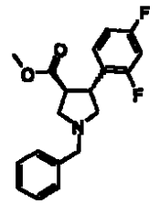


To a stirred solution of (4*S*)-4-benzyl-3-[(2*E*)-3-(2,4-difluorophenyl)prop-2-enoyl]-1,3-oxazolidin-2-one, from preparation 28 (46.83g, 140mmol) in dichloromethane (300mL) was added *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine (50.2mL, 210mmol) at room temperature. The solution was cooled to –12 °C and a solution of trifluoroacetic acid (1.05mL) in dichloromethane (10mL) was added dropwise. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 24 hours and saturated sodium hydrogen carbonate solution (180mL) was added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (180mL). The organic extracts were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the crude residue. Purification of the residue by column chromatography using toluene:methyl *tert*-butyl ether (12:1) followed by dichloromethane: methyl *tert*-butyl ether (19:1) as the eluent afforded the title compound (which is the second eluting diastereomer), 63.0 g (49%).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) □2.75 (m, 3H), 3.12 (t, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.70 (q, 2H) 4.13 (m, 2H), 4.27 (q, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.84 (t, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.24-7.41 (m, 8H).

Preparation 30

Methyl (3*S*,4*R*)-1-benzyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylate



143

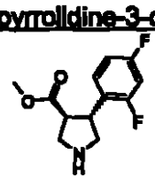
Samarium triflate (6.32g, 10mmol) was added to a stirred solution of (4*R*)-4-benzyl-3-{[(3*S*,4*R*)-1-benzyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl}-1,3-oxazolidin-2-one, from preparation 29 (63g, 130mmol) in methanol (350mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 24 hours and the solvent was removed *in vacuo*. Dichloromethane (290mL) was added followed by saturated sodium hydrogen carbonate solution (140mL) and the mixture stirred for 15 minutes. The resulting precipitate was filtered and washed with dichloromethane (250mL) and water (25mL). The phases were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 x 40mL). The organic extracts were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the crude residue. The residue was suspended in warm cyclohexane (300mL) and shaken till formation of a solid occurred. The mixture was allowed to stand at room temperature for 24 hours. The solid was filtered and washed with cold cyclohexane (150mL). The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the desired compound, 38g (87%).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) □2.67 (t, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.93 (t, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.65 (t, 1H), 3.84 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.80 (t, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.29-7.38 (m, 5H).

$[□]^{25}_D$ = -38 (*c* = 0.5, MeOH)

Preparation 31

Methyl (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylate



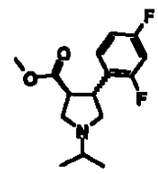
Palladium hydroxide (20% on carbon, 1g) was added to a solution of methyl (3*S*,4*R*)-1-benzyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylate, from preparation 30 (10g, 30mmol) in ethanol (50mL) at room temperature. The reaction mixture was hydrogenated at 50 psi for 24 hours and then filtered through Arbocel® washing with ethanol (50mL). The solvent was removed *in vacuo* to give the desired compound as a colourless oil, 7.19 g (98%).

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) □ 2.80 (s, 1H), 2.91 (t, 1H), 3.08 (q, 1H), 3.31– 3.44 (m, 1H), 3.50 (t, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 6.76 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.20 (m, 1H).

LRMS (EI) 242 [MH^+].

Preparation 32

Methyl (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-isopropylpyrrolidine-3-carboxylate



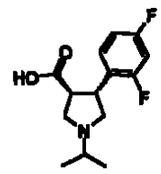
Sodium triacetoxyborohydride (1.32g, 6.22mmol) and acetic acid (235μL, 4.14mmol) were added to a solution of acetone (304μL, 4.14mmol) and methyl (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylate, from preparation 31 (1g, 4.14mmol) in dichloromethane (20mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 2 hours and diluted with dichloromethane (10mL). Aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added (2 x 20mL) followed by brine (20mL). The phases were separated, the organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed *in vacuo* to give the crude residue. Purification of the residue by column chromatography using dichloromethane:methanol (99:1–98:2) as eluent afforded the desired product, 1.01 g (86%).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) □ 1.10-1.13 (m, 6H), 2.48 (m, 1H), 2.72 (t, 1H), 3.00 (q, 1H), 3.05-3.12 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.83 (q, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.82 (t, 1H), 7.37 (q, 1H).

LRMS (APCI) 284 [MH^+].

Preparation 33

(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-isopropylpyrrolidine-3-carboxylic acid



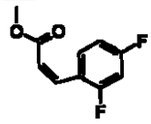
Lithium hydroxide (171mg, 7.14mmol) was added to a solution of methyl (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-isopropylpyrrolidine-3-carboxylate, from preparation 32 (1.01 g, 3.59mmol) in tetrahydrofuran (10mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 3 hours and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in water (20mL) and washed with ethyl acetate (2 x 20mL). The phases were separated and the aqueous phase was acidified with 2M aqueous hydrochloric acid solution (3.59mL) and extracted with ethyl acetate (20mL). The organic extracts were combined, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the desired product as a foam, 686mg (71%).

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) □ 1.42 (m, 6H), 3.31 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 7.03 (t, 2H), 7.55 (m, 1H).

LRMS (EI) 270 [MH^+].

Preparation 34

Methyl (2Z)-3-(2,4-difluorophenyl)acrylate



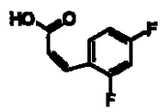
To a solution of 18-crown-6 (30g, 110mmol), bis(2,2,2-trifluororethyl) (methoxycarbonylmethyl)phosphonate (6mL, 28mmol) in tetrahydrofuran at –78 °C was added potassium hexamethyldisilazide (0.5M in toluene) (50mL, 25mmol) followed by 2,4-difluorobenzaldehyde (4g, 28mmol). The reaction mixture was stirred at this temperature for 8 hours and slowly warmed to room temperature over 24 hours. The reaction mixture was then poured into a saturated solution of ammonium chloride (200mL). The phases were separated, the organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the crude residue. Purification of the residue by column chromatography using pentane:ethyl acetate (99:1-98:2) as eluent afforded the desired product as a colourless oil, 5.1 g (91%).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) □3.70 (s, 3H), 6.05 (d, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.69 (q, 1H).

LRMS (APCI) 199 [MH^+]

Preparation 35

(2Z)-3-(2,4-Difluorophenyl)acrylic acid

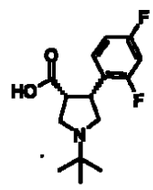


A solution of methyl (2Z)-3-(2,4-difluorophenyl)acrylate, from preparation 34 (1.3g, 6.56mmol) and 1M lithium hydroxide (314mg, 13.1mmol) in tetrahydrofuran (51mL) was stirred at room temperature for 24 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in water (10mL) and ethyl acetate (20mL) was added. The phases were separated and the aqueous phase was acidified to pH 2 using 2M hydrochloric acid solution (3mL). The aqueous phase was extracted with diethyl ether (2 x 30mL). These organic extracts were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the desired product as a white solid, 1.03g (86%).

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): □6.09 (d, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.66 (q, 1H).

Preparation 36

(3*R**,4*R**)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid



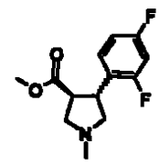
To a stirred solution of (2*Z*)-3-(2,4-difluorophenyl)acrylic acid, from preparation 35 (400 mg, 2.17mmol) and trifluoroacetic acid (17μL, 0.2mmol) in dichloromethane (1mL) was added *N*-(methoxymethyl)-2-methyl-*N*-[(trimethylsilyl)methyl]propan-2-amine, from preparation 23 (882mg, 4.35 mmol) over 30 minutes at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 24 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the white residue formed was triturated with diethyl ether (5mL) and the solid filtered off to give the desired product, 400 mg (65%).

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ1.46 (s, 9H), 3.31 (s, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.89 (t, 1H), 3.97 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.41 (m, 1H).

LCMS (APCI) = 284 [MH^+].

Preparation 37

Methyl (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-methylpyrrolidine-3-carboxylate



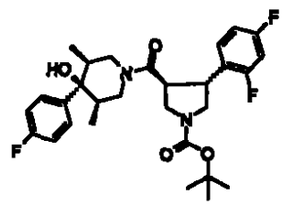
To a solution of methyl (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylate, from preparation 31 (500mg, 2.07mmol) and formaldehyde (155μL, 2.07mmol) in dichloromethane (20mL) was added acetic acid (188μL, 2.07mmol) followed by sodium triacetoxyborohydride (659mg, 3.11mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 2 hours, diluted with dichloromethane (10mL) and partitioned with saturated sodium hydrogen carbonate solution (40mL). The phases were separated and the organic phase was washed with brine (20mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the desired product as a colourless oil, 288mg (54%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.41 (s, 3H), 2.68 (t, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.01 (q, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.82 (t, 1H), 7.37 (m, 1H).

LRMS: m/z APCI$^+$ 256 [MH^+].

Preparation 38

tert-Butyl (3*R*,4*S*)-3-(2,4-difluorophenyl)-4-{[(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-fluorophenyl)-4-hydroxy-3,5-dimethylpiperidin-1-yl]carbonyl}pyrrolidine-1-carboxylate



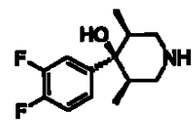
(3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-Fluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol, from preparation 41 (265mg, 1.2mmol), (3*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid, from preparation 53 (0.75mg, 1.4mmol) and triethylamine (0.48mL, 3.6mmol) were added to dichloromethane (25mL). The stirred suspension was cooled under nitrogen and 1-propylphosphonic acid cyclic anhydride (50% in ethyl acetate) (0.67mL, 2mmol) was added dropwise. On completion of addition the resulting homogenous solution was stirred for a further 6 hours at room temperature. The solution was washed with 10% aqueous potassium carbonate solution (3 x 20mL), citric acid 3% (3 x 50mL), then dried over sodium sulfate and filtered. The dichloromethane was then removed *in vacuo* and the crude compound was purified by column chromatography (silica) gradient eluting with ethyl acetate:pentane (10:90) to ethyl acetate:pentane (40:60) to give the desired product as a white solid (529mg).

^{1}H NMR (CD_3OD, 10mg/mL, 400MHz) (Rotamers), 0.21–0.58 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 0.81-1.97 (m, 2H), 2.68(m, 1H), 4.35 (m, 1H), 2.93-3.91 (m, 7H), 4.31 (m, 1H), 6.90-7.29(m, 5H), 7.38-7.85 (m, 2H)

$[\alpha]^{28}_D$ = -82.7 (*c* = 0.3, MeOH)

Preparation 39

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-(3,4-Difluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol



A solution of 3,4-difluorobromobenzene (4.45g, 21mmol) in diethylether (25mL) was cooled to –78 °C under nitrogen. *n*-Butyllithium (2.5M in hexanes) (8.10mL, 20mmol) was added dropwise with stirring, maintaining the temperature below –65 °C. The mixture was stirred at –78 °C for 4 hours. (3*R*,5*S*)-1-Benzyl-3,5-dimethylpiperidin-4-one, from preparation 14 (5.90g, 20mmol) in diethylether (25mL) was then added dropwise, maintaining the temperature below –65 °C. The mixture was stirred at –78 °C for 1 hour then allowed to warm to room temperature. Saturated ammonium chloride solution (40mL) was added and the mixture stirred for 30 minutes. The ether layer was separated, washed with water (3 x 50mL), dried over sodium sulfate, filtered and then evaporated to dryness. The crude product was dissolved in methanol (100mL) and the

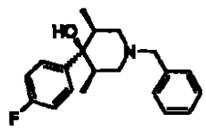
148

solution was hydrogenated at 50psi and 50 °C over 20% palladium on carbon for 18 hours. The mixture was filtered through Celite® and the filtrate was evaporated to dryness. Recrystallisation of the crude product from acetonitrile afforded the desired product as a solid, 1.58g (24%).

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.60 (d, 6H), 2.21 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.05-7.20 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 1H)
LRMS: m/z APCI$^+$242 [MH$^+$]

Preparation 40

(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Benzyl-4-(4-fluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol

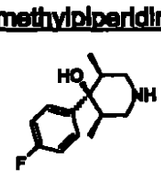


A solution of 4-fluorobromobenzene (4.51g, 0.024 mol) in diethylether (20mL) was cooled to –78 °C under nitrogen. *n*-Butyllithium (8.40mL, 21mmol) (2.5M in hexanes) was added dropwise with stirring, maintaining the temperature below –65 °C. The mixture was stirred at –78 °C for 1 hour then allowed to warm to room temperature. The resultant solution of 4-fluorophenyllithium was then added dropwise to a solution of (3*R*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethylpiperidin-4-one [from preparation 14] (6g, 19mmol) in diethylether (20mL) at –78 °C, maintaining the temperature below –65 °C. The mixture was stirred at –78 °C for 1 hour then allowed to warm to room temperature. Saturated ammonium chloride solution (40mL) was added and the mixture stirred for 30 minutes. The organic phase was separated, washed with water (3 x 50mL), dried over sodium sulfate, filtered and then evaporated to dryness. The crude product was used without further purification.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.51 (d, 6H), 2.18 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.35 (m, 7H)
LRMS (APCI) 314 [MH$^+$]

Preparation 41

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-Fluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol



A solution of (3*R*,4*s*,5*S*)-1-benzyl-4-(4-fluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol, from preparation 40 (5.0g, 16mmol) in methanol (100mL) was hydrogenated at 50psi and 50

149

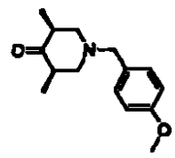
°C over 20% palladium on carbon (1.1g) for 18 hours. The mixture was then filtered through Celite® and the filtrate was evaporated to dryness. Recrystallisation of the crude product from acetonitrile afforded the desired product as a solid, (3.81g)

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.54 (d, 6H), 2.18 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 7.05 (m, 2H), 7.20-7.45 (m, 2H),

LRMS (APCI) 224 [MH^+]

Preparation 42

(3*R*,5*S*)-1-(4-Methoxybenzyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-one



1M Hydrochloric acid solution (69mL) was added to a solution of dimethyl 2,4-dimethyl-3-oxopentanedioate, from preparation 12 (69.6g, 344mmol) and 4-methoxybenzylamine (44.81mL, 344mmol) in methanol (1.8L). Formaldehyde, 37% aqueous solution (56.8mL, 760mmol) was added. The solution was stirred for 72 hours at room temperature then evaporated to dryness. The crude 1-(4-methoxybenzyl)-3,5-dimethyl-4-oxo-piperidine dicarboxylic acid, dimethyl ester (126.2g) was added to 1 M hydrochloric acid solution (1735mL) and the mixture heated under reflux for 24 hours. The reaction mixture was cooled to10 °C and 20 wt% aqueous sodium hydroxide solution (400mL, 2.0mol) added slowly. The mixture was extracted with dichloromethane (4 x 400mL). The combined organic extracts were evaporated to dryness to give the crude product as a light brown oil, ^{1}H NMR of the crude material indicated a 6:1 cis:trans mixture. A portion of the crude diastereomeric mixture (15g) was purified using an automated chromatographic purification system employing a normal phase Redisep® silica cartridge column (330g), solvent flow rate 100 mL/min, with elution of cyclohexane/ethyl acetate 2 – 3% ethyl acetate linear gradient over 35 minutes, 3 – 14% ethyl acetate linear gradient over 10 minutes, completing elution with 14% ethyl acetate. This produced pure cis-isomer as a pale yellow oil which solidified on standing (10.2g, 99%+ by LCMS).

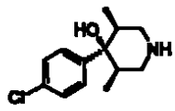
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.91 (d, 6H), 2.02 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.85 (d, 2H), 7.25 (d, 2H)

LRMS (APCI) 248 [MH^+]

Preparation 43

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-Chlorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol

150



A solution of 4-chloroiodobenzene (4.6g, 25mmol) in anhydrous diethyl ether (200mL) was cooled to –78 °C under nitrogen. *n*-Butyllithium (2.5M in hexanes) (15.2mL, 20mmol) was added dropwise maintaining the temperature below –65 °C. The mixture was stirred at –78 °C for 2 hours and allowed to warm to room temperature. The solution of 4-chlorophenyl lithium was then added dropwise to a solution of (3*R*,5*S*)-1-(4-methoxybenzyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-one, from preparation 42 (5.0g, 20mmol) in diethyl ether (25mL) at –78 °C. The mixture was stirred at –78 °C for a further 2 hours and then allowed to warm to room temperature. The mixture was quenched with saturated ammonium chloride (50mL). The organic phase was separated, washed with water (3 x 50mL), dried over sodium sulfate, filtered and then evaporated to dryness to give the crude intermediate. This crude was dissolved in dry dichloromethane (150mL), triethylamine (4.0mL, 29mmol) was added and the solution was cooled to 0 °C under nitrogen. 1-Chloroethylchloroformate (3.21mL, 30mmol) was added dropwise to the stirred solution and on completion of addition the mixture was stirred for a further 3 hours at room temperature.

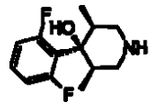
The mixture was then washed with 10% aqueous potassium carbonate solution (3 x 25mL), dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The crude residue was heated under reflux in methanol (150mL) for 3 hours and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane (100mL), solid potassium carbonate (5g) was added and the heterogeneous mixture was stirred for 1 hour. The solid potassium carbonate was filtered off and the filtrate was evaporated to dryness. The crude product was then recrystallised from acetonitrile to give the desired product as fine white needles (3.90g).

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.60 (m, 6H), 2.25 (m, 2H), 3.10 (m, 4H) 7.38 (d, 2H), 7.55 (m, 4H)

LRMS (APCI) 240 [MH^+]

Preparation 44

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-(2,6-Difluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol



tert-Butyllithium (1.7M in pentane) (9.62mL, 16.4mmol) was added dropwise to a stirred solution of 2,6-difluorobromobenzene (3.0g, 15.5mmol) at –78 °C. The solution was

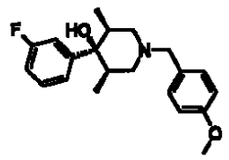
stirred for a further 3 hours at –78 °C. A solution of (3*R*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethylpiperidin-4-one, preparation 14 (2.16g, 12mmol) in diethylether (30mL) was then added dropwise, maintaining the temperature below -65 °C. The mixture was stirred at –78 °C for 1 hour, then allowed to warm to room temperature overnight. Saturated ammonium chloride solution (20mL) was added and the mixture stirred for 30 minutes. The organic phase was washed with water (3 x 50mL) and dried over sodium sulfate. The solvent was removed *in vacuo*, the residue was dissolved in methanol (100mL) and the solution hydrogenated (50psi and 50 °C over 20% palladium on carbon) for 18 hours. The mixture was filtered through Celite® and the filtrate was evaporated to dryness. The crude product was recrystallised from acetonitrile to afford the desired product (1.78g) as fine white needles.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) (Rotamers) δ 0.60 (d, 6H), 2.21 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.05–7.20 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.31–7.50 (m, 1.20H)

LRMS (APCI) 242 [MH^+]

Preparation 45

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-(3-Fluorophenyl)-1-(4-methoxybenzyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol



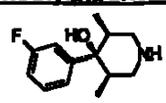
n-BuLi (2.5M in hexanes) (7.2mL, 18mmol) was added dropwise to a stirred solution of 3-fluoroiodobenzene (1.91g, 8.0mmol) in anhydrous diethylether (10mL) at -78 °C. The mixture was stirred at –78 °C for 3 hours and (3*R*,5*S*)-1-(4-methoxybenzyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-one, from preparation 42 (1.85g, 7.5mmol) in diethyl ether (10mL) was then added dropwise keeping the temperature below –60 °C. The mixture was then allowed to warm to room temperature. Saturated ammonium chloride solution (25mL) was added, the mixture stirred for 30 minutes and the organic phase separated. The organic phase was washed with water (3 x 50mL) and dried over sodium sulfate, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. Recrystallisation from ethyl acetate:cyclohexane afforded the desired product (2.88g).

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.51 (d, 6H), 2.18 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 7.12 (m, 3H), 7.35 (m, 5H)

LRMS (APCI) 344 [MH^+]

Preparation 46

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-(3-Fluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol



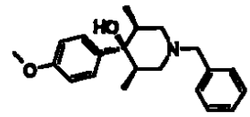
A solution of (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(3-fluorophenyl)-1-(4-methoxybenzyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol, from preparation 45 (2.5g, 7.3mmol) in methanol (25mL) was hydrogenated (50psi and 50 °C over 20% palladium on carbon) for 18 hours. The mixture was filtered through Celite® and the filtrate evaporated to dryness. Recrystallisation of the crude product from acetonitrile afforded the title compound (1.52g).

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.59 (d, 6H), 2.10 (m, 2H), 2.85 (m, 5H), 6.95 (m, 1H), 7.35 (m, 2H)

LRMS (APCI) 224 [MH^+]

Preparation 47

(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol



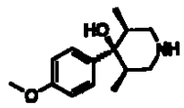
tert-Butyllithium (1.7M in pentane) (33.0mL, 56mmol) was added to anhydrous diethylether (20mL) under nitrogen and cooled to –78 °C. A solution of 4-methoxyiodobenzene (6.89g, 29mmol) in anhydrous diethylether (25mL) was added dropwise to the *tert*-butyllithium solution maintaining the temperature between –78 °C and –60 °C. On completion of addition, the mixture was stirred for a further 30 minutes at –78 °C then allowed to warm to room temperature. The resultant 4-methoxyphenyllithium solution was then added dropwise to a solution of (3*R*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethylpiperidin-4-one, from preparation 14 (4.0g, 18mmol) in anhydrous diethyl ether (70mL) at –78 °C. The mixture was stirred at –78 °C for 2 hours and then allowed to warm to room temperature. Saturated ammonium chloride (20mL) was added dropwise and the mixture stirred for 30 minutes. The organic layer was separated, washed with water (3 x 100mL), dried over sodium sulfate and evaporated to dryness to give the crude product, which was recrystallised from cyclohexane/ ethyl acetate to give the pure product (7.1g)

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.51 (d, 6H), 2.12 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.85 (m, 3H), 7.25 (m, 6H)

LRMS (APCI) 326 [MH^+]

Preparation 48

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-Methoxyphenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol



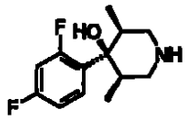
A solution of (3*R*,4*s*,5*S*)-1-benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol (7.1g, 21mmol), from preparation 47 in methanol (100mL) was hydrogenated over palladium on carbon (1.0g) (50psi and 50 °C) for 18 hours. The mixture was filtered through Celite® and the filtrate was evaporated to dryness to give the crude product. Recrystallisation from acetonitrile afforded the desired compound (3.1g) which was used directly without further purification.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.52 (d, 6H), 2.00 (m, 2H), 2.68 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 6.82 (d, 2H), 7.20-7.60 (m, 2H).

LRMS (APCI) 235 [MH^+]

Preparation 49

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol



A solution of 2,4-difluorobromobenzene (4.51g, 22mmol) in diethylether (20mL) was cooled to –78 °C under nitrogen. *n*-Butyllithium (2.5M in hexanes) (8.40mL, 21mmol) was added dropwise with stirring, maintaining the temperature below –65 °C. The mixture was stirred at –78 °C for 4 hours. (3*R*,5*S*)-1-Benzyl-3,5-dimethylpiperidin-4-one, from preparation 14 (6.00g, 19mmol) in diethylether (25mL) was then added dropwise, maintaining the temperature below –65 °C. The mixture was stirred at –78 °C for 1 hour then allowed to warm to room temperature. Saturated ammonium chloride solution (40mL) was added and the mixture stirred for 30 minutes. The ether layer was separated, washed with water (3 x 50mL), dried over sodium sulfate, filtered and then evaporated to dryness. The product was dissolved in methanol (100mL) and the solution hydrogenated (50psi and 50 °C over 20% palladium on carbon) for 18 hours. The mixture was filtered through Celite® and the filtrate was evaporated to dryness.

Recrystallisation of the crude product from acetonitrile afforded the desired product (1.78g) as fine white needles.

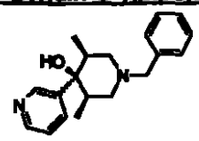
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.60 (d, 6H), 2.21 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.05–7.20 (br, 1.00H), 7.25 (m, 1H), 7.31–7.50 (m, 1.20H)

LRMS (APCI) 242 [MH^+]

154

Preparation 50

(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Benzyl-3,5-dimethyl-4-pyridin-3-ylpiperidin-4-ol



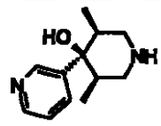
A cooled solution of 3-bromopyridine (2.4mL, 25mmol) in dry diethyl ether (2mL) was added to a solution of *n*-butyllithium (2.5M in hexane) (10mL, 25mmol) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 1 hour. A solution of (3*R*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethylpiperidin-4-one, from preparation 14 (5.42mg, 25mmol) in tetrahydrofuran (2mL) was added at –78 °C and the reaction mixture stirred for 1 hour. The reaction was allowed to warm to –20 °C and saturated ammonium chloride solution (10mL) was added and the resulting mixture was stirred for 24 hours at room temperature. The suspension was filtered and the solid washed with diethyl ether (4 x 50mL). The solid was redissolved in dichloromethane:methanol (90:10) and the solution was washed with brine. The phases were separated, the organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the desired product, 4.35g (61%).

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 0.56 (d, 6H), 2.07-2.43 (br, 4H), 2.79 (br, 2H), 3.63 (br, 2H), 7.25-7.46 (m, 5H), 7.65 (br, 1H), 7.84 (br, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.68 (br, 1H)

LRMS (APCI+) = 297 [MH^+]

Preparation 51

(3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-Dimethyl-4-pyridin-3-ylpiperidin-4-ol



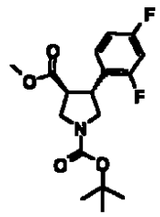
A mixture of (3*R*,4*s*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethyl-4-pyridin-3-ylpiperidin-4-ol from preparation 50 (3.0g, 10.12mmol) and 20wt% palladium hydroxide on carbon (0.45 g) in ethanol (50 mL) was hydrogenated at 40 °C and 40 psi for 14 hours. The reaction mixture was then filtered through Arbocel® and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give the desired product as an off-white foam, 2.05g

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 0.57 (d, 6H), 2.12 (m, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.94 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.51-7.99 (br, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.67 (br, 1H)

LRMS (APCI+) = 207 [MH^+]

Preparation 52

1-*tert*-Butyl 3-methyl (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-1,3-dicarboxylate



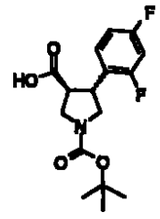
To a solution of methyl (3*S*,4*R*)-1-benzyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylate, from preparation 30 (1.0g, 3.01mmol), 1-methylcyclohexa-1,4-diene (1.25mL, 11.12mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (0.72g, 3.31mmol) in ethanol (10mL) was added palladium hydroxide on carbon (0.1g) at room temperature. The resulting mixture was heated under reflux for 4 hours, cooled to room temperature and filtered through Arbocel®. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the crude residue which was partitioned between ethyl acetate (80mL) and 10% citric acid solution (5mL). The phases were separated and the organic layer was washed with brine (60mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the desired product as a colourless oil, 940mg.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (s, 9H), 3.14-3.25 (m, 1H), 3.25-3.40 (m, 1H), 3.48-3.59 (m, 4H), 3.68-3.89 (m, 3H), 6.71-6.82 (m, 2H), 7.15 (m, 1H)

LRMS (APCI) 242 [MH^+ - BOC +1]

Preparation 53

(3*S*,4*R*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid



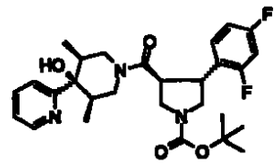
Lithium hydroxide (130mg, 23.5mmol) was added dropwise to a stirred solution of 1-*tert*-butyl 3-methyl (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-1,3-dicarboxylate, from preparation 52 (930mg, 2.72mmol) in tetrahydrofuran (10mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 48 hours, concentrated *in vacuo* and diluted with water (15mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (1 x 25mL). The aqueous layer was acidified with 2M hydrochloric acid solution (2.7mL) and further extracted with ethyl acetate (2 x 40mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated *in vacuo* and azeotroped with dichloromethane to give the desired product, 775mg (87%).

156

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (s, 9H), 3.23-3.46 (m, 2H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.74-3.93 (m, 3H), 6.75-6.87 (m, 2H), 7.20 (m, 1H)
LRMS (APCI) 228 [MH^+ - BOC +1]
LRMS (APCI-) = 326 [M-1]

Preparation 54

tert-Butyl (3*R*,4*S*)-3-(2,4-difluorophenyl)-4-[[(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hydroxy-3,5-dimethyl-4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine-1-carboxylate



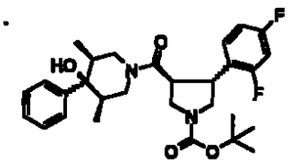
A solution of (3*R*,4s,5*S*)-3,5-dimethyl-4-pyridin-2-ylpiperidin-4-ol, from preparation 74 (835mg, 4mmol), (3*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid, from preparation 53 (1.32g, 4mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (776mg, 4mmol) and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (62mg, 0.4mmol) in tetrahydrofuran (20mL) was stirred at room temperature for 20 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the crude residue was partitioned between water (15mL) and ethyl acetate (15mL). The phases were separated and the organic phase was washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution (15mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the crude residue. Purification of the residue by column chromatography using ethyl acetate:pentane (10:90-40:60) as eluent gave the desired product as a white foam, 380mg (43%).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) (Rotamers) δ 0.27-0.52 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 0.81-1.97 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.93-3.24 (m, 2H), 3.38-4.14 (m, 7H), 4.41 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.87-7.36 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 8.47 (m, 1H).

LRMS (APCI) 516 [MH^+].

Preparation 55

tert-Butyl (3*R*,4*S*)-3-(2,4-difluorophenyl)-4-[[(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hydroxy-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine-1-carboxylate



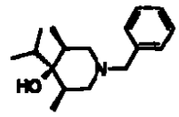
To a solution of (3*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid, from preparation 53 (1000mg, 3mmol), (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol, from preparation 16 (522mg, 2.54mmol) and triethylamine (706µL, 0.73mmol) in ethyl acetate (10mL) was added 1-propylphosphonic acid cyclic anhydride (50% in ethyl acetate) (1.5mL, 2.54mmol) at 0 °C and the resulting solution was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (70mL) and saturated potassium carbonate solution was added (2 x 50mL) followed by 10% citric acid solution (1 x 50mL). The phases were separated and the organic phase was washed with brine (1 x 50mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the crude residue. Purification of the residue by column chromatography using ethyl acetate:pentane (10:90-40:60) as eluent afforded the desired product as a white foam, 560mg (43%).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) (Rotamers) δ 0.41-0.62 (m, 6H), 0.94-1.24 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.65-2.07 (m, 1H), 2.59-3.02 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.40-4.15 (m, 7H), 4.42 (d, 1H), 6.76-6.85 (m, 2H), 7.16-7.41 (m, 6H)

LRMS (APCI) 515 [MH^+].

Preparation 56

(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Benzyl-4-isopropyl-3,5-dimethylpiperidin-4-ol



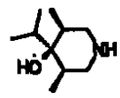
To a solution of (3*R*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethylpiperidin-4-one from preparation 14 (500mg, 2.3mmol) was added isopropyl lithium (0.7M in pentane) (3.6mL, 2.53mmol) The reaction mixture was stirred at –78 °C for 1 hour then slowly warmed to 0 °C and stirred at this temperature for a further 30 minutes. Saturated ammonium chloride solution (6mL) was then added at –10 °C. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (6mL) and water (6mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (6mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed *in vacuo* to give the crude residue. Purification of the residue by column chromatography using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (100:0-99:1-96:4:0.4) as eluent gave the desired product, 244mg (41%).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.82 (d, 6H), 0.99 (d, 6H), 1.88-2.03 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 7.19-7.34 (m, 5H)

LRMS (APCI) 262 [MH^+], 244 [MH^+-H_2O]

Preparation 57

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-Isopropyl-3,5-dimethylpiperidin-4-ol



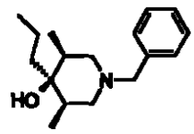
A solution of (3*R*,4*s*,5*S*)-1-benzyl-4-isopropyl-3,5-dimethylpiperidin-4-ol, from preparation 56 (1.42g, 5.44mmol) and palladium hydroxide on carbon (210mg) in ethanol (25mL) was hydrogenated for 40 °C and 40psi for 24 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel® and washed with ethanol (25mL). The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the crude residue which was recrystallised from acetonitrile to afford the desired product as brown needles, 390mg (42%)

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.83 (d, 6H), 0.99 (d, 6H), 1.74 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.64 (m, 4H)

LRMS (APCI) 172 [MH^+].

Preparation 58

(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Benzyl-3,5-dimethyl-4-propylpiperidin-4-ol



To a stirred solution of (3*R*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethylpiperidin-4-one, from preparation 19 (1.0g, 4.6mmol) in tetrahydrofuran (7mL) was added propylmagnesium chloride (2M in diethyl ether) (7.5mL, 15mmol) at –78 °C. The reaction mixture was stirred for 1 hour and saturated ammonium chloride solution (20mL) was added and the mixture was slowly warmed to room temperature. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (40mL) and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (1 x 40mL) and the organic extracts were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the crude residue. Purification of the residue by column chromatography using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (98:2:0-95:5:0.5) as eluent afforded the desired product, 790mg (66%).

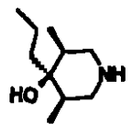
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.80 (d, 6H), 0.90 (t, 3H), 1.20 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 7.19-7.36 (m, 5H).

LRMS (APCI) 262 [MH^+], 244 [MH^+-H_2O].

Preparation 59

(3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-Dimethyl-4-propylpiperidin-4-ol

159



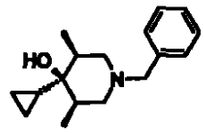
A solution of (3*R*,4*s*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethyl-4-propylpiperidin-4-ol, from preparation 58 (780mg, 3mmol) and palladium hydroxide (20% on carbon, 130mg) in ethanol (10mL) was hydrogenated at 40 °C and 40psi for 24 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel® and washed with ethanol (10mL). The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the desired product, 504mg (98%).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 0.80 (d, 6H), 0.91 (t, 3H), 1.21 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 2.70 (m, 5H)

LRMS (APCI) 172 [MH^+].

Preparation 60

(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Benzyl-4-cyclopropyl-3,5-dimethylpiperidin-4-ol



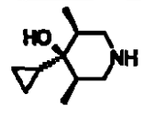
To a stirred solution of (3*R*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethylpiperidin-4-one, from preparation 19 (1.0g, 4.6mmol) in tetrahydrofuran (6mL) was added bromo(cyclopropyl)magnesium (0.5M in tetrahydrofuran) (28mL, 14mmol) at –78 °C. The reaction mixture was stirred for 2 hours and saturated ammonium chloride solution (40mL) was added and the mixture was slowly warmed to room temperature. The reaction mixture was diluted with water (40mL) and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 60mL) and the organic extracts were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the crude residue. Purification of the residue by column chromatography using dichloromethane:methanol (100:0-96:4) as eluent afforded the desired product as a colourless liquid, 780mg (65%).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.35 (m, 4H), 0.52 (m, 1H), 0.90 (d, 6H), 1.95 (m, 4H), 2.56 (d, 2H), 3.50 (s, 2H), 7.20-7.37 (m, 5H)

LRMS (APCI+) = 260 [MH^+], 242 [MH^+-H_2O]

Preparation 61

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-Cyclopropyl-3,5-dimethylpiperidin-4-ol



160

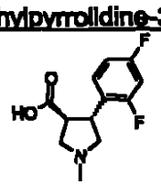
A solution of (3*R*,4s,5*S*)-1-benzyl-4-cyclopropyl-3,5-dimethylpiperidin-4-ol, from preparation 60 (780mg, 3mmol) and palladium hydroxide (20% on carbon) (140mg) in ethanol (10mL) was hydrogenated at 40 °C and 40psi for 24 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel® and washed with ethanol (10mL). The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the desired product, 480mg (94%).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.35 (m, 4H), 0.55 (m, 1H), 0.92 (d, 6H), 1.72 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 2.65 (m, 4H)

LRMS (APCI+) = 170 [MH^+], 152 [MH^+-H_2O]

Preparation 62

(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-methylpyrrolidine-3-carboxylic acid



To a solution of methyl (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-methylpyrrolidine-3-carboxylate, from preparation 37 (800mg, 3.13mmol) in tetrahydrofuran (10mL) was added lithium hydroxide (150mg, 6.27mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 2 hours and the solvent concentrated *in vacuo*. The crude residue was dissolved in water (20mL) and partitioned with ethyl acetate (2 x 20mL). The phases were separated and the aqueous phase was acidified using 2M hydrochloric acid solution (3.13mL). The aqueous phase was evaporated and the residue was azeotroped with toluene (6 x 20mL) to afford an oily residue (1000mg) which was used without further purification in the subsequent step.

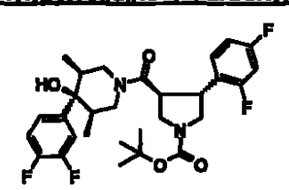
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.05 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.50-3.81 (m, 3H), 3.91 (m, 3H), 7.06 (m, 2H), 7.62 (m, 1H).

LRMS (APCI+): 242 [MH^+]

LRMS (APCI-): 240 (M-1)

Preparation 63

tert-Butyl (3*R*,4*S*)-3-(2,4-difluorophenyl)-4-[[(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(3,4-difluorophenyl)-4-hydroxy-3,5-dimethylpiperidin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine-1-carboxylate



A solution of (3*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-

161

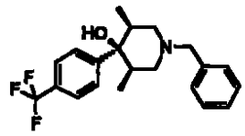
carboxylic acid, from preparation 53 (160mg, 0.49mmol) and (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(3,4-difluorophenyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol, from preparation 39 (100mg, 0.42mmol), 1-propylphosphonic acid cyclic anhydride (50% in ethyl acetate) (244μL, 0.41mmol) and triethylamine (120μL, 0.82mmol) in dichloromethane (2mL) was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (20mL) and saturated potassium carbonate solution (2 x 20mL) was added. The phases were separated and the organic phase was washed with brine (20mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the desired product as a white foam, 257mg (77%).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) (Rotamers) 0.44-0.61 (4 x d, 6H), 1.47 (s, 9H), 2.59 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.51-3.91 (m, 6H), 4.44 (d, 2H), 6.82 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 3H).

LRMS (APCI+): 551 (MH^+)

Preparation 64

(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Benzyl-3,5-dimethyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]piperidin-4-ol



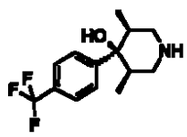
The title compound was prepared in 33% yield from (3*R*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethylpiperidin-4-one, preparation 14 and 4-bromo-trifluoromethylbenzene following a similar procedure to that described in preparation 40, except the compound was additionally purified by column chromatography using pentane:ethyl acetate (4:1) as eluent.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 0.54 (d, 6H), 1.58 (s, 1H), 2.12 (t, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.71 (dd, 2H), 3.55 (s, 2H), 7.27-7.36 (m, 7H), 7.59 (d, 2H).

LRMS (APCI) 364 [MH^+]

Preparation 65

(3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-Dimethyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]piperidin-4-ol



A mixture of (3*R*,4*s*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]piperidin-4-ol, from preparation 64 (527mg, 1.45mmol), 20% palladium on carbon (85mg) and dihydrotoluene (570μL, 5.4mmol) in ethanol (10mL) was heated under reflux for 3 hours.

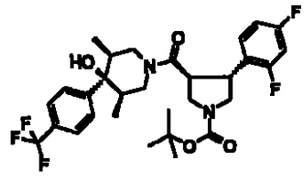
The reaction mixture was filtered through Arbocel® and washed with ethanol (100mL). The solvent was removed *in vacuo* to afford the desired compound as a brown foam, 501mg (87%).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) □0.53 (d, 6H), 1.74 (s, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.91 (dd, 2H), 7.26-7.70 (m, 4H).

LRMS (APCI) 274 [MH^+]

Preparation 66

tert-Butyl (3*R*,4*S*)-3-(2,4-difluorophenyl)-4-{[(3*R*,4*r*,5*S*)-4-hydroxy-3,5-dimethyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]piperidin-1-yl]carbonyl}pyrrolidine-1-carboxylate



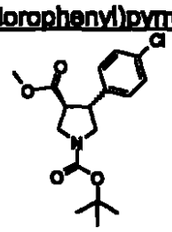
The title compound was prepared in 94% yield from (3*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid, from preparation 53 and (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimethyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]piperidin-4-ol, from preparation 65 following a similar procedure to that described in preparation 38.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) (Rotamers) □0.43-0.60 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 2.63 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.45-3.90 (m, 6H), 4.44 (d, 2H), 6.82 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.16-7.32 (m, 2H), 7.58 (m, 2H).

LRMS (EI) 583 [MH^+]

Preparation 67

1-*tert*-Butyl 3-methyl (3*S*,4*R*)-4-(4-chlorophenyl)pyrrolidine-1,3-dicarboxylate



To a solution of methyl (3*S*,4*R*)-4-(4-chlorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylate hydrochloride, from preparation 28 (870mg, 2.8mmol) and triethylamine (780μL, 5.6mmol) in dichloromethane (5mL) was added di-*tert*-butyl dicarbonate (610mg, 2.8mmol) in dichloromethane (5mL). The reaction mixture was stirred for 20 hours and diluted with ethyl acetate (50mL). The phases were separated and the organic phase was washed with 5% citric acid solution (3 x 20mL) and brine (1 x 20mL). The organic

163

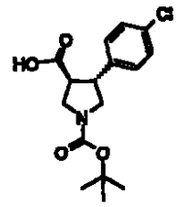
phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the desired product as a colourless oil in quantitative yield.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (s, 9H), 3.07-3.25 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.29 (d, 1H)

LRMS (APCI) 340 [MH^+], 240 [MH^+-BOC+1]

Preparation 68

(3*S*,4*R*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(4-chlorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid



To a solution of 1-*tert*-butyl 3-methyl (3*S*,4*R*)-4-(4-chlorophenyl)pyrrolidine-1,3-dicarboxylate, from preparation 67 (0.98g, 2.88mmol) in tetrahydrofuran (8mL) was added lithium hydroxide (0.21g, 8.64mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 24 hours and the solvent was removed *in vacuo*. The crude residue was dissolved in water (8mL) and 1M hydrochloric acid solution (8.65mL) was added. The suspension was extracted with dichloromethane (2 x 40mL) and the organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to afforded the desired product as a white solid, 705mg (75%).

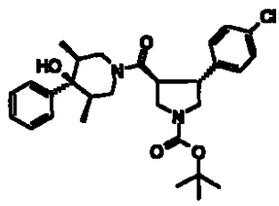
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (s, 9H), 3.17 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.29 (d, 2H)

LRMS (APCI) 226 [MH^+-BOC+1]

LRMS (APCI-) = 324 [M-1]

Preparation 69

tert-Butyl (3*R*,4*S*)-3-(4-chlorophenyl)-4-[(3*R*,4*r*,5*S*)-4-hydroxy-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-1-yl]carbonyl}pyrrolidine-1-carboxylate



To a solution of (3*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(4-chlorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid, from preparation 68 (250mg, 0.76mmol), (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol, from preparation 16 (190mg, 0.91mmol) and triethylamine (320μL,

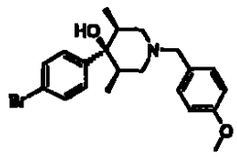
2.28mmol) in ethyl acetate (5mL) was added 1-propylphosphonic acid cyclic anhydride (50% in ethyl acetate) (540µL, 1.10mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 24 hours, 1M hydrochloric acid solution (20mL) was added and the solution was stirred 10 minutes. The phases were separated, the organic phase was diluted with ethyl acetate (3mL) and 1M sodium hydroxide solution (6mL) was added. The organic phase was separated, dried over magnesium sulfate, filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography using pentane:ethyl acetate (90:10-50:50) as eluent to afford the desired product as a white foam, 370mg (95%).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) (Rotamers) δ 0.32-0.59 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 0.64-2.05 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.79-3.15 (2xq, 1H), 3.30-4.01 (m, 7H), 4.42 (m, 1H), 7.16-7.40 (m, 9H)

LRMS (APCI) 513 [MH^+], 457 [MH^+ - t-Bu +1], 413 [MH^+ - BOC +1]

Preparation 70

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-Bromophenyl)-1-(4-methoxybenzyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol



n-BuLi (2.5M in hexanes) (7.89mL, 195mmol) was added dropwise to a solution of 1,4-dibromobenzene (4.9g, 20mmol) in diethyl ether (150mL) at -78 °C. The mixture was stirred for 3 hours and allowed to warm to room temperature. 1 -(4-Methoxy-benzyl)-trans-3,5-dimethyl-piperidin-4-one (5.0g, 20mmol) in diethyl ether (25mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for a further 2 hours. The mixture was quenched with saturated ammonium chloride (50mL) and the phases separated. The organic phase was washed with water (3 x 50mL), dried over sodium sulfate, filtered and the solvent was removed *in vacuo* to give the crude (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-bromophenyl)-1-(4-methoxybenzyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol (7.9g), which was used directly without further purification.

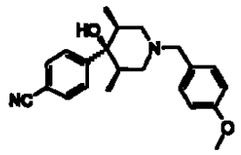
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.51 (d, 6H), 2.18 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 7.12 (m, 3H), 7.35 (m, 5H)

LRMS (APCI) = 404 [MH^+]

Preparation 71

165

4-[(3*R*,4*s*,5*S*)-4-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-yl]benzonitrile



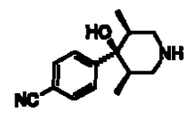
A solution of (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-bromophenyl)-1-(4-methoxybenzyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol, from preparation 70 (3.50g, 8mmol), potassium cyanide (1.05g, 16mmol), tris(triphenylphosphonio)palladate(1-) (0.462g, 0.4mmol) and copper iodide (1.52g, 8mmol) in acetonitrile (30mL) was heated under reflux for 1 hour. The mixture was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (30mL) and filtered through Celite®. The filtrate was washed with water, brine, dried over sodium sulfate and filtered. Concentration *in vacuo* gave the crude residue which was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:hexane (3:97-15:85) as eluent to afford the title compound as a yellow solid (2.51g).

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.51 (d, 6H), 2.25 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 7.12 (m, 4H), 7.52 (d, 2H), 8.10 (m, 2H).

LRMS (APCI) 351 [MH^+]

Preparation 72

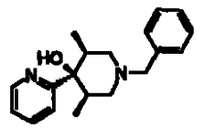
4-[(3*R*,4*s*,5*S*)-4-hydroxy-3,5-dimethylpiperidin-4-yl]benzonitrile



To a solution of (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-isocyanophenyl)-1-(4-methoxybenzyl)-3,5-dimethylpiperidin-4-ol, from preparation 71 (2.50g, 7.1mmol) in dichloromethane (50mL) was added triethylamine (2.0mL, 14mmol) at –15°C. 1-Chloroethylchloroformate (1.50mL, 14mmol) was added dropwise to the stirred solution, maintaining the temperature at -15 °C and the mixture was stirred for 30 minutes. The solvent was removed *in vacuo* to give a crude residue which was refluxed in methanol (150mL) for 3 hours. After cooling the reaction mixture to room temperature, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in dichloromethane (100mL). Potassium carbonate (5g) was added and the mixture was stirred for 1 hour, then filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The crude residue was recrystallised from acetonitrile to afford the pure compound as fine white needles (1.23g).

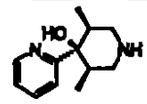
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.60 (d, 6H), 2.25 (m, 2H), 3.1 (m, 4H), 7.62 (d, 2H), 8.15 (d, 2H)
LRMS (APCI) = 232 [MH^+]

Preparation 73
(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Benzyl-3,5-dimethyl-4-pyridin-2-ylpiperidin-4-ol



A solution of 2-bromopyridine (4.10ml, 0.024mol) in diethylether (50mL) was cooled to –78 °C under nitrogen. n-BuLi (2.5M/hexanes) (10.10mL, 25.3mmol) was added dropwise with stirring, maintaining the temperature below –65 °C. The mixture was stirred at –78 °C for 3 hours. A solution of (3*R*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethylpiperidinone from preparation 14 (6.10g, 28.0mmol) in diethylether (50mL) was then added dropwise maintaining the temperature below -65°C. The mixture was stirred at –78 °C for 1 hour and then allowed to warm to room temperature. Saturated ammonium chloride solution (40ml) was added and the mixture stirred for 30 minutes. The ether layer was separated, washed with water (3x50ml), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel to give the desired product as an orange oil 7.31g
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 0.43 (d, 6H), 2.09-2.30 (m, 4H), 2.71 (d, 2H), 3.59 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.22-7.42 (m, 6H), 7.71 (t, 1H), 8.48 (d, 1H)
LRMS (APCI+) = 297 [MH^+]

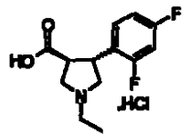
Preparation 74
(3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-Dimethyl-4-pyridin-2-ylpiperidin-4-ol



A mixture of (3*R*,4*s*,5*S*)-1-benzyl-3,5-dimethyl-4-pyridin-2-ylpiperidin-4-ol, from preparation 73 (3.0g, 10.12mmol) and palladium hydroxide (20% on carbon) (0.45g) in ethanol (50mL) was hydrogenated at 40 °C and 40psi for 14 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and stirred under 40psi for 5 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel® and the filtrate concentrated *in vacuo* to give the crude residue. Purification by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (97.5:2.5:0.25-90:10:1) as eluent afforded the desired product, 2.05g (99%).

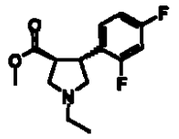
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.43 (d, 6H), 2.00 (m, 2H), 2.84 (m, 4H), 5.50 (br, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 8.49 (d, 1H)
LRMS (ESI+) = 207 [MH^+], 413 [$2MH^+$]

Preparation 75
(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorophenyl)-1-ethylpyrrolidine-3-carboxylic acid hydrochloride



Concentrated aqueous hydrochloric acid (10ml) was added to methyl (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-ethylpyrrolidine-3-carboxylate from Preparation 76 (500mg, 1.85mmol) and the resulting solution was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was then evaporated to dryness *in vacuo* and the resultant residue was azeotroped with toluene (2 x 50ml). This gave the title compound as an off-white foam, 500mg.
^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD): □□ 1.10 (t, 3H), 2.51-2.62 (m, 2H), 2.69 (t, 1H), 2.86 (t, 1H), 3.05 (t, 1H), 3.10-3.13 (m, 2H), 3.92 (q, 1H), 6.80-6.86 (m, 2H), 7.45 (q, 1H).
LRMS (APCI) = 256 [MH^+]

Preparation 76
Methyl (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-1-ethylpyrrolidine-3-carboxylate



A mixture of methyl (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-3-carboxylate from Preparation 31 (500mg, 2.07mmol), ethyl tosylate (519mg, 2.59mmol) and potassium carbonate (573mg, 4.15mmol) were heated in acetonitrile at 70°C for 16 hours under nitrogen. The reaction mixture was then cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane (30ml) and partitioned with saturated aqueous sodium bicarbonate (30ml). The organic layer was then washed with brine (20ml), dried over magnesium sulfate, filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The above procedure was performed in duplicate. The crude products from the two reactions were then combined and purified by column chromatography on silica eluting with dichloromethane:methanol (99:1) to give the title compound as a pale yellow oil, 968mg.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): □□ 1.14 (t, 3H), 2.55-2.62 (m, 1H), 2.63-2.68 (m, 1H), 2.70-2.73 (m, 1H), 2.95- 3.05 (m, 2H), 3.11 (t, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.89 (q, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.83 (t, 1H), 7.37 (q, 1H).
LRMS (EI) = 270 [MH^+]

According to a preferred embodiment compounds and intermediate compounds according to the present invention and especially the compounds and intermediates exemplified hereinbefore are made available in pure isolated form. As defined herein pure isolated form means that such compounds and / or intermediates are substantially free of compounds having alternative stereo-specific features. As defined herein substantially free means at least 90%, preferably at least 92%, more preferably at least 95%, more preferably still at least 98%, and especially at least 99% of the compound is present in the desired stereo-specific form.

DATA

Compounds according to the present invention, including the compounds of Examples 12, 20, 16, 48, 1, 5, 6, 22, 13, 9, 10, 50, 14, 17, 19, 53, 40, 15, 52, 51, 8, 33, 31, 34, 35, 36, 42, 44 and 47, have been tested and found to demonstrate functional potencies of less than about 150nM at the MC4 receptor when tested using the assay method described in Protocol E.

The MCR1, MCR3, MCR4 and MCR5 EC_{50} data for compounds of the invention generated using the assay methods described in Protocols A, B, C and D as well as their relative selectivity for MCR4 versus MCR3, MCR1 and MCR5 is illustrated in Table 5.

Table 5

Ex no.	MCR4 EC_{50} (nM)	MCR3 EC_{50} (nM)	MCR1 EC_{50} (nM)	MCR5 EC_{50} (nM)	Selectivity MCR3 / MCR4	Selectivity MCR1 / MCR4	Selectivity MCR5 / MCR4
1	25	1389	8100	6710	56	324	268
2	68	8380	-	-	123	-	-
3	44	2620	-	-	60	-	-
4	45	-	-	-	-	-	-

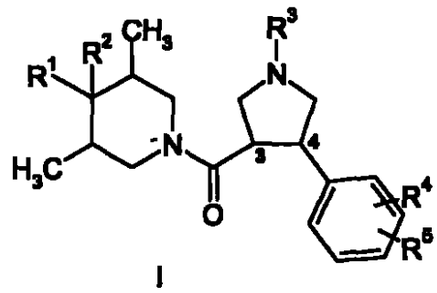
The MCR1, MCR3, MCR4 and MCR5 EC_{50} data for compounds of the invention generated using the assay methods described in Protocols A, B, D and E as well as their relative selectivity for MCR4 versus MCR3, MCR1 and MCR5 is illustrated in Table 6.

Table 6

Ex no.	MCR4 EC_{50} (nM)	MCR1 EC_{50} (nM)	MCR5 EC_{50} (nM)	Selectivity MCR1/MCR4	Selectivity MCR5/MCR4
1	9.6	1197	2738	125	285
6	19	541	1586	28	83
22	23	-	17754	-	772
13	27	8403	16861	311	624
31	3.6	10687	956	2969	266
34	4	-	-	-	-
12	75	667	20000	9	267
35	1.5	1270	20000	847	13,333
15	6.3	-	3505	-	556
16	54	-	-	-	-
5	9.6	1197	2738	125	285

Claims

1. A compound of the general formula (I)



I

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, isomer or prodrug thereof

wherein R^1 is selected from: -(C_1–C_8)alkyl, -(C_2–C_8)alkenyl, -(C_2–C_8)alkynyl, -(C_3-C_8)cycloalkyl, -(C_5-C_8)cycloalkenyl, -(C_1-C_2)alkyl(C_3-C_8)cycloalkyl, aryl, -(C_1-C_2)alkylaryl, heterocyclic, or -(C_1-C_2)alkylheterocyclic groups

wherein each of the foregoing R^1 groups is optionally substituted by one or more groups selected from: -(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_m$(C_3-C_8)cycloalkyl, halogen, -$(CH_2)_mOR^6$, -CN, -C(O)OR^6, -$(CH_2)_mNR^7SO_2R^6$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 or OCH_2CF_3 wherein m = 0, 1 or 2;

R^2 is H, OH or OCH_3;

R^3 is selected from: H, -(C_1–C_8)alkyl, -(C_2–C_8)alkenyl, -(C_2–C_8)alkynyl, -(C_3-C_8)cycloalkyl, -(C_5-C_8)cycloalkenyl, -(C_1-C_2)alkyl(C_3-C_8)cycloalkyl, aryl, -(C_1-C_2)alkylaryl, heterocyclic, or -(C_1-C_2)alkylheterocyclic groups

wherein each of latter ten R^3 groups is optionally substituted by one or more groups selected from: -OH, -(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_n$(C_3-C_6)cycloalkyl, halogen, -CN, -$(CH_2)_nOR^6$ or -$(CH_2)_nNR^7R^6$ wherein n = 0, 1 or 2;

R^4 is selected from: -H, -(C_1-C_4)alkyl, -(C_2–C_4)alkenyl, -(C_2–C_4)alkynyl, -$(CH_2)_p$(C_3-C_5)cycloalkyl, -$(CH_2)_p$(C_5)cyclo-alkenyl, halogen, -$(CH_2)_pOR^6$, -$(CH_2)_pNR^7R^6$, -CN, -C(O)R^6, -C(O)OR^6, -C(O)NR^7R^6, -$(CH_2)_pNR^7SO_2R^6$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 or OCH_2CF_3 groups wherein p = 0, 1 or 2;

R^5 is selected from: -(C_1-C_4)alkyl, -(C_2-C_4)alkenyl, -(C_2-C_4)alkynyl, -$(CH_2)_p$(C_3-C_8)cycloalkyl, -$(CH_2)_p$(C_5)cyclo-alkenyl, halogen, -$(CH_2)_pOR^6$, -$(CH_2)_pNR^7R^8$, -CN, -$C(O)R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^7R^8$, -$(CH_2)_pNR^7SO_2R^8$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 or OCH_2CF_3 groups wherein p = 0, 1 or 2;

or R^4 and R^5 can together form a fused 5- to 7-membered saturated or unsaturated ring;

R^6, R^7 and R^8 are each independently selected from H, CH_3 or CH_2CH_3;

and wherein the heterocyclic groups of R^1 and R^3 are independently selected from 4- to 10-membered ring systems containing up to 4 heteroatoms independently selected from O, N or S.

2. A compound according to claim 1 wherein R^1 is selected from: -(C_1–C_8)alkyl, -(C_3–C_8)cycloalkyl, -(C_1-C_2)alkyl(C_3–C_8)cycloalkyl, phenyl, -(C_1-C_2)alkylaryl, heterocyclic, or -(C_1-C_2)alkylheterocyclic groups and wherein R^1 is optionally substituted by one or more groups selected from -(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_mOR^6$, -$(CH_2)_m$(C_3-C_8)cycloalkyl, halogen, OCH_3, OCH_2CH_3, CN, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 or OCH_2CF_3 wherein m = 1 or 2

and wherein when R^1 is a heterocyclic, or a -(C_1-C_2)alkylheterocyclic group said heterocyclic groups are independently selected from mono-cyclic 5- to 6-membered ring systems containing up to 3 heteroatoms independently selected from O, N or S and combinations thereof.

3. A compound according to claim 1 or 2 wherein R^1 is selected from: -(C_1–C_8)alkyl, -(C_3-C_8)cycloalkyl, -(C_1-C_2)alkyl(C_3-C_8)cycloalkyl, phenyl, -(C_1-C_2)alkylaryl, heterocyclic, or -(C_1-C_2)alkylheterocyclic groups

wherein each of the foregoing R^1 groups is optionally substituted by one or more groups selected from: -(C_1-C_4)alkyl, halogen, -$(CH_2)_mOR^6$, CN, CF_3 or OCF_3, wherein m = 1 or 2;

R^2 is OH;

R^3 is selected from: -H, -(C_1–C_8)alkyl, -(C_3-C_8)cycloalkyl, -(C_1-C_2)alkyl(C_3-C_8)cycloalkyl, aryl, -(C_1-C_2)alkylaryl, heterocyclic, or -(C_1-C_2)alkylheterocyclic groups

wherein each of latter seven R^3 groups is optionally substituted by one or more groups selected from: -OH, -(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_n$(C_3-C_8)cycloalkyl, halogen, CN, -$(CH_2)_nOR^6$ or -$(CH_2)_nNR^7R^6$ wherein n = 0, 1 or 2;

R^4 is selected from: -H, -(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_p$(C_3-C_8)cycloalkyl, halogen, -$(CH_2)_pOR^6$, -$(CH_2)_pNR^7R^6$, -CN, -$C(O)R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^7R^6$, -$(CH_2)_pNR^7SO_2R^6$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 or OCH_2CF_3 groups wherein p = 0, 1 or 2;

R^5 is selected from: -(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_p$(C_3-C_8)cycloalkyl, halogen, -$(CH_2)_pOR^6$, $(CH_2)_pNR^7R^6$, CN, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $CONR^7R^6$, $(CH_2)_pNR^7SO_2R^6$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 or OCH_2CF_3 groups wherein p = 0, 1 or 2;

R^6, R^7 and R^6 are each independently selected from H, CH_3 or CH_2CH_3;

wherein the heterocyclic group of R^3 is selected from mono-cyclic 5- to 6-membered ring systems containing up to 2 heteroatoms independently selected from O or N and combinations thereof.

and wherein the heterocyclic group of R^1 is selected from mono-cyclic 5- to 6-membered ring systems containing up to 1 heteroatoms independently selected from O or N.

4. A compound according to any of the preceding claims wherein R^3 is -H, -(C_1–C_8)alkyl, -(C_3-C_8)cycloalkyl, -(C_1-C_2)alkyl(C_3-C_8)cycloalkyl, -(C_1-C_2)alkylaryl or a heterocyclic group and wherein each of the latter five R^3 groups is optionally substituted by one or more groups selected from -OH, -(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_n$(C_3-C_8)cycloalkyl, halogen, -CN or -$(CH_2)_nOR^6$ wherein n = 0 or 1 and wherein R^6 is H, CH_3 or CH_2CH_3

and wherein when R^3 is a heterocyclic group said heterocyclic group is selected from mono-cyclic 5- to 6-membered ring systems containing up to 2 heteroatoms independently selected from O or N and combinations thereof.

123

5. A compound according to any of the preceding claims wherein R^1 is selected from -(C_1–C_8)alkyl, -(C_3-C_8)cycloalkyl, phenyl or heterocyclic groups and wherein each of the foregoing R^1 groups is optionally substituted by one or more groups selected from: -(C_1-C_4)alkyl, halogen, -OR^6 or CN;

R^2 is -OH;

R^3 is selected from -H, -(C_2–C_8)alkyl, -(C_3-C_8)cycloalkyl, -(C_1-C_2)alkyl(C_3-C_8)cycloalkyl or heterocyclic groups and wherein each of latter four R^3 groups is optionally substituted by one or more groups selected from: -OH, -(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_n$(C_3-C_8)cycloalkyl, halogen, -CN, -OR^8 or -$(CH_2)_nNR^7R^8$ wherein n = 0, 1 or 2;

R^4 is selected from: H, F or Cl;

R^5 is selected from: F or Cl;

R^6, R^7 and R^8 are each independently selected from H, CH_3 or CH_2CH_3;

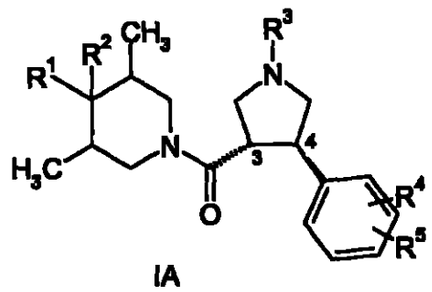
wherein the heterocyclic group of R^3 is selected from mono-cyclic 6-membered ring systems containing up to 2 heteroatoms independently selected from O or N and combinations thereof

and wherein the heterocyclic group of R^1 is selected from mono-cyclic 6-membered ring systems containing up to 1 heteroatoms independently selected from O or N.

6. A compound according to any of the preceding claims wherein the heterocyclic group of R^1, where present, is a monocyclic 6-membered ring system containing 1 N heteroatom.

7. A compound according to any of the preceding claims wherein the heterocyclic groups of R^3, where present, is a monocyclic 6-membered ring system containing up to 2 N heteroatoms.

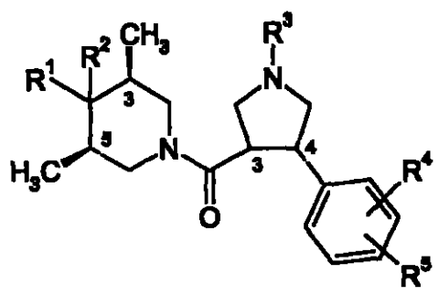
8. A compound according to any of the preceding claims having the general formula (1A)



IA

wherein R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined hereinbefore and wherein the stereochemistry of the groups at the 3 and 4 positions of the pyrrolidine ring are *trans* relative to each other.

9. A compound according to any of the preceding claims having the general formula (1B)

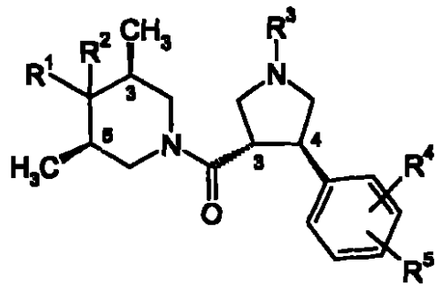


IB

wherein R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined hereinbefore and wherein the stereochemistry of the methyl groups at the 3 and 5 positions of the piperidine ring are *cis* relative to each other.

10. A compound according to any of the preceding claims having the general formula (1B) wherein the stereochemistry of the groups at the 3 and 4 positions of the pyrrolidine ring are *trans* relative to each other.

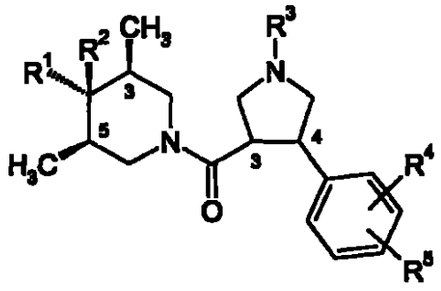
11. A compound according to any of the preceding claims having the general formula (1C)



IC

wherein R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined hereinbefore and wherein the stereochemistry of the groups at the 3 and 4 positions of the pyrrolidine ring are *trans* relative to each other and wherein the stereochemistry of the methyl groups at the 3 and 5 positions of the piperidine ring are *cis* relative to each other.

12. A compound according to any of the preceding claims having the general formula (1D)

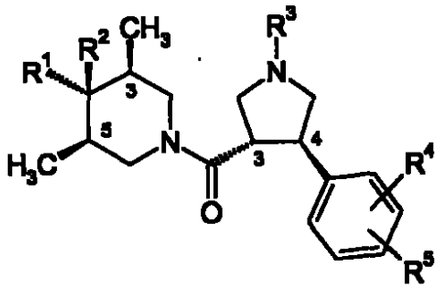


ID

wherein R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined hereinbefore and wherein the stereochemistry of the methyl groups at the 3 and 5 positions of the piperidine ring are *cis* relative to each other and wherein the R^1 group at the 4 position is *trans* to the methyl groups at the 3 and 5 positions of the piperidine ring and the R^2 group is *cis* to the methyl groups.

13. A compound according to any of the preceding claims having the general formula (1D) wherein the stereochemistry of the groups at the 3 and 4 positions of the pyrrolidine ring are *trans* relative to each other.

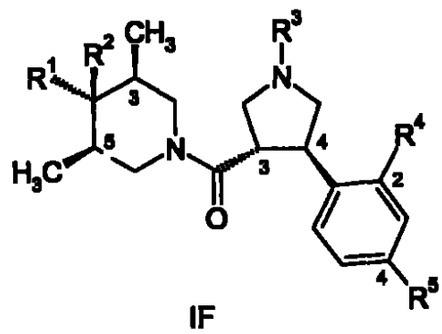
14. A compound according to any of the preceding claims having the general formula (1E)



IE

wherein R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined hereinbefore and wherein the stereochemistry of the groups at the 3 and 4 positions of the pyrrolidine ring are *trans* relative to each other and wherein the stereochemistry of the methyl groups at the 3 and 5 positions of the piperidine ring are *cis* relative to each other and wherein the R^1 group at the 4 position is *trans* to the methyl groups at the 3 and 5 positions of the piperidine ring and the R^2 group is *cis* to the methyl groups.

15. A compound according to any of the preceding claims having the general formula (1F)



IF

wherein R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined hereinbefore and wherein the stereochemistry of the groups at the 3 and 4 positions of the pyrrolidine ring are *trans* relative to each other and wherein the stereochemistry of the methyl groups at the 3 and 5 positions of the piperidine ring are *cis* relative to each other and wherein the R^1 group at the 4 position is *trans* to the methyl groups at the 3 and 5 positions of the piperidine ring and the R^2 group is *cis* to the methyl groups and wherein R^4 and R^5 are at the 2 and 4 positions of the phenyl ring.

16. A compound according to any of the preceding claims wherein R^1 is selected from -(C_1–C_4)alkyl, -(C_3–C_6)cycloalkyl, phenyl or pyridyl wherein R^1 is optionally substituted by one or more groups selected from CH_3, CH_2CH_3, halogen, OCH_3, OCH_2CH_3, CN, CF_3 or OCF_3.

17. A compound according to any of the preceding claims wherein R^1 is selected from *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, methoxymethyl, cyclopropyl, cyclohexyl, phenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 2,6-difluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 3,4-difluorophenyl, pyridin-2-yl or pyridin-3-yl groups.

18. A compound according to any of the preceding claims wherein R^1 is selected from pyridin-2-yl, phenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 2,6-difluorophenyl, 2,4-difluorophenyl or 3,4-difluorophenyl groups.

19. A compound according to any of the preceding claims wherein R^3 is -H, -(C_2–C_6)alkyl, -(C_3–C_6)cycloalkyl, -(C_1–C_2)alkyl(C_3–C_6)cycloalkyl or heterocyclic wherein each of the latter four R^3 groups is optionally substituted by one or more groups selected from -OH, -(C_1–C_4)alkyl or -OR^6 wherein R^6 is -H, CH_3 or CH_2CH_3 and wherein when R^3 is a heterocyclic group said heterocyclic group is a monocyclic 6-membered ring system containing up to 2 N heteroatoms.

20. A compound according to any of the preceding claims wherein R^3 is selected from: hydrogen, ethyl, *i*-propyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *t*-butyl, *i*-butyl, 2-methoxyethyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopentylmethyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridazin-3-yl, pyrazinyl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl or tetrahydropyran-4-yl groups.

21. A compound according to any of the preceding claims wherein R^4 is selected from H, F or Cl and R^5 is selected from F or Cl.

22. A compound according to any of the preceding claims wherein the phenyl group having R^4 and R^5 substituents is: a 2,4-substituted phenyl group wherein the R^4 and R^5 groups are each independently selected from F or Cl; or, a 4-mono-substituted phenyl group wherein R^4 is H and R^5 is F or Cl.

23. A compound according to any of the preceding claims wherein the phenyl group having R^4 and R^5 substituents is selected from 4-chlorophenyl or 2,4-difluorophenyl groups.

24. A compound according to any of claims 16 to 23 having the general formula (IF).

25. A compound according to any of the preceding claims of general formula (IC) wherein:

R^1 is a phenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2,6-difluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 3,4-difluorophenyl or pyridin-2-yl group;

R^2 is OH;

R^3 is H;

R^4 is selected from: H or F and R^5 is selected from: F or Cl.

26. A compound according to claim 25 selected from the compounds of examples 12, 16, 24 and 48 or pharmaceutically acceptable salts, solvates or hydrates thereof.

27. A compound according to any of claims 1 to 24 claims of general formula (IC) wherein:

R^1 is a phenyl or pyridin-2-yl group;

R^2 is OH;

R^3 is a heterocyclic group selected from: pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridazin-3-yl, pyrazinyl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-2-yl or tetrahydropyran-4-yl groups;

R^4 and R^5 are both F.

28. A compound according to claim 27 selected from the compounds of examples numbers 31, 34, 35, 42 and 47 and pharmaceutically acceptable salts, solvates or hydrates thereof.

29. A compound according to any of claims 1 to 24 claims of general formula (IC) wherein

R^1 is phenyl, 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 3-fluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 3,4-difluorophenyl, pyridin-2-yl;

R^2 is OH;

R^3 is t-Bu, i-Pr, Et;

R^4 and R^5 are F.

30. A compound according to claim 29 selected from the compounds of examples 1, 5, 6, 8, 9, 10, 13, 15, 22, 40, 50, 51, 52 and 53 and pharmaceutically acceptable salts, solvates or hydrates thereof.

31. A compound according to any of the preceding claims selected from: the compounds of examples numbers 1, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 22, 24, 31, 34, 35, 40, 42, 47, 48, 50, 51, 52 and 53 and pharmaceutically acceptable salts, solvates or hydrates thereof.

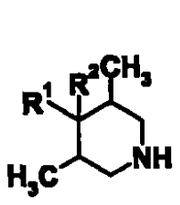
32. A compound according to any of the preceding claims selected from: the compounds of examples numbers 1, 5, 9, 12, 13 and pharmaceutically acceptable salts, solvates or hydrates thereof.

33. A compound according to claim 1 selected from (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl}-3,5-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-ol also known as [1-tert-Butyl-4-(2,4-difluoro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-4-phenyl-piperidin-1-yl)-methanone and pharmaceutically acceptable acid salts, hydrates or solvates thereof.

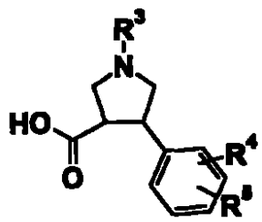
34. A compound according to claims 1 selected from (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-Butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl}-3,5-dimethyl-4-

phenylpiperidin-4-ol hydrochloride and [1-tert-Butyl-4-(2,4-difluoro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-4-phenyl-piperidin-1-yl)-methanone HCl salt.

35. A process for the preparation of a compound of formula I as defined hereinbefore in any of claims 1 to 34 via a coupling reaction of compounds (II) and (III)



II



III

wherein R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined hereinbefore.

36. A pharmaceutical composition including a compound of formula (I), (IA), (B), (IC), (ID), (IE) or (IF) or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or derivative thereof together with one or more pharmaceutically acceptable excipients, diluents or carriers.

37. A pharmaceutical composition according to claim 36 including one or more additional therapeutic agents.

38. A pharmaceutical composition according to claim 36 wherein the additional therapeutic agent is one or more agents selected from: PDE5 inhibitors; NEP inhibitors; selective D3 or D4 agonists or modulators; estrogen receptor modulators and/or estrogen agonists and/or estrogen antagonists; testosterone replacement agents, testosterone or a testosterone implant; estrogen, estrogen and medroxyprogesterone or medroxyprogesterone acetate (MPA), or estrogen and methyl testosterone hormone replacement therapy agent.

39. A pharmaceutical composition according to claim 36 wherein the additional therapeutic agent is a PDE5 inhibitor or a NEP inhibitor.

181

40. A compound of formula (I), (IA), (B), (IC), (ID), (IE) or (IF) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof, or a pharmaceutical composition according to any of claims 37 to 39, for use as a medicament.

41. A compound of formula (I), (IA), (B), (IC), (ID), (IE) or (IF) or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or derivative thereof, or a pharmaceutical composition according to any of claims 37 to 39, for use in the treatment of female sexual dysfunction, male erectile dysfunction, obesity or diabetes.

42. Use of a compound of formula (I), (IA), (B), (IC), (ID), (IE) or (IF) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof, or a pharmaceutical composition according to any of claims 37 to 39, for the manufacture of a medicament for use in the treatment of female sexual dysfunction, male erectile dysfunction, obesity or diabetes.

43. A method of treating female sexual dysfunction, male erectile dysfunction, obesity or diabetes, comprising administering an effective amount of a compound of formula (I), (IA), (B), (IC), (ID), (IE) or (IF) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or derivative thereof, or a pharmaceutical composition according to any of claims 37 to 39.

182

Figure 1 / 10

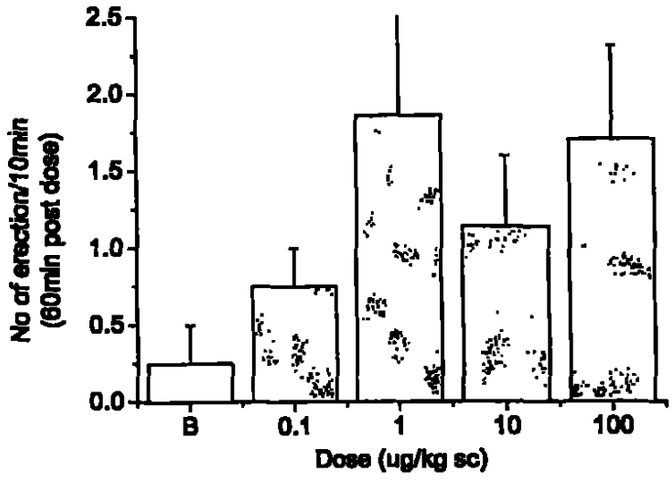


Figure 2 / 10

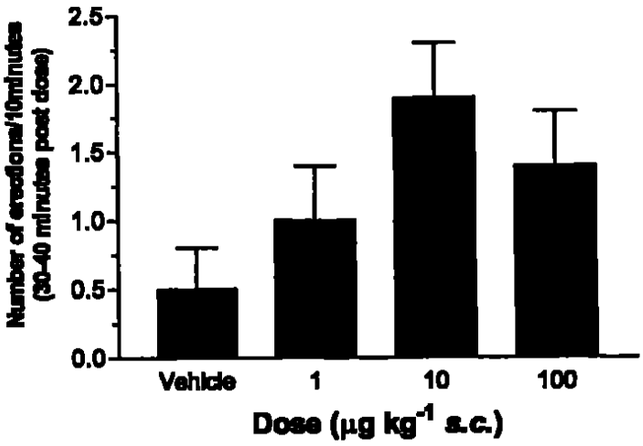

Number of erections/10minutes (30-40 minutes post dose)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Vehicle
1
10
100
Dose (µg kg-1 s.c.)

Figure 3 / 10

ORTEP plot for the crystal structure of the compound of Example 5

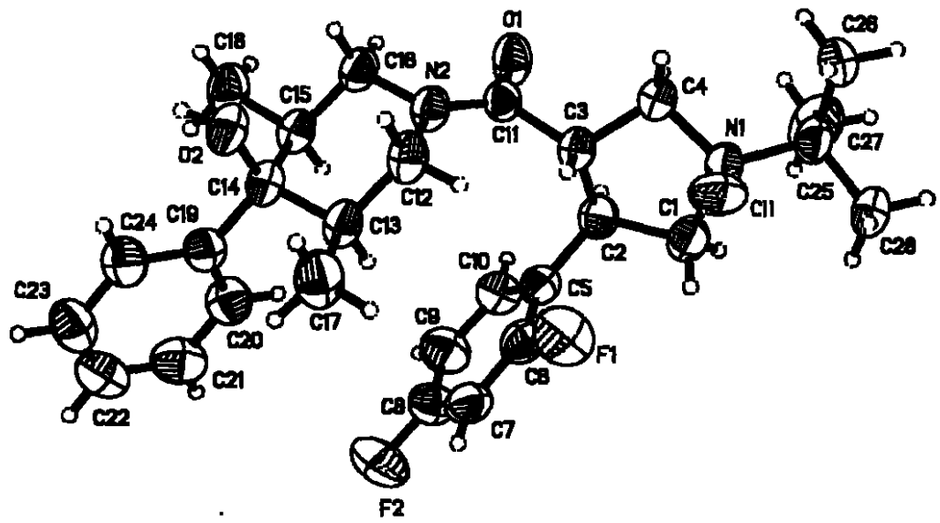


Figure 4 / 10

ORTEP plot for the crystal structure of the compound of Preparation 16

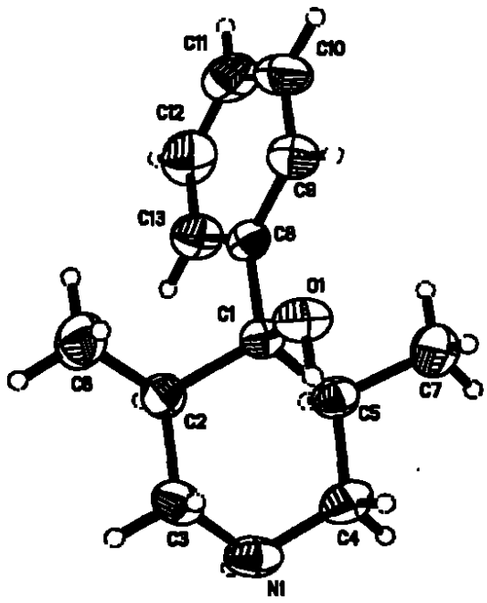


Figure 5 / 10

ORTEP plot for the crystal structure of the compound of Preparation 22b

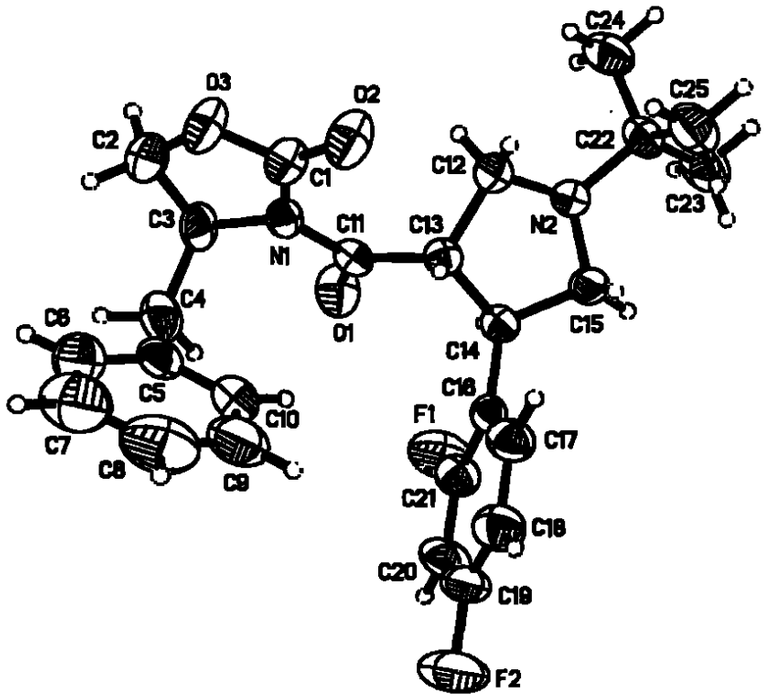
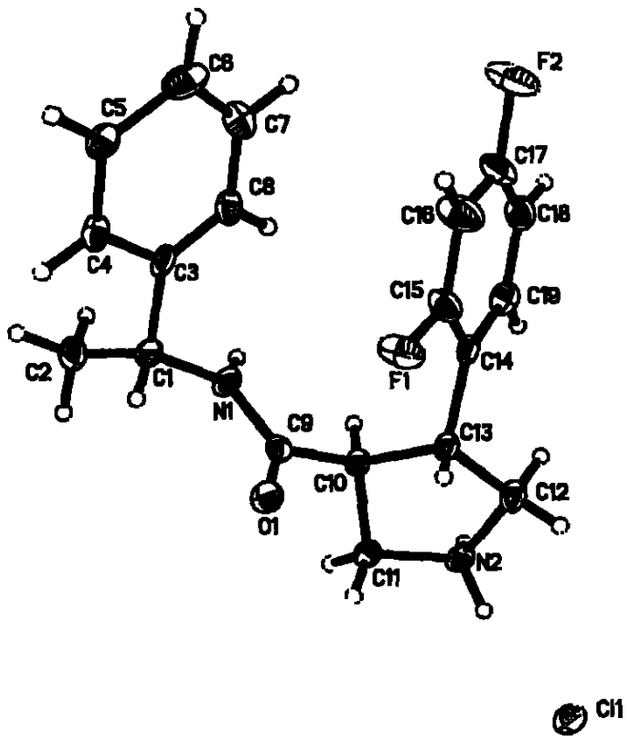


Figure 6 / 10

ORTEP plot for the asymmetric unit of the crystal structure of (3S,4R)-4-(2,4-difluorophenyl)-N-[(1R)-1-phenylethyl]pyrrolidine-3-carboxamide hydrochloride



Simulated PXRD Pattern for Compound of Example 5

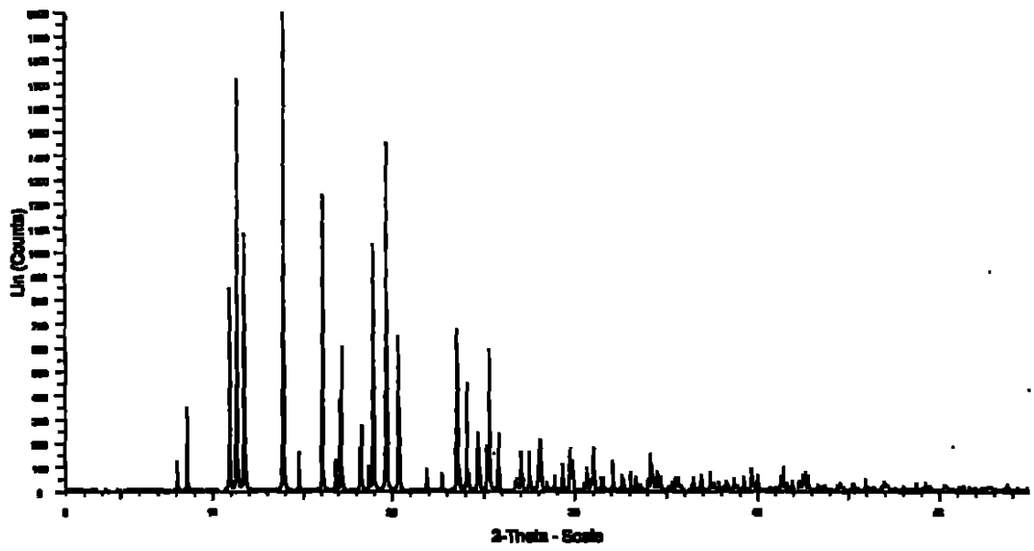


Figure 8 / 10

Simulated PXRD Pattern for Compound of Preparation 16

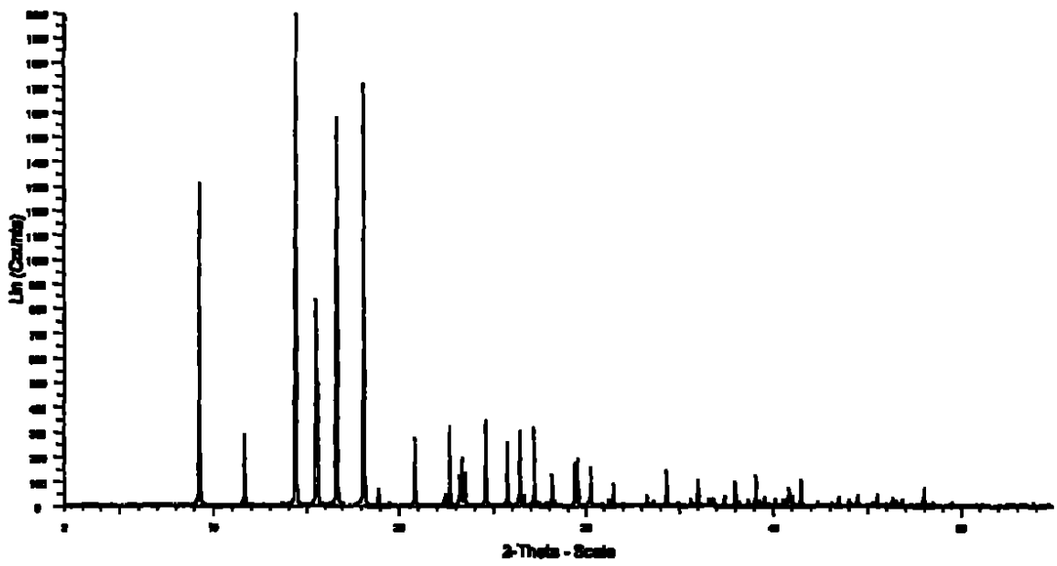


Figure 9 / 10

Simulated PXRD Pattern for Compound of Preparation 22b

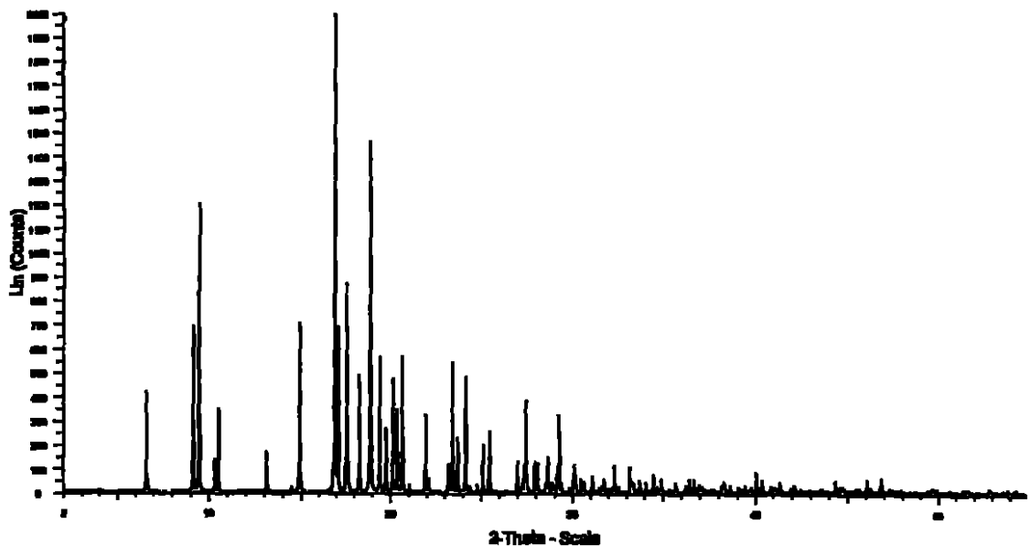
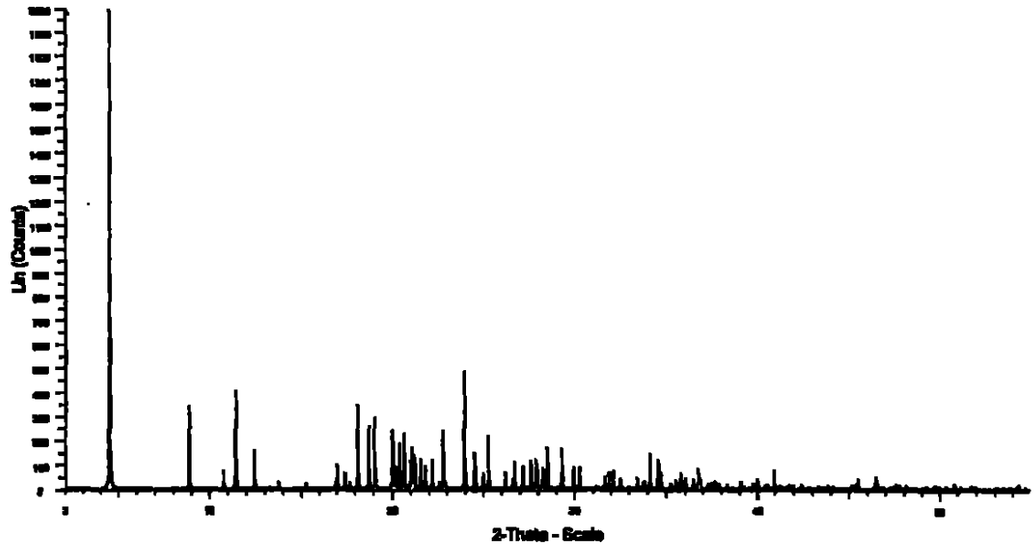


Figure 10 / 10

Simulated PXRD Pattern for (3S,4R)-4-(2,4-difluorophenyl)-N-[(1R)-1-phenylethyl]pyrrolidine-3-carboxamide hydrochloride



INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/000208

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/06 C07D401/14 A61K31/454 A61P15/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/068387 A (MERCK & CO., INC. ET AL) 6 September 2002 (2002-09-06) the whole document	1-43
X	WO 02/068388 A (MERCK & CO., INC.) 6 September 2002 (2002-09-06) the whole document	1-43

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 April 2005	09/05/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Allard, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/000208

43

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 43 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No
PCT/IB2005/000208

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02068387 A	06-09-2002	BG 108132 A	30-12-2004
		CA 2439149 A1	06-09-2002
		CA 2439152 A1	06-09-2002
		CZ 20032325 A3	18-02-2004
		EE 200300415 A	15-12-2003
		EP 1372653 A2	02-01-2004
		EP 1383501 A2	28-01-2004
		HU 0303376 A2	28-01-2004
		JP 2004527498 T	09-09-2004
		JP 2004529105 T	24-09-2004
		MX PA03007785 A	08-12-2003
		NO 20033812 A	28-10-2003
		NZ 527364 A	24-12-2004
		SK 10872003 A3	03-02-2004
		WO 02068387 A2	06-09-2002
		WO 02068388 A2	06-09-2002
		US 2003225060 A1	04-12-2003
		US 2004097546 A1	20-05-2004
		US 2004266821 A1	30-12-2004
		ZA 200306160 A	21-07-2004
WO 02068388 A	06-09-2002	BG 108132 A	30-12-2004
		CA 2439149 A1	06-09-2002
		CA 2439152 A1	06-09-2002
		CZ 20032325 A3	18-02-2004
		EE 200300415 A	15-12-2003
		EP 1372653 A2	02-01-2004
		EP 1383501 A2	28-01-2004
		HU 0303376 A2	28-01-2004
		JP 2004527498 T	09-09-2004
		JP 2004529105 T	24-09-2004
		MX PA03007785 A	08-12-2003
		NO 20033812 A	28-10-2003
		NZ 527364 A	24-12-2004
		SK 10872003 A3	03-02-2004
		WO 02068387 A2	06-09-2002
		WO 02068388 A2	06-09-2002
		US 2003225060 A1	04-12-2003
		US 2004097546 A1	20-05-2004
		US 2004266821 A1	30-12-2004
		ZA 200306160 A	21-07-2004

COMPUESTOS FARMACÉUTICAMENTE ACTIVOS

La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos agonistas de melanocortina MCR4 y, especialmente, a compuestos agonistas selectivos de MCR4, a su uso en medicina, a composiciones que los contienen, a procesos para su preparación y a intermedios usados en tales procesos. En particular, la presente invención se refiere a una clase de compuestos agonistas de MCR4 útiles para el tratamiento de disfunciones sexuales y/o de la obesidad.

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar disfunciones sexuales masculinas y femeninas incluyendo el trastorno de deseo sexual hipoactivo, el trastorno de excitación sexual, el trastorno orgásmico y/o trastorno de dolor sexual femenino, la disfunción eréctil masculina, así como la obesidad (reduciendo el apetito, aumentando la tasa metabólica, reduciendo la ingesta de grasas o reduciendo el ansia de ingerir carbohidratos) y la diabetes mellitus (potenciando la tolerancia a la glucosa y/o reduciendo la resistencia a la insulina). Los compuestos de la invención son útiles para tratar otras enfermedades, trastornos o afecciones incluyendo, pero sin limitación, hipertensión, hiperlipidemia, osteoartritis, cáncer, enfermedad de la vesícula biliar, apnea del sueño, depresión, ansiedad, compulsión, neurosis, insomnio/trastornos del sueño, abuso de sustancias, dolor, fiebre, inflamación, modulación inmune, artritis reumatoide, oscurecimiento de la piel, acné y otros trastornos de la piel, y potenciación neuroprotectora, cognitiva y de la memoria incluyendo el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

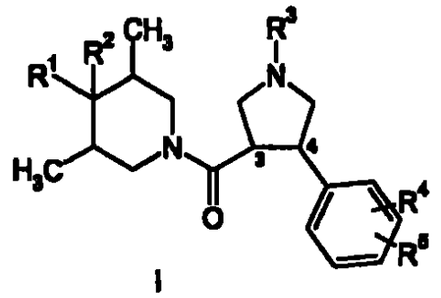
Los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para tratar la disfunción sexual femenina, la disfunción eréctil masculina, la obesidad y la diabetes.

Las propiedades deseables de los compuestos agonistas de MCR4 de la presente invención incluyen: potencias de MCR4 deseables como se detallan más adelante en este documento; selectividad por MCR4 frente a MCR1 y/o MCR5 y/o MCR3 como se detalla posteriormente en este documento; potencia de MCR4 deseable y selectividad por MCR4 frente a MCR1 y/o MCR5 y/o MCR3; buenas propiedades biofarmacéuticas tales como estabilidad física; solubilidad; y estabilidad metabólica apropiada.

196

FÓRMULA GENERAL

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



I

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, isómero o profármaco de los mismos

donde R^1 se selecciona entre: -alquilo (C_1-C_8), -alquenilo (C_2-C_8), -alquinilo (C_2-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -cicloalquenilo (C_5-C_8), -alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), arilo, -alquilarilo (C_1-C_2), heterociclilo o grupos -alquilheterocíclicos (C_1-C_2)

donde cada uno de los grupos R^1 anteriores están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre: -alquilo (C_1-C_4), -$(CH_2)_m$cicloalquilo (C_3-C_8), halógeno, -$(CH_2)_mOR^6$, CN, -$C(O)OR^6$, -$(CH_2)_mNR^7SO_2R^8$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 o OCH_2CF_3 donde m = 0, 1 ó 2;

R^2 es H, OH o OCH_3;

R^3 se selecciona entre: H, -alquilo (C_1-C_8), -alquenilo (C_2-C_8), -alquinilo (C_2-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -cicloalquenilo (C_5-C_8), -alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), arilo, -alquilarilo (C_1-C_2), heterociclilo, o grupos alquilheterocíclicos (C_1-C_2)

donde cada uno de los últimos diez grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: OH, -alquilo (C_1-C_4), -$(CH_2)_n$cicloalquilo (C_3-C_6), halógeno, CN, -$(CH_2)_nOR^6$ o -$(CH_2)_nNR^7R^8$, donde n = 0, 1 ó 2;

R^4 se selecciona entre: H, -alquilo (C_1-C_4), -alquenilo (C_2-C_4), -alquinilo (C_2-C_4), -$(CH_2)_p$cicloalquilo (C_3-C_6), -$(CH_2)_p$(C_5)ciclo-alquenilo, halógeno, -$(CH_2)_pOR^6$, -$(CH_2)_pNR^7R^8$, CN, -$C(O)R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^7R^8$, -$(CH_2)_pNR^7SO_2R^8$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 o grupos OCH_2CF_3 donde p = 0, 1 ó 2;

R^5 se selecciona entre: -alquilo (C_1-C_4), -alquenilo (C_2-C_4), -alquinilo (C_2-C_4), -$(CH_2)_p$cicloalquilo (C_3-C_6), -$(CH_2)_p$(C_5)ciclo-alquenilo, halógeno, -$(CH_2)_pOR^6$, -$(CH_2)_pNR^7R^8$, CN, -$C(O)R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^7R^8$, -$(CH_2)_pNR^7SO_2R^8$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 o grupos OCH_2CF_3, donde p = 0, 1 ó 2;

197

o R^4 y R^5 pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado y condensado;

cada uno de R^6, R^7 y R^8 se selecciona independientemente entre H, CH_3 o CH_2CH_3;

y donde los grupos heterocíclicos de R^1 y R^3 se seleccionan independientemente entre sistemas de anillos de 4 a 10 miembros que contienen hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S.

Los grupos heterocíclicos adecuados para usar en este documento son anillos heteroarilo mono o bicíclicos de 4 a 10 miembros que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, S y O y combinaciones de los mismos y donde dichos anillos heteroarilo bicíclicos son sistemas de anillos de 9 a 10 miembros que puede ser dos anillos heteroarilo condensados o un anillo heteroarilo condensado con un anillo arilo.

Los grupos heteroarilo bicíclicos adecuados para usar en este documento incluyen: grupos bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, indolilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo y piridopirimidinilo.

Se prefieren para el uso en este documento anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros monocíclicos que contienen uno o tres heteroátomos seleccionados entre N y O y combinaciones de los mismos.

Los grupos heteroarilo monocíclico con anillo de 5 miembros para usar en este documento incluyen: grupos triazinilo, oxadiazinilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furilo, tienilo y pirrolilo y imidazolilo.

Los grupos heteroarilo monocíclico con anillo de 6 miembros para usar en este documento incluyen: grupos piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo.

Son anillos heterocíclicos R^1 preferidos los anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros que contienen de uno a dos heteroátomos seleccionados entre N y O y combinaciones de los mismos. Son anillos heterocíclicos R^1 más preferidos los anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros monocíclicos que contienen uno dos heteroátomos N. Son anillos heterocíclicos R^1 muy preferidos los anillos heteroarilo de 6 miembros monocíclicos que contienen uno o dos heteroátomos N tales como piridinilo y pirimidinilo.

Un grupo heteroarilo R^1 especialmente preferido en este documento es el grupo piridinilo.

Son anillos heterocíclicos R^3 preferidos los anillos heteroarilo de 5 a 6

miembros monocíclicos que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados entre N y O y combinaciones de los mismos, tales como grupos tetrahidropiranilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo y pirimidinilo. Son anillos heterocíclico R^3 más preferidos los anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros monocíclicos que contienen uno o dos heteroátomos N. Son aún anillos heterocíclicos R^3 más preferidos los anillos heteroarilo de 6 miembros monocíclicos que contienen uno o dos heteroátomos N tales como grupos piridinilo, piridazinilo, pirazinilo y pirimidinilo.

Son grupos heteroarilo monocíclicos con anillo de 6 miembros R^3 particularmente preferidos los grupos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, pirazinilo, pirimidin-5-ilo y pirimidin-2-ilo. Los grupos heteroarilo con anillo de 6 miembros R^3 especialmente preferidos para usar en este documento incluyen los grupos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridazin-3-ilo. De estos grupos, el piridazin-3-ilo es el más preferido.

Los sistemas de anillos condensados adecuados formados conjuntamente por R^4 y R^5 pueden ser sistemas de anillos carbocíclicos o sistemas de anillos heterocíclicos que contienen hasta dos heteroátomos seleccionados entre O, N o S. Incluyendo el anillo fenilo al que están unidos, los sistemas anillo preferidos que pueden formar R^4 y R^5 son: indano, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, indolilo, indazolilo, naftilo, quinolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzo[1,3]dioxolano, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxino, 2,3-dihidrobenzofurano, 2,3-dihidrobenzotiofeno y 1,3-dihidroisobenzofurano.

En las definiciones anteriores, a menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo que tienen tres o más átomos de carbono y los grupos alcanoílo que tienen cuatro o más átomos de carbono pueden ser de cadena lineal o de cadena ramificada. Por ejemplo, un sustituyente alquilo C_4 puede estar en forma de butilo normal (n-butilo), iso-butilo (i-butilo), butilo secundario (sec-butilo) o butilo terciario (t-butilo). Para evitar dudas, cuando R^1 y/o R^3 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, dicho(s) grupo(s) alquilo no puede(n) estar sustituido adicionalmente con otro grupo alquilo (no sustituido). Además, cuando R^3 se sustituye con un grupo alquenilo o alquinilo, el átomo de carbono (de dicho grupo insaturado), que está unido directamente al átomo de N, no puede estar insaturado.

El término halógeno incluye Cl, Br, F e I.

El término "arilo", cuando se usa en este documento, incluye grupos

199

aromáticos carbocíclicos de seis a diez miembros, tales como fenilo y naftilo.

La presente invención además proporciona compuestos de formulas generales (IA) a (IF) así como mezclas de los mismos como se detalla posteriormente en este documento. Para evitar dudas, se pretende que todas las referencias a compuestos de la fórmula general (I) en este documento, tales como por ejemplo, sales, polimorfos, profármacos o isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos de los mismos incluyan los compuestos de las fórmulas generales (IA) a (IF) a menos que se indique lo contrario de forma específica.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos y las sales de adición de bases de los mismos.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede prepararse fácilmente mezclando soluciones de un compuesto de fórmula (I) y el ácido o base deseado, según sea apropiado. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o recuperarse por evaporación del disolvente.

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen la sal acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocloruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrógenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicálcica.

Para una revisión sobre sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I

200

pueden prepararse por uno o más de tres métodos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con el ácido o base deseado;

(ii) retirando un grupo protector del ácido o base lábil de un precursor adecuado del compuesto de fórmula I o abriendo el anillo con un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseado; o

(iii) transformando una sal del compuesto de fórmula I en otra por reacción con un ácido o base apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se realizan típicamente en solución. La sal resultante puede retirarse por precipitación y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi sin ionizar.

Los compuestos de la invención pueden existir en una diversidad de estados sólidos que varían de completamente amorfos a completamente cristalinos. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de ordenación a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o de un líquido. Típicamente tales materiales no proporcionaron unos patrones de difracción de rayos X distintivos y, aunque muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Al calentarse, tiene lugar un cambio de estado sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ('transición vítrea'). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Cuando se calientan suficientemente tales materiales también muestran propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ('punto de fusión').

Los compuestos de la invención también pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etano. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Un sistema de clasificación aceptado en la actualidad para los hidratos

201

orgánicos es uno que define hidratos de sitio aislado, de canal, o coordinados con ion metálico - véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí por intervención de moléculas orgánicas. En los hidratos de canal, las moléculas de agua están en los canales de la red cristalográfica donde están próximas a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados por ion metálico, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

Cuando el disolvente o el agua estén fuertemente unidos, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independientemente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o agua estén débilmente unidos, como en los solvatos de canal y en compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, la norma será la falta de estequiometría.

También se incluyen dentro del alcance de la invención complejos multi-componente (distintos de sales y solvatos) en los que el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-molécula hospedadora) y co-cristales. Los últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen entre sí mediante interacciones no covalentes, pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los co-cristales pueden prepararse por cristalización de fusión, por recristalización en disolventes o por trituración física de los componentes - véase Chem Commun, 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Como referencia general de complejos multi-componente, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, de Haleblian (agosto de 1975).

Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a las condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino real y el estado líquido real (fundido o en solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio en la temperatura se describe como "termotrópico" y el que se obtiene como resultado de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial para formar mesofases liotrópicas se describen como "anfífilos" y están

compuestos por moléculas que tienen un grupo de cabeza polar iónico (tal como -COO^-Na^+, -COO^-K^+, o -$SO_3^-Na^+$) o no iónico (tal como -$NN^+(CH_3)_3$). Para obtener más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª Edición (Edward Arnold, 1970).

En lo sucesivo, todas las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen referencias a sales, solvatos, complejos multi-componente y cristales líquidos de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente en este documento, polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) como se definen a continuación en este documento y compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos.

Como se ha indicado, los llamados "profármacos" de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la invención. De esta forma, ciertos derivados de compuestos de fórmula (I), que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, pueden, al ser administrados en el cuerpo, transformarse en compuestos de fórmula (I) con la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Se hace referencia a tales derivados como "profármacos". Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse, por ejemplo, sustituyendo funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos que conocen los especialistas en la técnica como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs de H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen

(i) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad ácido carboxílico (-COOH) o un éster del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno del ácido carboxílico del compuesto de fórmula (I) se reemplaza por -alquilo (C_1-C_8);

(ii) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la

203

funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula I se reemplaza por -alcanoiloximetilo (C_1-C_6), tal como por ejemplo cuando R^2 = OH, o cuando el grupo R^3 está sustituido con un grupo -OH, un profármaco preferido en este documento es un éter; y

(iii) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH_2 o -NHR donde R ≠ H), tal como por ejemplo cuando R^3 = H, un profármaco preferido es una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, como se puede dar el caso, uno o los dos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula I se reemplazan por alcanoilo (C_1-C_{10}), preferiblemente alcanoilo (C_1-C_6), más preferiblemente metilo, etilo o propilalcanoilo.

Son profármacos particularmente preferidos en este documento éteres, éteres de alquilo-(C_1-C_4) y ésteres de alquilo (C_1-C_4) de los compuestos de fórmula general (I), prefiriéndose particularmente los ésteres. Los profármacos éster se describen con detalle en "Design of ester prodrugs to enhance oral absorption of poorly permeable compounds: Challenges to the discovery scientist", Current Drug Metabolism, (2003), 4(6), 461-485.

Pueden encontrarse otros ejemplos de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias mencionadas anteriormente.

Finalmente, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

También se incluyen dentro del alcance de la invención metabolitos de compuestos de fórmula I, es decir, compuestos formados *in vivo* después de la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen

(i) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo (-CH_3 -> -CH_2OH):

(ii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxi del mismo (-O -> -OH);

(iii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo (-NR^7R^8 -> -NHR^7 o -NHR^8 donde R^7 y R^8 son grupos distintos);

(iv) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo (-NHR^7 -> -NH_2);

(v) cuando el compuesto de fórmula I contiene un resto fenilo, un derivado fenol del mismo (-Ph -> -PhOH); y

(vi) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amida, un derivado ácido carboxílico del mismo ($-CONH_2$ -> -COOH).

Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales son convertibles entre sí mediante una barrera de baja energía, puede tener lugar isomería tautomérica ("tautomería"). Ésta puede tomar la forma de tautomería de protón en compuestos de fórmula (I) que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. De esto se deduce que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o bases en las que el contralón es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *l*-lisina, o racémico, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

Se incluyen específicamente en el alcance de la presente invención las mezclas estereoisoméricas de compuestos de fórmula (I), o un isómero diastereoméricamente enriquecido o diastereoméricamente puro de un compuesto de fórmula (I), o un isómero enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de un compuesto de fórmula (I).

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral de alta presión (HPLC).

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un

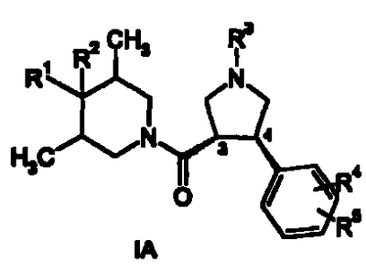
alcohol, o, en el caso de que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o los dos diastereoisómeros pueden transformarse en el enantiómero o enantiómeros puros correspondientes por medios que conocen bien los especialistas en la técnica.

Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) pueden obtenerse en forma enriquecida enantioméricamente usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consta de un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% en volumen de isopropanol, típicamente de 2 a 20%, y puede contener de 0 a 5% en volumen de una alquilamina. La concentración del eluato produce la mezcla enriquecida. La composición absoluta de la fase móvil dependerá de la fase estacionaria quiral seleccionada (resina asimétrica). La preparación 2 como se describe detalladamente a continuación en este documento proporciona un ejemplo de tal técnica de separación.

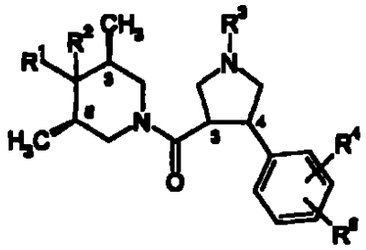
Cuando un racemato cristaliza, hay dos tipos de cristales posibles. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato real) al que se ha hecho referencia anteriormente cuando se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares comprendiendo cada una un único enantiómero.

Aunque ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen idénticas propiedades físicas, pueden tener distintas propiedades físicas en comparación con el racemato real. Las mezclas racémicas pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica - véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

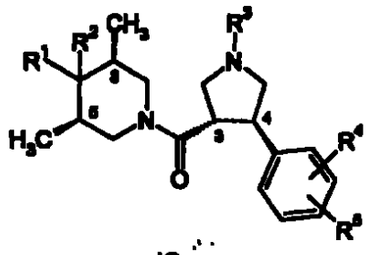
De esta forma, la presente invención proporciona adicionalmente compuestos de las fórmulas generales (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) y (IH).



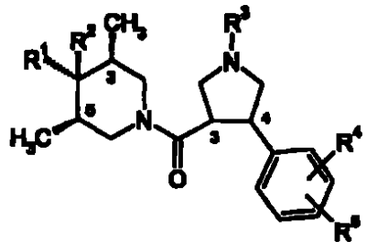
IA



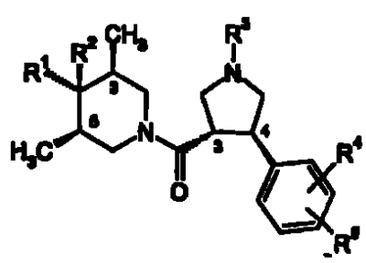
IB



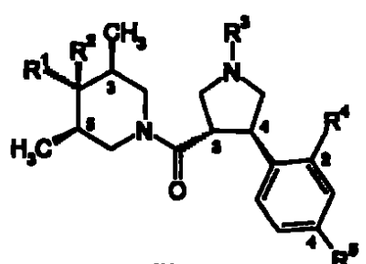
IC



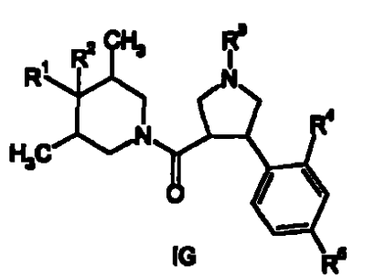
ID



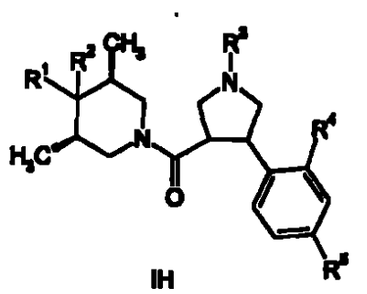
IE



IF



IG



IH

donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido previamente en este documento. También se incluyen compuestos de las fórmulas generales (IB) y (ID) en los que la estereoquímica de los grupos en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina están en configuración *cis* entre sí.

Preferiblemente la presente invención proporciona compuestos de fórmula

general (IA), más preferiblemente compuestos de fórmula general (IC), aún más preferiblemente compuestos de fórmula general (IE) y especialmente compuestos de fórmula general (IF).

La presente invención incluye todos los compuestos marcados con isótopos farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) en los que uno o más átomos se sustituyen con átomos que tienen el mismo número atómico pero que tienen una masa atómica o número másico distinto de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, de carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, de cloro, tal como ^{36}Cl, de flúor, tal como ^{18}F, de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I, de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N, de oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, de fósforo, tal como ^{32}P, y de azufre, tal como ^{35}S.

Ciertos compuestos marcados con isótopos de fórmula (I), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y sustratos en tejido. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, pueden producir ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media in vivo o menores necesidades de dosificación y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos de emisión de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) generalmente pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando un reactivo marcado con isótopos en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse con isótopos, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona y d_6-DMSO.

De acuerdo con una realización preferida, la presente invención proporciona un grupo de compuestos de fórmula general (I), preferiblemente fórmula (IA), más preferiblemente fórmula (IC), aún más preferiblemente fórmula (IE) y especialmente de fórmula (IF), donde R^1 se selecciona entre: -alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo, -alquilarilo (C_1-C_2), heterociclilo o grupos -alquil(C_1-C_2)-heterocíclicos y donde R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -alquilo (C_1-C_4), -$(CH_2)_n$,OR^6, -$(CH_2)_m$cicloalquilo (C_3-C_8), halógeno, OCH_3, OCH_2CH_3, CN, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 o OCH_2CF_3, donde m = 1 ó 2

y donde cuando R^1 es un heterociclilo, o un grupo -alquil(C_1-C_2)-heterocíclico dichos grupos heterocíclicos se seleccionan independientemente entre un sistema de anillos mono-cíclicos de 5 a 6 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S y combinaciones de los mismos.

De acuerdo con una realización más preferida, la presente invención proporciona un grupo de compuestos de fórmula general (I), preferiblemente de fórmula (IA), más preferiblemente de fórmula (IC), aún más preferiblemente de fórmula (IE) y especialmente de fórmula (IF), donde R^1 se selecciona entre: -alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo, -alquilarilo (C_1-C_2), heterociclilo, o grupos -alquil(C_1-C_2)-heterocíclicos.

donde cada uno de los grupos R^1 anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -alquilo (C_1-C_4), halógeno, -$(CH_2)_m$$OR^8$, CN, CF_3, OCF_3, donde m = 1 ó 2;

R^2 es OH;

R^3 se selecciona entre: H, -alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), arilo, -alquilarilo (C_1-C_2), heterociclilo, o grupos alquil(C_1-C_2)heterocíclicos.

donde cada una de los últimos siete grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: OH, -alquilo (C_1-C_4), -$(CH_2)_n$cicloalquilo (C_3-C_8), halógeno, CN, -$(CH_2)_n$$OR^8$ o - $(CH_2)_n$$NR^7R^8$, donde n = 0, 1 ó 2;

R^4 se selecciona entre: H, -alquilo (C_1-C_4), -$(CH_2)_p$cicloalquilo (C_3-C_8), halógeno, -$(CH_2)_p$$OR^8$, - $(CH_2)_p$$NR^7R^8$, CN, -$C(O)R^8$, -$C(O)OR^8$, -$C(O)NR^7R^8$, -$(CH_2)_p$$NR^7SO_2R^8$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 o OCH_2CF_3 donde p = 0, 1 ó 2;

R^5 se selecciona entre: alquilo (C_1-C_4), -$(CH_2)_p$cicloalquilo (C_3-C_8), halógeno, -

$(CH_2)_pOR^6$, - $(CH_2)_pNR^7R^8$, CN, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-(CH_2)_pNR^7SO_2R^8$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 o OCH_2CF_3 donde p = 0, 1 ó 2;

cada uno de R^6, R^7 y R^8 se selecciona independientemente entre H, CH_3 o CH_2CH_3;

donde el grupo heterocíclico de R^3 se selecciona entre sistemas de anillos mono-cíclicos de 5 a 6 miembros que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O o N y combinaciones de los mismos;

y donde el grupo heterocíclico de R^1 se selecciona entre sistemas de anillo mono-cíclicos de 5 a 6 miembros que contienen 1 heteroátomo N.

En este documento se prefieren los grupos de compuestos de fórmula general (I), preferiblemente de fórmula (IA), más preferiblemente de fórmula (IC), aún más preferiblemente de fórmula (IE) y especialmente de fórmula (IF), como se han definido anteriormente en este documento, donde R^3 es H, -alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_2) arilo o un grupo heterocíclico y donde cada uno de los últimos cinco grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -alquilo (C_1-C_4), $-(CH_2)_p$cicloalquilo (C_3-C_8), halógeno, -CN o $-(CH_2)_pOR^6$, donde n = 0 ó 1 y donde R^6 es H, CH_3 o CH_2CH_3

y donde cuando R^3 es un grupo heterocíclico, dicho grupo heterocíclico se selecciona entre sistemas de anillos mono-cíclicos de 5 a 6 miembros que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O o N y combinaciones de los mismos.

De acuerdo con otra realización preferida, la presente invención proporciona un grupo de compuestos de fórmula general (I), preferiblemente de fórmula (IA), más preferiblemente de fórmula (IC), aún más preferiblemente de fórmula (IE) y especialmente de fórmula (IF), donde R^1 se selecciona entre -alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo o grupos heterocíclicos y donde cada uno de los grupos R^1 anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: alquilo (C_1-C_4), halógeno, $-OR^6$ o -CN;

R^2 es OH;

R^3 se selecciona entre grupos H, -alquilo (C_2-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8) o heterocíclico y donde cada uno de los últimos cuatro grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -OH, -alquilo (C_1-C_4), $-(CH_2)_n$cicloalquilo (C_3-C_8), halógeno, -CN, $-OR^6$ o $-(CH_2)_nNR^7R^8$ donde n = 0, 1 ó 2;

R^4 se selecciona entre: H, F o Cl;

R^5 se selecciona entre: F o Cl;

Cada uno de R^6, R^7 y R^8 se selecciona independientemente entre H, CH_3 o CH_2CH_3;

donde el grupo heterocíclico de R^3 se selecciona entre sistemas de anillos monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O o N y combinaciones de los mismos;
y donde el grupo heterocíclico de R^1 se selecciona entre sistemas de anillos monocíclicos de 5 a 6 miembros que contienen 1 heteroátomo N.

En este documento se prefieren los grupos de compuestos de fórmula general (I), preferiblemente de fórmula (IA), más preferiblemente de fórmula (IC), aún más preferiblemente de fórmula (IE) y especialmente de fórmula (IF), como se han definido anteriormente en este documento, donde el grupo heterocíclico de R^1 cuando está presente, es un sistema de anillo monocíclico de 6 miembros que contiene hasta 1 heteroátomo de N.

En este documento, se prefieren los grupos de compuestos de fórmula general (I), preferiblemente de fórmula (IA), más preferiblemente de fórmula (IC), aún más preferiblemente de fórmula (IE) y especialmente de fórmula (IF), como se han definido anteriormente en este documento, donde el grupo heterocíclico de R^3, cuando está presente, es un sistema de anillo monocíclico de 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos N.

Los grupos R^1 preferidos para usar en este documento se seleccionan entre alquilo (C_1-C_4), -cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, piridilo o pirimidinilo, donde R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CH_3, CH_2CH_3, halógeno, OCH_3, OCH_2CH_3, CN, CF_3 o OCF_3.

Los grupos R^1 más preferidos para usar en este documento se seleccionan entre grupos n-propilo, i-propilo, n-butilo, metoximetilo, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, piridin-2-ilo o piridin-3-ilo.

Los grupos R^1 aún más preferidos para usar en este documento se seleccionan entre grupos piridin-2-ilo, fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o 3,4-difluorofenilo.

Los grupos R^3 preferidos para usar en este documento se seleccionan entre

-H, -alquilo (C_2-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_8), alquil(C_1-C_2)cicloalquilo(C_3-C_8) o heterociclilo y donde cada uno de los últimos cuatro grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -alquilo (C_1-C_4) o -OR^6 y donde R^6 es -H, CH_3 o CH_2CH_3 y donde cuando R^3 es un grupo heterocíclico, dicho grupo heterocíclico es un sistema de anillo monocíclico de 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos N.

Los grupos R^3 más preferidos para usar en este documento se seleccionan entre: grupos hidrógeno, etilo, i-propilo, n-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, 2-metoxietilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopentilmetilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, pirazinilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o tetrahidropiran-4-ilo.

Los grupos R^4 preferidos para usar en este documento se seleccionan entre H, F o Cl y los grupos R^5 preferidos para usar en este documento se seleccionan entre F o Cl.

Los grupos fenilo preferidos con sustituyentes R^4 y R^5 para usar en este documento son: un grupo fenilo 2,4-sustituido en el que cada uno de los grupos R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre F o Cl; o, un grupo 4-mono-sustituido en el que R^4 es H y R^5 es F o Cl.

Los grupos fenilo más preferidos para usar en este documento a los que están unidos R^4 y R^5 son grupos 4-clorofenilo o 2,4-difluorofenilo.

Cuando R^3 es H, en un grupo preferido de compuestos en este documento de fórmula general (IC), más preferiblemente (IE) y especialmente (IF), R^1 es un grupo fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo o piridin-2-ilo; R^2 es OH; y R^4 se selecciona entre: H o F y R^5 se selecciona entre: F o Cl.

Los compuestos preferidos en este documento en los que R^3 es H son los compuestos de los ejemplos 12, 16, 24 y 48 o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos.

Cuando R^3 es un grupo heterocíclico como se define posteriormente en este documento, en un grupo preferido de compuestos de fórmula general (IC), más preferiblemente (IE) y especialmente (IF) de este documento, R^1 es un grupo fenilo o piridin-2-ilo; R^2 es -OH; R^3 es un grupo heterocíclico seleccionado entre: piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, pirazinilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; y tanto R^4 como R^5 son F.

212

Los compuestos preferidos en este documento en los que R^3 es un grupo heterocíclico seleccionado entre: grupos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, pirazinilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo o tetrahidropiran-4-ilo son los compuestos de los ejemplos números 31, 34, 35, 42 y 47 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y hidratos de los mismos.

Cuando R^3 es Et, i-Pr o t-Bu, en un grupo preferido de compuestos en este documento de fórmula general (IC), más preferiblemente (IE) y especialmente (IF), R^1 es fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, piridin-2-ilo; R^2 es OH; y R^4 y R^5 son F.

Los compuestos preferidos en este documento en los que R^3 es Et, i-Pr o t-Bu son los compuestos de los ejemplos 1, 5, 6, 8, 9, 10, 13, 15, 22, 40, 50, 51, 52 y 53 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y hidratos de los mismos.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen:

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-4-(3,4-difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il]carbonil}-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-4-(4-clorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-4-(2,4-difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-

difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-piridin-2-ilpirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-piridin-3-ilpirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il}carbonil}-3,5-dimetil-4-propilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-pirimidin-4-ilpirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-Clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-clorofenil)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-ilcarbonil}-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-il]carbonil}-4-(3-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos e hidratos de los mismos.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención se seleccionan independientemente entre los grupos compuestos por:

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol;

hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-4-(3,4-difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;

214

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;

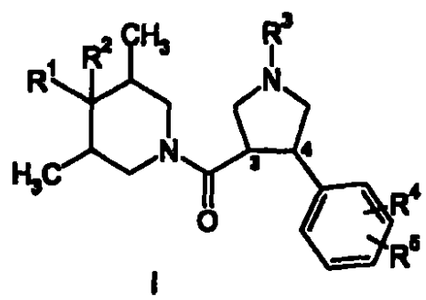
Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-4-(4-clorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-clorofenil)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

y sales de ácidos farmacéuticamente aceptables, solvatos e hidratos de los mismos.

Los compuestos más preferidos en este documento son: (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol también conocido como [1-*terc*-butil-4-(2,4-difluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-(4-*hidroxi*-3,5-*dimetil*-4-*fenilpiperidin*-1-*ilo*)-*metanona* (el compuesto del Ejemplo 1) y/o sales de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo tales como hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol también conocido como sal HCl de [1-*terc*-butil-4-(2,4-difluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-(4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenil-piperidin-1-ilo)-metanona (el compuesto del ejemplo 5).

De acuerdo con otra realización adicional, la presente invención prop rciona compuestos de fórmula general (I)



I

o una mezcla estereoisomérica de los mismos, o un isómero diastereoméricamente enriquecido o diastereoméricamente puro del mismo, o un profármaco de dicho compuesto, mezcla o isómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, mezcla, isómero o profármaco del mismo.

donde R^1 se selecciona entre: alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8),

215

cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquenilo (C_5-C_8), alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), arilo, alquilarilo (C_1-C_2), heterociclilo o grupos alquil (C_1-C_2)heterocíclicos

donde cada uno de los grupos R^1 anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: alquilo (C_1-C_4), $(CH_2)_m$cicloalquilo (C_3-C_5), halógeno, $(CH_2)_mOR^6$, $(CH_2)_mNR^7R^8$, CN, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $CON(R^7)_2$, $(CH_2)_mNR^7SO_2R^6$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3, OCH_2CF_3, SMe o Set, donde m = 0, 1 ó 2;

R^2 es H, OH o OMe;

R^3 se selecciona entre: H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquenilo (C_5-C_8), alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), arilo, alquilarilo (C_1-C_2), heterociclilo, o grupos alquil (C_1-C_2)heterocíclicos.

donde cada uno de los últimos diez grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: OH, alquilo (C_1-C_4), $(CH_2)_n$cicloalquilo (C_3-C_6), halógeno, CN, $(CH_2)_nOR^6$, $(CH_2)_nN(R^7)_2$, SMe o Set, donde n = 0, 1 ó 2;

cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre: alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), $(CH_2)_p$cicloalquilo (C_3-C_6), $(CH_2)_p(C_6)$cicloalquenilo, halógeno, $(CH_2)_pOR^6$, $(CH_2)_pNR^7R^8$, CN, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $CON(R^7)_2$, $(CH_2)_pNR^7SO_2R^6$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3, OCH_2CF_3, SMe o Set, donde p = 0, 1 ó 2

o R^4 y R^5 pueden formar conjuntamente un anillo saturado o insaturado condensado de 5 a 7 miembros;

cada uno de R^6, R^7 y R^8 se selecciona independientemente entre H, Me o Et;

donde los grupos heterocíclicos R^1 y R^3, cuando están presentes, son opcionalmente sistemas de anillo de 4 a 10 miembros que contienen hasta 4 heteroátomos seleccionados entre O, N o S.

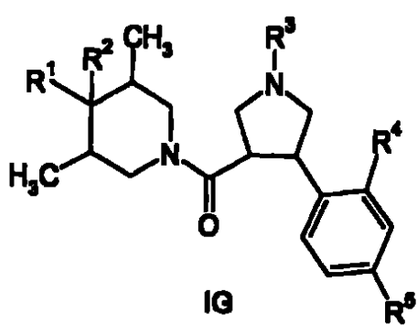
Un grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización adicional son los compuestos en los que R^1 se selecciona entre: alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), arilo, alquilarilo (C_1-C_2), heterociclilo, o grupos alquilo (C_1-C_2) heterocíclicos, y donde R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo (C_1-C_4), $(CH_2)_m$cicloalquilo (C_3-C_5), halógeno, OMe, OEt, CN, halógeno, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3, OCH_2CF_3, SMe o Set, donde m = 0, 1 ó 2 y donde dicho grupo heterocíclico se selecciona entre: grupos piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, oxadiazinilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, quinolilo o isoquinolilo; R^2 es H o OH; R^3 es H, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), alquilarilo (C_1-C_2) y donde cada uno de los últimos cuatro

grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre OH, alquilo (C_1-C_4), (CH_2)$_n$cicloalquilo (C_3-C_6), halógeno, CN, (CH_2)$_n$OR^6, SMe o SEt, donde n = 0 o 1; R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, halógeno, OR^6, CN, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3, OCH_2CF_3, SMe, SEt, o R^4 y R^5 forman conjuntamente un anillo saturado o insaturado condensado de 5 a 6 miembros; y donde R^6 es como se ha definido anteriormente en este documento.

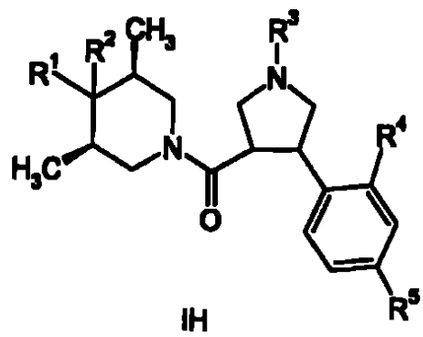
En un grupo aún más preferido de compuestos de acuerdo con esta realización adicional R^1 es un grupo alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, piridilo o pirimidinilo, donde R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre Me, Et, halógeno, OMe, OEt, CN, CF_3, OCF_3 y SMe; R^2 es OH; R^3 es un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos OH, OR^6, CF_3; cada uno de R^4 y R^5 es independientemente alquilo (C_1-C_4), halógeno, OR^6, CN, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3, OCH_2CF_3; R^6 es H o Me.

En un grupo especialmente preferido de compuestos de acuerdo con esta realización adicional, R^1 es un grupo n-butilo, un grupo ciclohexilo, un grupo fenilo, o un grupo 4-metil fenilo; R^2 es OH; R^3 es un grupo etilo o un grupo t-butilo; y cada uno de R^4 y R^5 es independientemente F.

Son compuestos aún más preferidos de acuerdo con esta realización adicional los compuestos de fórmula general IG mientras que son compuestos especialmente preferidos de acuerdo con esta realización adicional los compuestos de fórmula general IH.



IG



IH

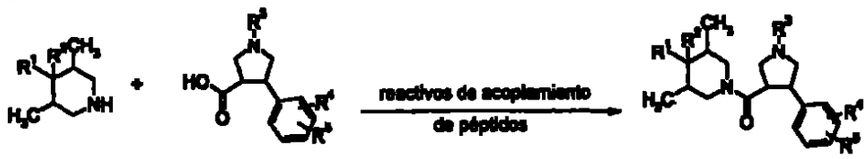
en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en este documento.

Son compuestos más preferidos de acuerdo con esta realización adicional los compuestos de fórmula (IG) o (IH), más preferiblemente (IH) en los que la

estereoquímica de los grupos en las posiciones 3 y 4 del anillo pirrolidina están en posición *trans* entre sí.

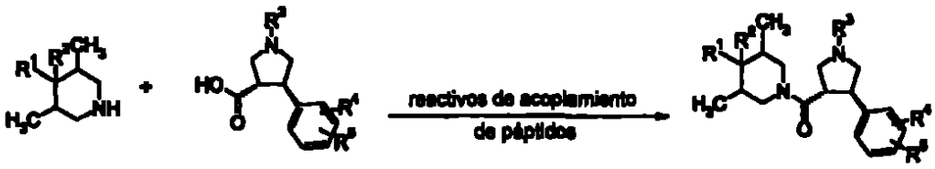
A continuación se muestran rutas que ilustran métodos para sintetizar compuestos de fórmula (I).

El Esquema 1 ilustra la preparación de compuestos de fórmula (I) mediante la unión de péptidos de intermedios (II) y (III) añadiendo si es necesario una base adecuada y/o un aditivo (tal como 1-hidroxibenzotriazol hidrato o 4-dimetilaminopiridina). El Esquema Ia ilustra la preparación de compuestos de fórmula (IA) mediante unión de péptidos de intermedios (II) y (IIIA). De forma similar, los Esquemas Ib a Ie ilustran la preparación de compuestos de formulas (IC), (ID), (IE) y (IF) mediante unión peptídica de intermedios: (IIA) y (IIIA); (IIB) y (III); (IIB) y (IIIA); y (IIB) y (IIIB) respectivamente. Los compuestos de formulas (IB), (IG) y (IH) pueden prepararse de forma similar a partir de los intermedios pertinentes.



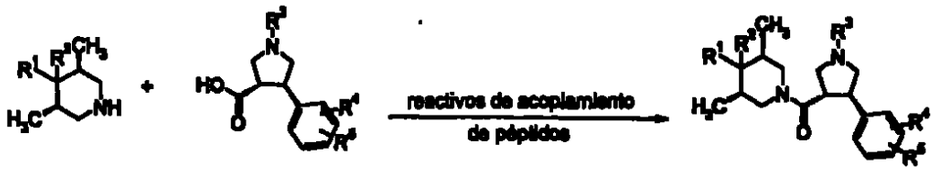
II III I

Esquema 1



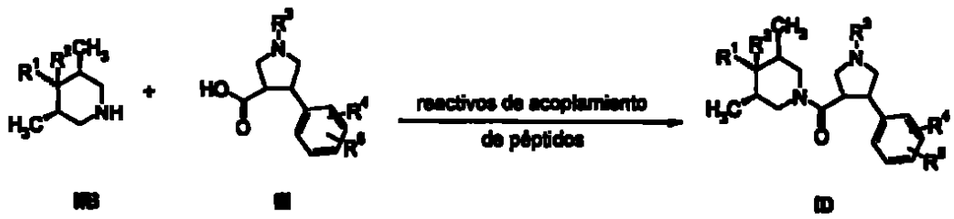
II IIIA IA

Esquema 1a



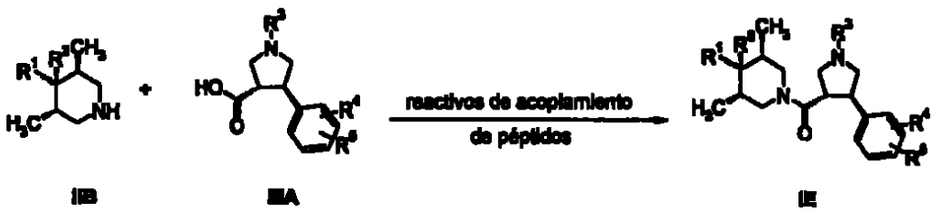
IIA IIIA IC

Esquema 1b



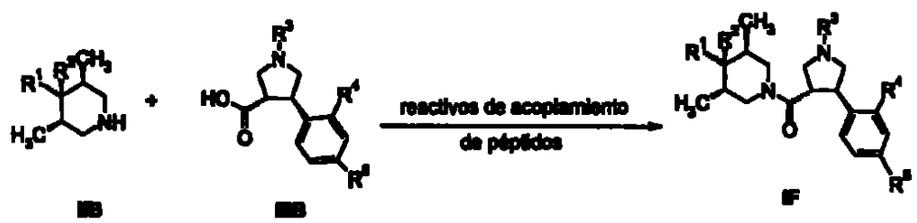
IIB IC ID

Esquema 1c



IIB IIIA IE

Esquema 1d



IIB IIIB IF

Esquema 1e

Con respecto a los compuestos (I), (II), (III) del Esquema 1 y Ia a Ie, las definiciones de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en este documento para los compuestos de fórmula (I) a menos que se indique lo contrario.

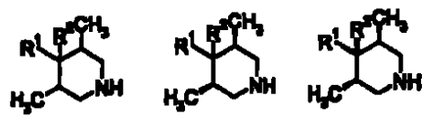
Las condiciones alternativas implican agitar una solución de la piperidina (amina) de fórmula general (II) y la pirrolidina (ácido) de fórmula general (III) junto con hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDC), trietilamina o *N*-metilmorfolina e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) en dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano (THF) o acetato de etilo a temperatura ambiente. Un procedimiento alternativo adecuado es agitar una solución de los compuestos intermedios de fórmula general (II) y fórmula general (III) junto con hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o anhídrido cíclico de ácido 1-propilfosfónico en CH_2Cl_2 o EtOAc. Puede usarse cualquier disolvente inerte adecuado en lugar de los mencionados anteriormente, donde disolvente inerte se refiere a un disolvente que no contiene un ácido carboxílico o amina

219

primaria o secundaria. Debe usarse al menos un equivalente de cada uno de los reactivos de unión y puede usarse un exceso de uno o ambos si se desea.

De esta forma, de acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (I) que comprende la unión peptídica de una piperidina (amina) de fórmula general (II) con una pirrolidina (ácido) de fórmula general (III). De acuerdo con una realización preferida, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (IA) que comprende la unión peptídica de una piperidina (amina) de fórmula general (II) con una pirrolidina (ácido) de fórmula general (IIIA). De acuerdo con una realización más preferida, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (ID) que comprende la unión peptídica de una piperidina (amina) de fórmula general (IIB) con una pirrolidina (ácido) de fórmula general (III). De acuerdo con una realización aún más preferida, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (IC) que comprende la unión peptídica de una piperidina (amina) de fórmula general (IIA) con una pirrolidina (ácido) de fórmula general (IIIA). De acuerdo con una realización aún más preferida, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (IE) que comprende la unión peptídica de una piperidina (amina) de fórmula general (IIB) con una pirrolidina (ácido) de fórmula general (IIIA). De acuerdo con una realización especialmente preferida, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (IF) que comprende la unión peptídica de una piperidina (amina) de fórmula general (IIB) con una pirrolidina (ácido) de fórmula general (IIIB).

De acuerdo con otra realización más, la presente invención proporciona compuestos intermedios de fórmula general (II), (IIA) y (IIB)



II IIA IIB

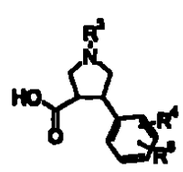
donde R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente en este documento. En este documento se prefieren los intermedios de fórmula (II), más preferiblemente de

fórmula (IIA) y especialmente de fórmula (IIB) en los que R^2 = OH y R^1 = fenilo mono-sustituido, o fenilo 2,6- o 3,4- o 2,4- di-sustituido, o un grupo piridinilo donde los grupos sustituyentes fenilo se seleccionan entre F, Cl y OCH_3.

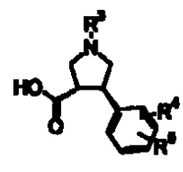
Un grupo aún más preferido de intermedios en este documento son los compuestos de fórmula (II), más preferiblemente de fórmula (IIA) y especialmente de fórmula (IIB) en los que R^2 = -OH y R^1 es fenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo o piridin-2-ilo.

De esta forma, de acuerdo con una realización preferida, la presente invención proporciona intermedios de fórmula general (IIB) en la que R^2 = -OH y R^1 es fenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo o piridin-2-ilo.

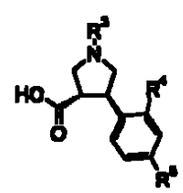
De acuerdo con una realización aún más preferida, la presente invención proporciona compuestos intermedios de fórmulas generales (III), (IIIA) y (IIIB)



III



IIIA



IIIB

en las que R^3, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en este documento. Se prefieren en este documento los intermedios de fórmula (II), más preferiblemente de fórmula (IIA), lo más preferiblemente de fórmula (IIB), en los que R^4 es H o F o Cl y donde R^5 es F o Cl y donde R^3 es H o alquilo (C_2-C_4), -cicloalquilo (C_3-C_6), alquil(C_1-C_2)cicloalquilo(C_3-C_6) o heterociclilo. Un grupo preferido de intermedios en este documento son los compuestos de fórmula (III), más preferiblemente de fórmula (IIIA) y especialmente de fórmula (IIIB) donde R^3 es -H, i-Pr, Et o un grupo heterocíclico seleccionado entre grupos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, pirazinilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo o tetrahidropiran-4-ilo.

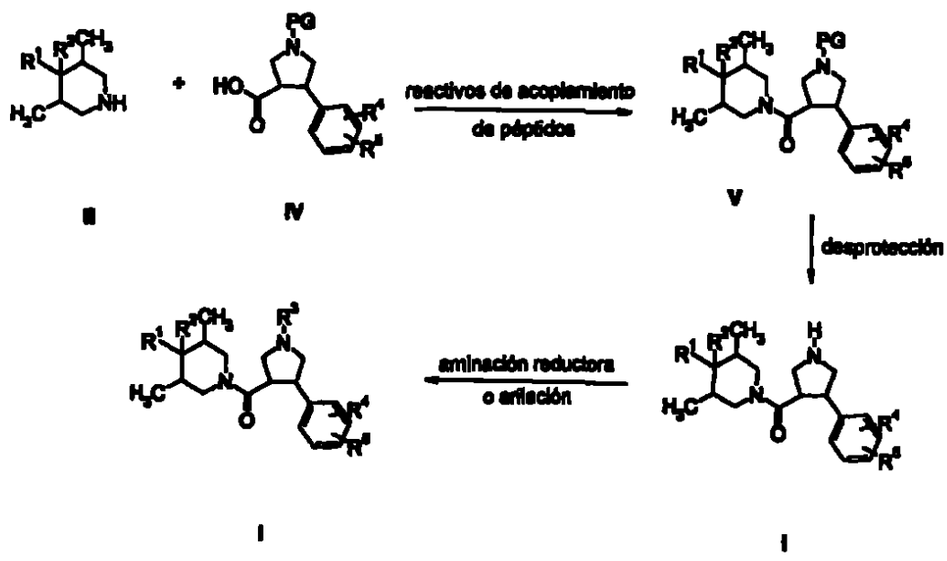
De esta forma, de acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (I) más preferiblemente de fórmula general (IC), aún más preferiblemente de fórmula general (IE) y especialmente de fórmula general (IF) mediante la unión peptídica de intermedios (II) y (III), preferiblemente (IIA) y (IIIA), más preferiblemente (IIB) y

(IIIA), especialmente (IIB) y (IIIB) donde: R^2 es -OH; R^1 es fenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo o piridin-2-ilo; R^3 es -H, t-Bu, i-Pr, Et o un grupo heterocíclico seleccionado entre grupos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, pirazinilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo ; R^4 es H, Cl o F y R^5 es Cl o F.

De acuerdo con un proceso preferido de este documento, los compuestos de fórmula general (IF) se preparan mediante la unión peptídica de intermedios (IIA) y (IIIA) donde : R^2 es -OH; R^1 es fenilo, 4-fluorofenilo, 3, 4-difluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo o piridin-2-ilo; R^3 es -H, t-Bu, i-Pr, Et o un grupo heterocíclico seleccionado entre grupos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, pirazinilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo o tetrahidropiran-4-ilo ; R^4 es H, Cl o F y R^5 es Cl o F.

De acuerdo con un proceso más preferido, en este documento los compuestos de fórmula general (IF) se preparan mediante la unión peptídica de intermedios (IIA) y (IIIA) en los que: R^2 es -OH; R^1 es fenilo, 4-fluorofenilo, 3, 4-difluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o 3,4-difluorofenilo o piridin-2-ilo; R^3 es t-Bu, i-Pr o Et y R^4 y R^5 son F.

El Esquema 2 ilustra una ruta alternativa para la preparación de compuestos de fórmula general (I) con un intervalo de grupos R^3 mediante la utilidad de una estrategia de grupo protector. Los compuestos de fórmulas generales (IA) a (IF) también pueden prepararse de acuerdo con la ruta ilustrada en el Esquema 2 mediante la utilidad de los intermedios apropiados (II), (IIA) o (IIB) con la amina protegida apropiada de fórmula (IV), (IVA) o (IVB) según sea necesario.

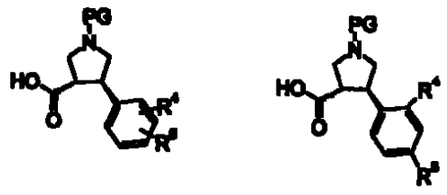


II IV V

I I

Esquema 2

Con respecto a los compuestos (I), (II), (IV) y (V) en el Esquema 2 o (IVA) o (IVB), como se ilustra a continuación en este documento, las definiciones de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en este documento para los compuestos de fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. PG es un grupo protector de nitrógeno.



IVA IVB

En el esquema 2, los intermedios amina de fórmulas generales (II) y los intermedios ácidos pirrolidina protegidos de fórmula general (IV) se acoplan usando métodos de unión peptídica convencionales como se ha descrito previamente en el esquema 1 para proporcionar un intermedio acoplado y protegido de fórmula general (V) del cual puede retirarse el grupo protector de nitrógeno usando estrategias de desprotección convencionales para producir un compuesto de fórmula general (I) en el que R^3 = H. Puede usarse cualquier grupo protector de nitrógeno adecuado (como se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis" 3rd Edition T. W. Greene y P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Un grupo protector

223

de nitrógeno (PG) convencional adecuado para usar en este documento es *terc*-butoxi carbonilo, que se retira fácilmente por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico tal como diclorometano o 1,4-dioxano.

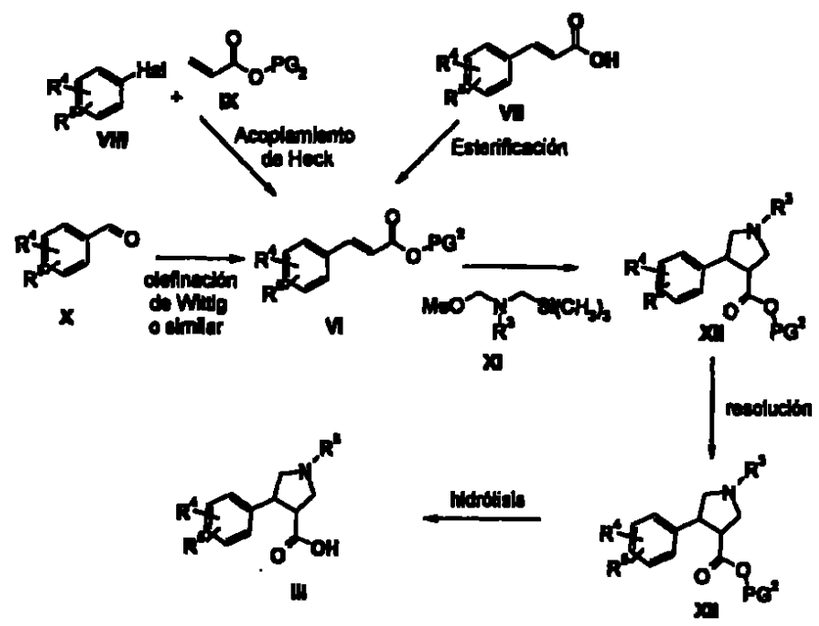
Pueden introducirse grupos alternativos (a H) en R^3 usando técnicas de alquilación convencionales. Los métodos adecuados para la alquilación de aminas secundarias incluyen:

(i) reacción con un aldehído y un agente reductor de hidruro tal como triacetoxiborohidruro sódico, opcionalmente en presencia de ácido acético en un disolvente inerte tal como diclorometano o acetonitrilo

(ii) reacción con un haluro de alquilo o un derivado de alcohol convenientemente activado (por ejemplo, en forma de un éster de sulfonato) en presencia de una base (tal como trietilamina) en un disolvente inerte;

Los grupos arilo y heteroarilo pueden introducirse como R^3 por desplazamiento de un grupo saliente adecuado a partir de un precursor heteroaromático. Los grupos salientes adecuados incluyen halógenos. En ciertos casos puede requerirse catálisis con metales de transición (por ejemplo paladio, cobre) u opcionalmente en combinación con un ligando de fosfina tal como 1,1'-binaftalen-2,2'-diilbisdifenilfosfina, para conseguir los productos de unión deseados.

El Esquema 3a ilustra la ruta para la preparación de los intermedios de *pirrolidina ácida de fórmula general (III) a partir de intermedios éster insaturados de* fórmula general (VI).



Esquema 3a

Con respecto a los compuestos (III), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) del esquema 3a, las definiciones de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en este documento para los compuestos de fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. PG^2 es un grupo protector de ácido carboxílico adecuado.

Los compuestos de fórmula general (VI) pueden prepararse por olefinación de Wittig o similar de un aldehído intermedio de fórmula general (X) con un iluro adecuado, por ejemplo (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo, o un anión fosfonato, por ejemplo, el derivado de la desprotonación de fosfonoacetato de trimetilo, principalmente en forma de isómero *trans*.

Existen muchos métodos alternativos en la bibliografía para la producción de intermedios de éster insaturados de de fórmula general (VI), incluyendo la esterificación de un derivado precursor de ácido cinámico (VII) usando métodos de esterificación convencionales, o la reacción de Heck de un haluro aromático (VIII) con un éster de acrilato adecuado tal como acrilato de t-butilo (IX) en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada, tal como trietilamina.

El intermedio E-olefina resultante de fórmula general (VI) experimentará una cicloadición de iluro de [3+2]-azometina por reacción con un compuesto de fórmula

general (XI), para proporcionar una pirrolidina con casi exclusivamente la estereoquímica *trans*. Esta reacción requiere un disolvente inerte tal como diclorometano o tolueno o tetrahidrofurano y activación por uno o más de: (1) un catalizador ácido, tal como TFA; (2) un agente de desililación tal como fluoruro de plata; (3) calor.

Como alternativa, se proporciona una pirrolidina con casi exclusivamente la estereoquímica *cis* por reacción de un compuesto de fórmula general (XI) con un éster insaturado o ácido de configuración Z-olefina. Tales Z-olefinas pueden prepararse por medio de una reducción de Lindlar de un alquino o mediante olefinación de Still-Gennari.

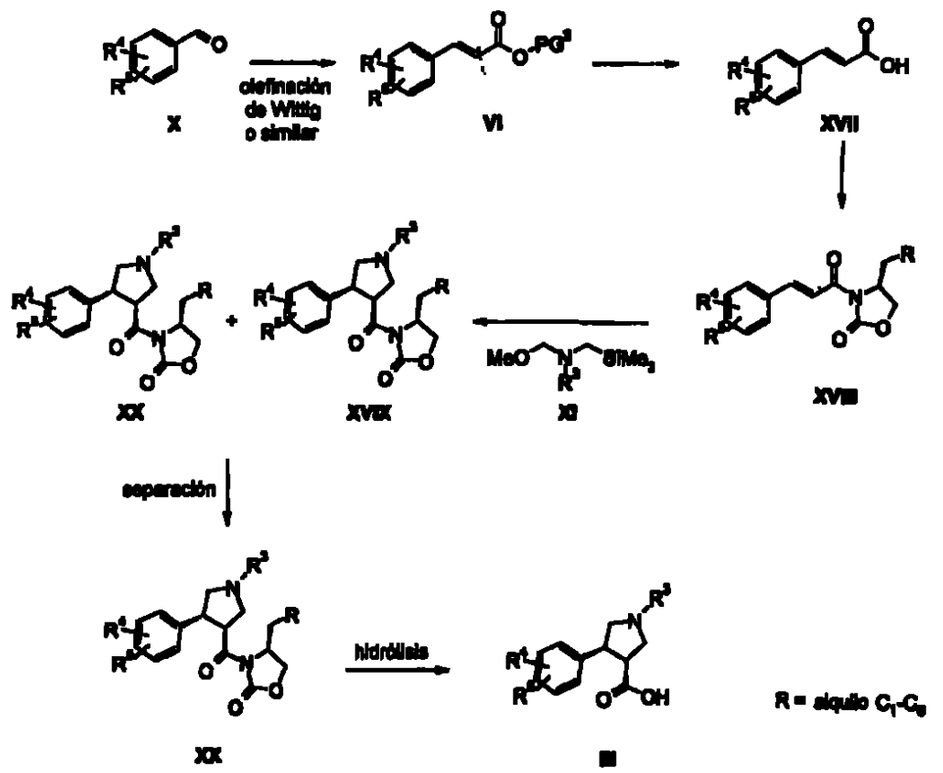
El compuesto de fórmula general (XII) obtenido a partir de la reacción de cicloadición es un racemato y puede requerir resolución en sus enantiómeros constituyentes, lo que puede conseguirse por HPLC preparativa usando un fase estacionaria quiral. Alternativamente el intermedio ácido de fórmula general (III) puede resolverse por métodos convencionales (por ejemplo formación de derivados diastereoméricos por reacción con un reactivo enantioméricamente puro, separación de los diastereómeros resultantes por métodos físicos y escisión en ácido (III).

Los compuestos intermedios de fórmula general (XII) pueden transformarse en compuestos de fórmula general (III) por hidrólisis del éster. Existen muchos métodos para conseguir esta transformación (véase Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fourth Edición. March, Jerry, 1992, p 378-383 publicado por Wiley, New York, N. Y. USA). En particular, el tratamiento de un compuesto de fórmula general (XII) con una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente orgánico adecuado proporcionará los compuestos correspondientes de fórmula general (III). Preferiblemente, en tales reacciones también se utilizan co-disolventes orgánicos miscibles en agua (tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano). Un método preferido en este documento para dicha hidrólisis de éster implica tratar el éster con trimetilsilanolato potásico en un disolvente inerte tal como éter dietílico a temperatura ambiente. Si se requiere, la reacción puede calentarse para potenciar la hidrólisis. La hidrólisis del éster también puede realizarse usando condiciones ácidas, por ejemplo, calentando el éster en un ácido acuoso tal como ácido clorhídrico. Ciertos ésteres se hidrolizan de forma más conveniente en condiciones ácidas, por ejemplo, ésteres de *terc*-butilo o benzhidrilo. Tales ésteres pueden escindirse por tratamiento con ácidos anhidros tales como ácido trifluoroacético o

cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico inerte tal como diclorometano.

El Esquema 3b ilustra una ruta alternativa para la preparación de un solo enantiómero del intermedio de pirrolidina ácido de fórmula general (III) a partir de intermedios de éster insaturados de fórmula general (VI), usando una oxazolidinona como auxiliar quiral. El ácido de fórmula (XVIII) puede obtenerse por hidrólisis del éster insaturado (VI) y puede emplearse una oxazolidinona como auxiliar quiral (donde R es preferiblemente fenilo, butilo terciario o iso-propilo) para proporcionar el intermedio de fórmula (XVIII). Como alternativa, la reacción de un compuesto de fórmula (VI) (cuando R = COt-Bu) con la sal de litio de una oxazolidinona, en un disolvente adecuado (por ejemplo, THF), también pueden proporcionar un compuesto de fórmula (XVIII).

El compuesto de fórmula (XVIII) experimentará una cicloadición de iluro de [3+2]-azometina por reacción con el compuesto de fórmula general (XI), para proporcionar los diastereómeros (XX) y (XVIX) que pueden separarse por cromatografía o cristalización e hidrolizarse para dar una pirrolidina de fórmula (III).

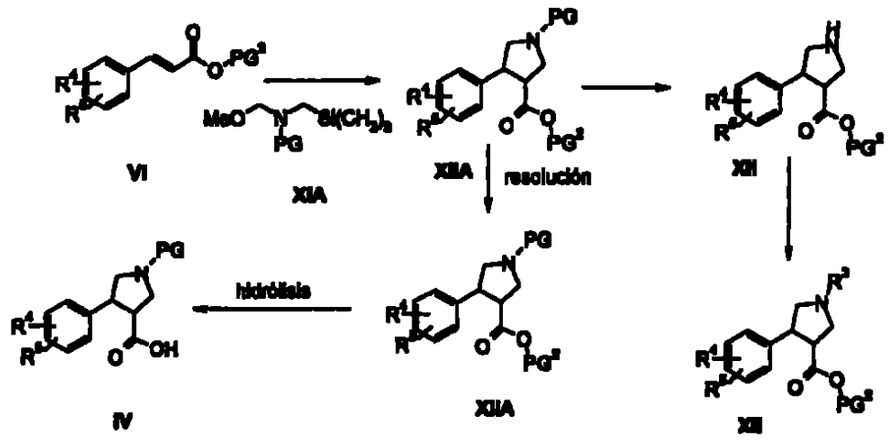


Esquema 3b

El Esquema 4 ilustra que la síntesis de intermedios ácidos de pirrolidina

protegidos de fórmula general (IV) puede conseguirse usando un método similar al proceso descrito anteriormente en este documento para el intermedio de fórmula general (III), con la excepción de que el intermedio de fórmula general (XIIA) contiene un grupo protector de nitrógeno que posteriormente puede retirarse en el esquema sintético. Una vez que se ha retirado el grupo protector usando cualquier técnica convencional adecuada, pueden introducirse grupos R^3 alternativos por los métodos descritos en el esquema 2.

Las pirrolidinas de fórmula general IV con un grupo protector de nitrógeno también pueden obtenerse de forma enantioselectiva empleando un auxiliar quiral de oxazolidinona, de forma similar a la descrita en el Esquema 3b.

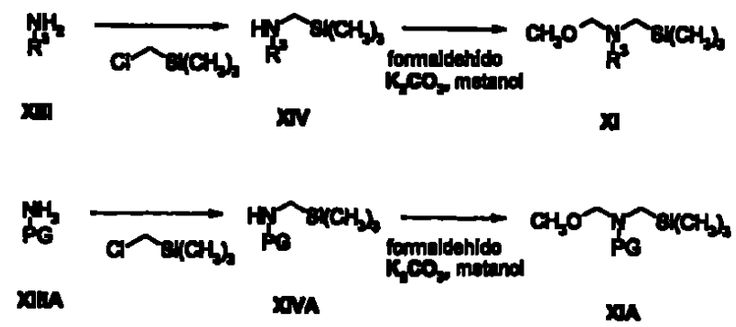


Esquema 4

Con respecto a los compuestos (VI), (XIA), (XIIA), (XII) y (IV) en el Esquema 4, las definiciones de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en este documento para compuestos de fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. En las fórmulas (XIA), (XIIA), y (IV), PG se selecciona entre grupos protectores de nitrógeno adecuados. En las fórmulas (VI), (XIIA), (VII) PG^2 se selecciona entre grupos protectores de ácidos carboxílicos adecuados.

La síntesis de compuestos precursores de iluro de azometina de fórmula general (XI) puede conseguirse como se ilustra en el esquema 5. De esta forma, una amina primaria de fórmula general (XIII) puede alquilarse por tratamiento con clorometiltrimetilsilano, opcionalmente puro o en un disolvente inerte, calentando la reacción si es necesario. Posteriormente, los intermedios resultantes (XIV) pueden hacerse reaccionar con formaldehído en metanol y en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico o *terc*-butilamina, para producir los interme-

dios (XI). Para producir intermedios similares (XIA) que contienen un grupo protector de nitrógeno puede realizarse a continuación una secuencia de reacción similar.



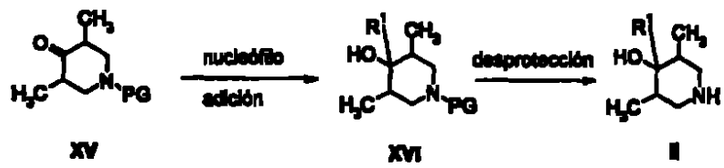
XIII XIV XI

XIIIA XIVA XIA

Esquema 5

Con respecto a los compuestos (XIII), (XIIIA), (XIV), (XIVA), (XIA), y (XI) en Esquema 5, las definiciones de R^3 son como se han definido anteriormente en este documento para los compuestos de fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. En las fórmulas (XIIIA), (XIVA), (XIA), PG se selecciona entre grupos protectores de nitrógeno adecuados.

Como se ilustra en el Esquema 6, los intermedios de piperidina de fórmula general (II), en los que R^2 = OH, pueden prepararse por adición de nucleófilos organometálicos a cetonas de fórmula general (XV) que contienen un grupo protector de nitrógeno adecuado para producir intermedios de fórmula general (XVI). Tal adición nucleófila se realiza generalmente a una baja temperatura en un disolvente etéreo o no polar, usando reactivo de Grignard, organolitio u otro reactivo organometálico. Estos reactivos organometálicos pueden fabricarse por intercambio halógeno-metal usando un precursor de haluro adecuado, Y-Br o Y-I y n-butil litio o t-butil litio. Los grupos protectores adecuados incluyen Bn, que puede retirarse por hidrogenación, o Boc, que puede retirarse por tratamiento con un ácido tal como TFA, o PMB que puede retirarse por tratamiento con DDQ, CAN o cloroformiato de cloroetilo, para producir el intermedio de piperidina deseado de fórmula general (II). Con ciertos grupos protectores y en ciertas condiciones, el grupo protector puede ser lábil al tratamiento con el reactivo organometálico y de esta forma pueden realizarse ambas transformaciones en una etapa, por ejemplo, cuando PG = Boc, el grupo protector puede escindirse a veces cuando los intermedios de fórmula VII se tratan con un reactivo organometálico.

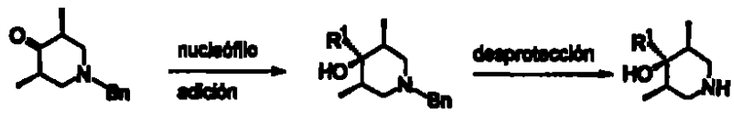


XV XVI II

Esquema 6

Con respecto a los compuestos (XV), (XVI), y (II) en el esquema 6, las definiciones de R^1 son como se han definido anteriormente en este documento para los compuestos de fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. En las fórmulas (XV), (XVI), PG se selecciona entre grupos protectores de nitrógeno adecuados.

Como se ilustra en el Esquema 7, cuando se usa (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetil-piperidin-4-ona, la estereoquímica de la adición se favorece de tal forma que el grupo hidroxilo en el producto está en posición *cis* respecto a los dos grupos metilo. En la bibliografía se ha descrito la adición controlada a sistemas carbonilo tales como éste (Journal of Medicinal Chemistry (1964), 7(6), p 726-8).

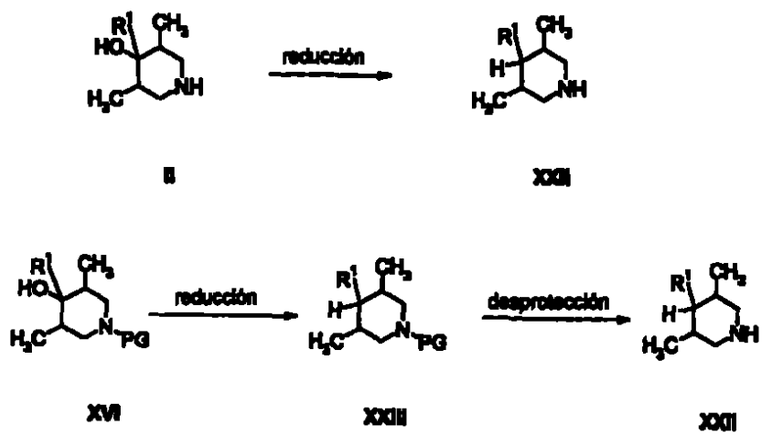


XV XXI II

Esquema 7

Con respecto a los compuestos (XV), (XXI) y (II) en el Esquema 7, las definiciones de R^1 son como se han definido anteriormente en este documento para los compuestos de fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. En las fórmulas (XV), (XXI), PG se selecciona entre grupos protectores de nitrógeno adecuados.

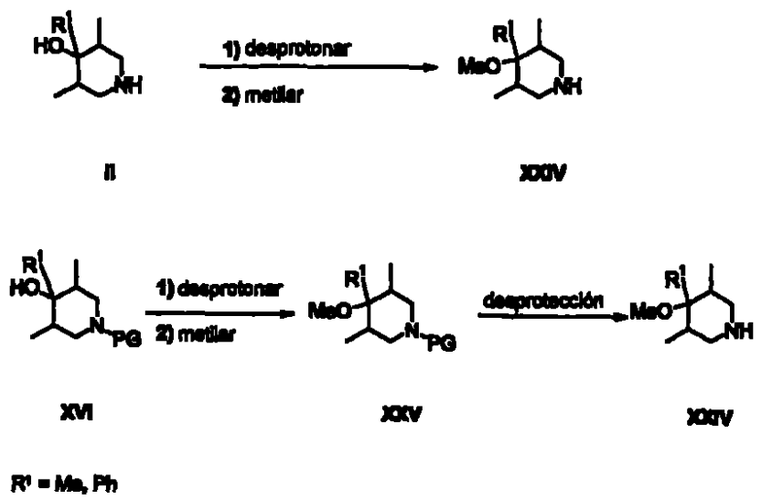
Además, el Esquema 8 ilustra que, en condiciones de reducción forzosa, tales como hidrogenación a alta presión y/o temperatura, o ácido fuerte más trietilsilano, los compuestos intermedios de fórmula general (II), en los que R^2 = OH, pueden transformarse en compuestos intermedios de fórmula general (II) en los que R^2 = H. En ciertos casos la protección del átomo de nitrógeno de piperidina puede ser necesaria para facilitar esta transformación. De esta forma, los intermedios de fórmula general (XVI) pueden transformarse en otros compuestos intermedios de fórmula general (XXII) en los que R^2 = H, y desprotegerse posteriormente para proporcionar compuestos de fórmula general (II) en los que R^2 = H.



Esquema 8

Con respecto a los compuestos (XVI) y (II) en el Esquema 8, las definiciones de R^1 son como se han definido anteriormente en este documento para los compuestos de fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. En las fórmulas (II), y (XXIII), PG se selecciona entre grupos protectores de nitrógeno adecuados.

Además, el esquema 9 ilustra que los compuestos intermedio de fórmula general (II), en los que R^2 = OH pueden transformarse en otros compuestos intermedios de fórmula general (II) en los que R^2 = OMe. Esta transformación puede realizarse por síntesis convencional de éter de Williamson. Es decir, el grupo alcohol en los compuestos de fórmula general (II), en los que R^2 = OH puede desprotonarse con una base fuerte tal como hidruro sódico, en un disolvente anhidro, tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida, y el anión resultante hacerse reaccionar con yodometano, calentando la reacción si es necesario. La protección del átomo de nitrógeno de piperidina puede ser necesaria para facilitar esta transformación, y de esta forma, los intermedios de fórmula general (XVI) en los que R^2 = OH pueden transformarse en otros compuestos intermedios de fórmula general (XXV) en los que R^2 = OMe, y desprotegerse posteriormente para proporcionar compuestos de fórmula general (II) en los que R^2 = OMe, como se ilustra en el Esquema 9.



Esquema 9

Con respecto a los compuestos (XVI), y (II) en Esquema 9, las definiciones de R^1 son como se han definido anteriormente en este documento para los compuestos de fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. En las fórmulas (II), y (XVI), PG se selecciona entre grupos protectores de nitrógeno adecuados.

Los especialistas en la técnica apreciarán que, además de grupos protectores de nitrógeno, como se ha descrito anteriormente en este documento, en distintos momentos durante la síntesis de los compuestos de fórmula I, puede ser necesario proteger otros grupos, tales como por ejemplo grupos hidroxi, con un grupo protector adecuado y después retirar el grupo protector. Los métodos para la desprotección de cualquier grupo particular dependerán del grupo protector. Como referencia de la metodología de protección/desprotección véase "Protective groups in Organic Synthesis", TW Greene y PGM Wutz. Por ejemplo, cuando un grupo hidroxi se protege como un éter metílico, las condiciones de desprotección comprenden calentar a reflujo en HBr acuoso al 48% o agitar con tribromuro de borano en diclorometano. Como alternativa, cuando un grupo hidroxi se protege como un éter bencílico, las condiciones de desprotección comprenden la hidrogenación con un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno.

De acuerdo con una realización preferida, la presente invención proporciona procesos para la preparación de compuestos de fórmula general (I) usando métodos análogos a los proporcionados para la preparación de los compuestos del Ejemplo 1 mediante las preparaciones 1 a 5 y 12 a 16 y, más preferiblemente, los del Ejemplo 5 mediante las preparaciones 1, 21, 22b, 4, 5 y 12 a 16 con la estereo-

química definida en los mismos.

De acuerdo con una realización adicional, la presente invención proporciona independientemente: el compuesto intermedio de la preparación 1; y/o el compuesto intermedio de la preparación 2; y/o el compuesto intermedio de la preparación 3; y/o el compuesto intermedio de preparación 4; y/o el compuesto intermedio de la preparación 5; y/o el compuesto intermedio de la preparación 21; y/o el compuesto intermedio de la preparación 22b; y/o el compuesto intermedio de la preparación 12; y/o el compuesto intermedio de la preparación 13; y/o el compuesto intermedio de la preparación 14; y/o el compuesto intermedio de la preparación 15; y/o el compuesto intermedio de la preparación 16.

Los mecanismos generales de reacción descritos anteriormente en este documento para la preparación de nuevos materiales de partida usados en los métodos anteriores son convencionales y los reactivos apropiados y las condiciones de reacción para su obtención o preparación, así como los procedimientos para el aislamiento de los productos deseados, son bien conocidos por los especialistas en la técnica en referencia a precedentes bibliográficos y a los Ejemplos y Preparaciones de este documento.

ACTIVIDAD DE MCR4

Los compuestos de la presente invención tienen utilidad como agonistas de MCR4 en el tratamiento de diversos estados de enfermedad.

Preferiblemente, dichos agonistas de MCR4 muestran una potencia funcional en el receptor de MC4 expresada como una EC_{50} menor de aproximadamente 1000 nM, más preferiblemente menor de 150 nM, aún más preferiblemente menor de aproximadamente 100 nM, aún más preferiblemente menor de aproximadamente 50 nM y especialmente menor de aproximadamente 10 nM, donde dicha medida de EC_{50} de potencia funcional de MCR4 puede realizarse usando los Protocolos C o E como se describen posteriormente en este documento. Se han ensayado compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 12, 20, 16, 48, 1, 5, 6, 22, 13, 9, 10, 50, 14, 17, 19, 53, 40, 15, 52, 51, 8, 33, 31, 34, 35, 36, 42, 44 y 47, y se ha descubierto que muestran potencias funcionales menores de aproximadamente 150 nM en el receptor de MC4. De esta forma, de acuerdo con una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I con una potencia funcional en el receptor MC4*R* de menos de aproximadamente 150 nM. Se ha

ensayado un grupo preferido de compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 1, 5, 6, 22, 13, 9, 17, 19, 53, 15, 52, 51, 8, 31, 34, 35, 42, 44 y 47 y se ha descubierto que muestran potencias funcionales de menos de aproximadamente 50 nM en el receptor de MC4. Se ha ensayado otro grupo preferido de compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 1, 5, 9, 19, 8, 31, 34, 35, 42 y 47, y se ha descubierto que muestran potencias funcionales de menos de aproximadamente 10 nM en el receptor de MC4.

Los compuestos preferidos de este documento muestran potencia funcional en el receptor MCR4 como se ha definido en este documento anteriormente y son selectivos para MCR4 con respecto a MCR1. Preferiblemente, dichos agonistas de MCR4 tienen una selectividad por MCR4 con respecto a MCR1, teniendo dichos agonistas del receptor MCR4 una selectividad funcional al menos aproximadamente 10 veces, *preferiblemente al menos aproximadamente* 20 veces, *más preferiblemente* al menos aproximadamente 30 veces, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 100 veces, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 300 veces, incluso aún más preferiblemente al menos aproximadamente 500 veces y especialmente al menos aproximadamente 1.000 veces mayor por el receptor MCR4 en comparación con el receptor MCR1, basándose dichas evaluaciones de selectividad relativa en la medición de potencias funcionales de MCR1 y MCR4 que puede realizarse usando los Protocolos A y C, o E como se describen posteriormente en este documento. Los compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 1, 5, 6, 13, 10, 50, 14, 17, 33, 31 y 35, muestran una potencia funcional en el receptor MCR4 y se han ensayado y comprobado que muestran una selectividad por MCR4 con respecto MCR1 mayor de aproximadamente 10 veces. De esta forma, de acuerdo con una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I que muestran potencia funcional en el receptor MCR4 y muestran una selectividad por MCR4 con respecto a MCR1 mayor de aproximadamente 10 veces. Un grupo *preferido de compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los* compuestos de los Ejemplos 1, 5, 13, 14, 17, 31 y 35, que muestran potencia funcional en el receptor MCR4 se han ensayado y se ha descubierto que muestran una selectividad por MCR4 con respecto a MCR1 mayor de aproximadamente 30 veces. Un grupo más preferido de compuestos de acuerdo con la presente

invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 13, 14, 31 y 35, muestran potencia funcional en el receptor MCR4 y se han ensayado y se ha descubierto que muestran una selectividad por MCR4 con respecto a MCR1 mayor de aproximadamente 100 veces.

Preferiblemente, dichos agonistas de MCR4 tienen una selectividad por MCR4 con respecto a MCR3, teniendo dichos agonistas del receptor MCR4 una selectividad funcional al menos aproximadamente 10 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 30 veces, más preferiblemente al menos aproximadamente 100 veces, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 300 veces, incluso aún más preferiblemente al menos aproximadamente 500 veces y especialmente al menos aproximadamente 1000 veces mayor por un receptor MCR4 en comparación con el receptor MCR3, basándose dichas evaluaciones de selectividad en la medición de potencias funcionales de MCR3 y MCR4 que puede realizarse usando los Protocolos A y B, o E como se describen posteriormente en este documento. Los compuestos de los Ejemplos 1, 2 y 3 muestran potencia funcional en el receptor MCR4 y se han ensayado y se ha descubierto que muestran una selectividad por MCR4 con respecto a MCR3 mayor de aproximadamente 30 veces.

Los compuestos preferidos en este documento muestran potencia funcional en el receptor MCR4 como se ha definido anteriormente en este documento y son selectivos por MCR4 con respecto a MCR5. Preferiblemente, dichos agonistas de MCR4 tienen una selectividad por MCR4 con respecto a MCR5, teniendo dichos agonistas del receptor MCR4 una selectividad funcional al menos aproximadamente 10 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 30 veces, más preferiblemente al menos aproximadamente 100 veces, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 300 veces, incluso aún más preferiblemente al menos aproximadamente 500 veces y especialmente aproximadamente 1000 veces mayor por un receptor MCR4 en comparación con el receptor MCR5, basándose dichas evaluaciones de selectividad relativa en la medición de potencias funcionales de MCR5 y MCR4 que puede realizarse usando los Protocolos D y E como se describen posteriormente en este documento. Los compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de Ejemplos 1, 5, 6, 22, 13, 9, 10, 50, 14, 17, 19, 53, 15, 52, 51, 33, 31, 35, 42 y 44, muestran potencia funcional en el receptor MCR4 y se han ensayado y se ha descubierto que muestran una selectividad por MCR4 con respecto a MCR5 mayor de aproximadamente 10 veces. De

esta forma, de acuerdo con una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I que muestran potencia funcional en el receptor MCR4 y muestran una selectividad por MCR4 con respecto a MCR5 mayor de aproximadamente 10 veces. Un grupo preferido de compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 1, 5, 22, 13, 9, 50, 17, 19, 53, 15, 52, 31, 33, 35, 42 y 44, muestran potencia funcional en el receptor MCR4 y se han ensayado y se ha descubierto que muestran una selectividad por MCR4 con respecto a MCR5 mayor de aproximadamente 100 veces. Un grupo más preferido de compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 22, 13, 19, 15, 35, 42 y 44, muestran potencia funcional en el receptor MCR4 y se han ensayado y se ha descubierto que muestran una selectividad por MCR4 con respecto a MCR5 mayor de aproximadamente 300 veces.

Preferiblemente, dichos agonistas de MCR4 tienen una selectividad por MCR4 con respecto a MCR1 y MCR3, teniendo dichos agonistas del receptor MCR4 una selectividad funcional al menos aproximadamente 10 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 30 veces, más preferiblemente al menos aproximadamente 100 veces, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 300 veces, incluso aún más preferiblemente al menos aproximadamente 1000 veces mayor por un receptor MCR4 en comparación con los receptores MCR1 y MCR3.

Los compuestos preferidos en este documento muestran potencia funcional en el receptor MCR4 como se define anteriormente en este documento y son selectivos por MCR4 con respecto a MCR1 y MCR5. Preferiblemente, dichos agonistas MCR4 tienen una selectividad por MCR4 con respecto a MCR1 y MCR5, teniendo dichos agonistas de receptor MCR4 una selectividad funcional al menos aproximadamente 10 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 30 veces, más preferiblemente al menos aproximadamente 100 veces, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 300 veces, incluso aún más preferiblemente al menos aproximadamente 500 veces y especialmente al menos aproximadamente 1000 veces mayor por un receptor MCR4 en comparación con los receptores MCR1 y MCR5.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 1, 5, 6, 13, 10, 50, 14, 17, 33, 31 y 35, muestran

potencia funcional en el receptor MCR4 y se han ensayado y se ha descubierto que muestran una selectividad por el receptor MCR4 en comparación con los receptores MCR1 y MCR5 mayor de aproximadamente 10 veces. De esta forma, de acuerdo con una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I que muestran potencia funcional en el receptor MCR4 y muestran una selectividad por el receptor MCR4 en comparación con los receptores MCR1 y MCR5 mayor de aproximadamente 10 veces. Un grupo preferido de compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 1, 5, 13, 31 y 35, muestran potencia funcional en el receptor MCR4 y se han ensayado y se ha descubierto que muestran una selectividad por el receptor MCR4 en comparación con los receptores MCR1 y MCR5 mayor de aproximadamente 100 veces.

Preferiblemente, dichos agonistas de MCR4 tienen una selectividad por MCR4 con respecto a MCR3 y MCR5, teniendo dichos agonistas del receptor MCR4 una selectividad funcional de al menos aproximadamente 10 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 30 veces, más preferiblemente al menos aproximadamente 100 veces, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 300 veces, y todavía más preferiblemente al menos aproximadamente 1000 veces mayor por un receptor MCR4 en comparación con los receptores MCR3 y MCR5.

Además de su papel en el tratamiento de la disfunción sexual, es probable que los compuestos de la presente invención sean eficaces en varias indicaciones adicionales como se describen posteriormente en este documento. Los términos "tratar" o "tratamiento", como se usan en este documento, pretenden incluir tanto la prevención como el control, es decir, el tratamiento profiláctico y paliativo de las afecciones indicadas.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones que incluyen, aunque sin limitación, el tratamiento de disfunciones sexuales masculinas y femeninas incluyendo trastorno de deseo sexual hipoactivo, trastorno de excitación sexual, trastorno orgásmico y/o trastorno de dolor sexual femenino, disfunción eréctil masculina, obesidad (reduciendo el apetito, aumentando la tasa metabólica, reduciendo la ingesta de grasas o reduciendo el ansia de ingerir carbohidratos) y diabetes mellitus (potenciando la tolerancia a la glucosa y/o reduciendo la resistencia a la insulina), hipertensión,

hiperlipidemia, osteoartritis, cáncer, enfermedad de la vesícula biliar, apnea del sueño, depresión, ansiedad, compulsión, neurosis, insomnio/trastorno del sueño, abuso de sustancias, dolor, fiebre, inflamación, modulación inmune, artritis reumatoide, oscurecimiento de la piel, acné y otros trastornos de la piel, potenciación neuroprotectora, cognitiva y de memoria incluyendo el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Algunos compuestos de fórmula I muestran una actividad altamente específica hacia el receptor de melanocortina-4, lo que hace que sean especialmente útiles en el tratamiento de las disfunciones sexuales masculinas y femeninas, así como de la obesidad.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de la disfunción sexual masculina y femenina, particularmente la disfunción eréctil masculina.

La disfunción sexual femenina (FSD) incluye trastorno de excitación sexual femenino (FSAD), trastornos del deseo tales como trastorno del deseo sexual hipoactivo (falta de interés en el sexo) y trastornos orgásmicos tales como anorgasmia (incapacidad de alcanzar el orgasmo).

La disfunción sexual masculina incluye disfunción eréctil masculina (MED) y trastornos eyaculatorios tales como anorgasmia (incapacidad de alcanzar el orgasmo) o trastornos del deseo tales como trastorno del deseo sexual hipoactivo (falta de interés en el sexo).

Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para tratar disfunciones sexuales femeninas incluyendo el trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de excitación sexual, trastornos orgásmico, trastorno del dolor sexual y disfunción eréctil masculina.

Los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para tratar disfunciones sexuales femeninas, disfunción eréctil masculina, obesidad y diabetes.

<u>Disfunción Eréctil Masculina (MED)</u>

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de la disfunción sexual masculina, particularmente la disfunción eréctil masculina. La Disfunción Eréctil Masculina (MED), conocida también como trastorno eréctil masculino, se define como:

"la incapacidad para conseguir y/o mantener una erección del pene para un

rendimiento sexual satisfactorio" (NIH Consensus Development Panel on Impotence, 1993)"

Se ha estimado que la frecuencia de la disfunción eréctil (ED) en todos los grados (impotencia mínima, moderada y completa) es del 52% en hombres de 40 a 70 años, con tasas más altas en hombres mayores de 70 años (Melman *et al* 1999, J. Urology, 161, p 5-11). La afección tiene un impacto negativo significativo sobre la calidad de vida del individuo y su compañera, provocando como resultado a menudo una mayor ansiedad y tensión que puede conducir a depresión y baja auto-estima. Aunque hace dos décadas, la MED se consideraba principalmente un trastorno psicológico (Benet *et al* 1994 Comp. Ther., 20: 669-673), se sabe que para la mayoría de los individuos hay una causa orgánica subyacente. Como resultado, se ha progresado mucho en la identificación del mecanismo de la erección normal del pene y la patofisiología de la MED.

La erección del pene es un suceso hemodinámico que depende del equilibrio entre la contracción y la relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos y de la vasculatura del pene (Lerner *et al* 1993, J. Urology, 149, 1256-1255). El músculo liso del cuerpo cavernoso también se denomina en este documento músculo liso corporal o en el sentido plural cuerpos cavernosos. La relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos conduce a un mayor flujo de sangre en los espacios trabeculares de los cuerpos cavernosos, haciendo que se expandan contra la túnica circundante y compriman las venas de drenaje. Esto produce una amplia elevación en la presión sanguínea, que tiene como resultado una erección (Nailoor, 1998, J. Urology, 81, 424-431).

Los cambios que se producen durante el proceso eréctil son complejos y requieren un alto grado de control coordinado que implica al sistema nervioso central y periférico y al sistema endocrino (Nailoor, 1998, J. Urology, 81, 424-431). La contracción del músculo liso corporal se modula por inervación noradrenérgica simpática mediante la activación de adrenoceptores α_1 postsinápticos. La MED puede estar asociada con un aumento en el tono del músculo liso endógeno de los cuerpos cavernosos. Sin embargo, el proceso de la relajación del músculo liso corporal está mediado parcialmente por neurotransmisión no adrenérgica y no colinérgica (NANC). Hay varios neurotransmisores NANC que se encuentran en el pene, distintos de NO, tales como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP). El principal factor de relajación

responsable de mediar esta relajación es el óxido nítrico (NO), que se sintetiza a partir de L-arginina por la óxido nítrico sintasa (NOS) (Taub *et al* 1993 Urology, 42, 698-704). Se cree que la reducción del tono del músculo liso corporal puede ayudar al NO a inducir la relajación de los cuerpos cavernosos. Durante la excitación sexual en el sexo masculino, se libera NO desde las neuronas y el endotelio y se une y activa la guanilato ciclasa soluble (sGC) situada en las células del músculo liso y en el endotelio, conduciendo a un aumento en los niveles de guanosina 3',5'-monofosfato cíclico (GMPc) intracelular. Este aumento de GMPc provoca una relajación de los cuerpos cavernosos debido a una reducción en la concentración de calcio intracelular ($[Ca^{2+}]_i$), mediante mecanismos desconocidos que se cree que implican la activación de la proteína quinasa G (posiblemente debido a la activación de bombas de Ca^{2+} y canales de K^+ activados con Ca^{2+}).

Se han identificado múltiples sitios potenciales dentro del sistema nervioso central para la modulación del comportamiento sexual. Se cree que los neurotransmisores clave son la serotonina, norepinefrina, oxitocina, óxido nítrico, dopamina y melanocortinas, por ejemplo, hormona de estimulación de los alfa-melanocitos. La función sexual puede ajustarse imitando las acciones de uno de estos neurotransmisores clave.

Las melanocortinas son péptidos derivados de pro-opiomelanocortinas (POMC) que se unen y activan receptores acoplados a la proteína G (GPCR) de la familia de receptores de melanocortina. Las melanocortinas regulan un amplio número de procesos fisiológicos incluyendo la función sexual y el comportamiento sexual, la ingesta de alimentos y el metabolismo.

Hay cinco receptores de melanocortina que se han clonado, MCR1, MCR2, MCR3, MCR4, MCR5, y se expresan en diversos tejidos. MCR1 se expresa específicamente en melanocitos y células de melanoma, MCR2 es el receptor de ACTH y se expresa en el tejido adrenal, MCR3 se expresan principalmente en el cerebro y el sistema límbico, MCR4 se expresa ampliamente en el cerebro y en la médula espinal y MCR5 se expresa ampliamente en el cerebro y en muchos tejidos periféricos incluyendo la piel, tejido adiposo, músculo esquelético y tejido linfoide. MCR3 puede estar implicado en el control de la función sexual, de la ingesta de alimentos y en la termogénesis. Se ha demostrado que la activación de MCR4 induce la erección del pene en roedores y que la inactivación de MCR4 causa obesidad (revisado en Hadley, 1999, Ann N Y Acad Sci., 885:1-21, Wikberg et al

2000, Pharmacol Res., 42(5), 393-420).

Se ha descubierto que los agonistas sintéticos del receptor de melanocortina inician erecciones en hombres con disfunción eréctil psicogénica (Wessells et al, Int J Impot Res. 2000 Oct;12 Suppl 4:S74-9.). Wessels et al describen los efectos de Melanotan II (MT II), un agonista no selectivo del receptor de melanocortina, en sujetos humanos con disfunción eréctil (ED). Se administró MT II a 20 hombres con ED psicogénica y orgánica usando un diseño cruzado controlado con placebo doble ciego. La rigidez del pene se observó durante 6 horas usando RigiScan. El nivel de deseo sexual y efectos secundarios se obtuvieron con un cuestionario. En ausencia de estímulo sexual, Melanotan II provocó erección del pene en 17 de 20 hombres. Los sujetos experimentaron una media de 41 minutos con una rigidez Rigiscan > 80%. Se informó de un mayor deseo sexual en 13/19 (68%) dosis de MT II frente a 4/21 (19%) de placebo (P<0,01). Las náuseas y bostezos fueron efectos secundarios presentados frecuentemente debidos a MT II; con una dosis de 0,025 mg/kg, 12,9% de los sujetos tuvo náuseas severas. Las reacciones adversas observadas con MT-II pueden ser el resultado de la activación de MC-1R, MC-2R, MC-3*R* y/o MC 5R.

En este documento se propone que un agonista selectivo de MCR4 puede administrarse por vía oral (incluyendo administración bucal o sublingual) y será eficaz en el tratamiento de la disfunción sexual femenina o disfunción eréctil masculina, pero estará exento de efectos secundarios significativos tales como los observados por Wessels et al, es decir, será un agente selectivo que se tolerará mejor.

PT-141 de Palatin es otro análogo de péptido sintético de alfa-MSH. Es un agonista de los receptores de melanocortina incluyendo el MC3*R* y MC4*R*. Molinoff et al (Ann N.Y. Acad. Sci. (2003), 994, 96-102) describen cómo "la administración de PT-141 a ratas y primates no humanos tiene como resultado erecciones del pene. La administración sistémica de PT-141 a ratas activa a las neuronas del hipotálamo como se demuestra por un aumento en la inmunorreactividad c-Fos. Ciertas neuronas en la misma región del sistema nervioso central absorben el virus de la pseudorrabia inyectado en los cuerpos cavernosos del pene de la rata. La administración de PT-141 (por vía intranasal o subcutánea) a hombres normales y a pacientes con disfunción eréctil tuvo como resultado un rápido aumento dependiente de la dosis en la actividad eréctil."

El uso de PT-141 para la disfunción sexual se describe en los documentos U.S. 5.576.290, U.S. 6.579.968 y U.S. 2002/0107.182A1. Además, los péptidos tales como MT-II o PT-141 se metabolizan de forma extensiva en el intestino y, como tales, se administran más eficazmente por vía parenteral, tal como por vía subcutánea, intravenosa, intranasal o intramuscular, ya que no se absorben en la circulación sistémica cuando se administran por vía oral.

De esta forma, sería deseable crear compuestos agonistas de MCR4 para el tratamiento de disfunciones sexuales masculinas y femeninas adecuados para administración oral (incluyendo administración bucal o sublingual) y que reduzcan o eviten efectos secundarios indeseables tales como nauseas.

En este documento se propone que los agonistas selectivos de MCR4 de acuerdo con la presente invención presentarán biodisponibilidad oral y, como tales, podrán administrarse adicionalmente por vía oral (incluyendo administración bucal o sublingual).

Ha habido numerosos informes que ilustran que los agonistas selectivos de MCR4 aumentan la actividad eréctil en ratas (Martin et al, 2002, Eur J Pharmacol., 4 54(1), 71-79; Van Der Ploeg et al, 2002, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 99(17), 11381-11386). Un ejemplo de un agonista de MCR4 usado en estos estudios es *N*-[(3*R*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio-3-ilcarbonil]-((1*R*))-1-(4-clorobencil)-2-[4-ciclohexil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)piperidin-1-il]-2-oxoetilamina (1), que es un potente agonista selectivo del receptor de melanocortina subtipo-4 (Sebhat et al, 2002, J. Med. Chem., 45(21), 4588-4593).

Cragnolini et al (Neuropeptides, 34(3-4), 211-5) han demostrado que alfa-MSH aumenta de forma significativa el comportamiento de lordosis sexual en ratas hembra después de la inyección en el núcleo ventromedial del cerebro. Además, demostraron que HS014 (un supuesto antagonista de MCR4, Vergoni 1998, Eur. J. Pharmacol. 362(2-3), 95-101) bloquea de una forma dependiente de la dosis el efecto prosexual de alfa-MSH sobre la lordosis en ratas hembra. En el documento U.S. 6.051.555 se han descrito métodos para estimular la respuesta sexual en hembras usando diversos péptidos melanotrópicos (similares a MT II).

En esencia, MCR4 es un iniciador del comportamiento sexual masculino y femenino. Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual masculina y femenina y, en particular, de la disfunción

eréctil masculina.

Los pacientes con MED leve a grave se beneficiarían del tratamiento con los compuestos de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, las investigaciones iniciales sugieren que la proporción de respuesta de pacientes con MED leve, moderada y grave puede ser mayor con una combinación de agonista selectivo de MCR4/inhibidor de PDE5. La MED leve, moderada y grave son términos conocidos por el especialista en la técnica, pero se pueden encontrar pautas en The Journal of Urology, vol. 151, 54-61 (enero de 1994).

Las investigaciones iniciales sugieren que los grupos mencionados más adelante de pacientes de MED se beneficiarían del tratamiento con un agonista selectivo de MCR4 y/o un PDE5i (u otra combinación descrita posteriormente en este documento). Estos grupos de pacientes, que se describen con más detalle en Clinical Andrology vol. 23, no.4, pág. 773-782 y en el capítulo 3 del libro de I. Eardley y K. Sethia "Erectile Dysfunction-Current Investigation and Management, publicado por Mosby-Wolfe, son los siguientes: psicogénicos, orgánicos, vasculares, endocrinológicos, neurogénicos, arteriogénicos, disfunción sexual inducida por fármacos (lactogénicos) y disfunción sexual relacionada con factores cavernosos, particularmente causas venogénicas.

Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento en combinación con un inhibidor de PDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina.

Más adelante se describen inhibidores de PDE5 adecuados.

Disfunción Sexual Femenina (FSD)

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de la disfunción sexual femenina (FSD), particularmente FSAD.

De acuerdo con la invención, la FSD puede definirse como la dificultad o incapacidad de una mujer de encontrar satisfacción en la expresión sexual. La FSD es un término colectivo para varios trastornos sexuales femeninos (Leiblum, S.R. (1998) - Definition and classification of female sexual disorders. *Int. J. Impotence Res.*, **10**, S104-S106; Berman, J.R., Berman, L. & Goldstein, I. (1999) - Female sexual dysfunction: Incidence, pathophysiology, evaluations and treatment options. *Urology*, **54**, 385-391.). La mujer puede tener falta de deseo, dificultad con la excitación u orgasmo, dolor en el coito o una combinación de estos problemas. Varios tipos de enfermedades, medicaciones, lesiones o problemas psicológicos

pueden causar FSD. Los tratamientos en desarrollo se dirigen al tratamiento de subtipos específicos de FSD, principalmente trastornos del deseo y de la excitación.

Las categorías de FSD se definen mejor por contraste con las fases de la respuesta sexual femenina normal: deseo, excitación y orgasmo (Leiblum, S.R. (1998) - Definition and classification of female sexual disorders. *Int. J. Impotence* Res., **10**, S104-S106). El deseo o la libido es el apetito de la expresión sexual. Sus manifestaciones incluyen a menudo pensamientos sexuales en compañía de un compañero interesado o en exposición a otros estímulos eróticos. La excitación es la respuesta vascular a la estimulación sexual, un componente importante de la cual es la dilatación genital e incluye mayor lubricación vaginal, alargamiento de la vagina y mayor sensación/sensibilidad genital. El orgasmo es la liberación de la tensión sexual que culmina durante la excitación.

Por tanto, la FSD tiene lugar cuando una mujer tiene una respuesta inadecuada o insatisfactoria en cualquiera de estas fases, normalmente deseo, excitación u orgasmo. Las categorías de FSD incluyen trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de excitación sexual, trastornos orgásmicos y trastornos de dolor sexual. Aunque los compuestos de la invención mejorarán la respuesta genital a la estimulación sexual (como en el trastorno de excitación sexual femenina), al hacer esto también pueden mejorar el dolor asociado, las molestias y el malestar asociado con el coito y de esta forma tratar otros trastornos sexuales femeninos.

El trastorno del deseo sexual hipoactivo está presente si una mujer tiene poco o ningún deseo de expresión sexual y tiene pocos o ningún pensamiento o fantasía sexual. Este tipo de FSD puede estar causada por bajos niveles de testosterona debido a una menopausia natural o a una menopausia quirúrgica. Otras causas incluyen enfermedad, medicaciones, fatiga, depresión y ansiedad.

El trastorno de excitación sexual femenina (FSAD) se caracteriza por una respuesta genital inadecuada a la estimulación sexual. Los genitales no experimentan la dilatación que caracteriza a la excitación sexual normal. Las paredes vaginales están poco lubricadas, de forma que el coito es doloroso. Los orgasmos pueden verse impedidos. El trastorno de la excitación puede estar causado por los bajos niveles de estrógenos en la menopausia o después del parto y durante la lactancia, así como por enfermedad, con componentes vasculares tales como

diabetes y aterosclerosis. Otras causas pueden surgir por tratamiento con diuréticos, antihistamínicos, antidepresivos por ejemplo, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) o agentes antihipertensivos.

Los trastornos de dolor sexual (incluyendo dispareunia y vaginismo) se caracterizan por la presencia de dolor como resultado de la penetración y pueden deberse a medicaciones que reducen la lubricación, endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad inflamatoria del intestino o problemas del tracto urinario.

Como se ha analizado anteriormente, se cree que MCR4 es un iniciador del comportamiento sexual. El clítoris se considera un homólogo del pene (Levin, R.J. (1991), *Exp. Clin. Endocrinol.*, **98**, 61-69); el mismo mecanismo que proporciona una respuesta eréctil en el macho produce un aumento en el flujo sanguíneo genital en la hembra con el efecto asociado sobre la FSD. Además, se producen cambios en la proceptividad y receptividad (lordosis).

De esta forma, de acuerdo con un aspecto preferido de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la disfunción sexual femenina, más particularmente del trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de excitación sexual, trastorno orgásmico y trastorno del dolor sexual.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento o profilaxis del trastorno de excitación sexual, trastorno orgásmico y trastorno del deseo sexual hipoactivo, y más preferiblemente en el tratamiento o profilaxis del trastorno de excitación sexual.

En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de un sujeto con trastorno de excitación sexual femenino y trastorno del deseo sexual hipoactivo concurrente.

El Diagnostic and Statistical Manual (DSM) IV de la American Psychiatric Association define el Trastorno de Excitación Sexual Femenino (FSAD) como:

"... *una incapacidad persistente o recurrente para conseguir o mantener hasta finalizar la actividad sexual una respuesta de lubricación-hinchamiento adecuada para la excitación sexual. La alteración debe causar un notable malestar o dificultades interpersonales ....* ".

La respuesta de excitación consta de vasocongestión en la pelvis, lubricación vaginal y expansión e hinchazón de los genitales externos. La alteración causa

un notable malestar y/o dificultades interpersonales.

La FSAD es un trastorno sexual con una alta frecuencia que afecta a mujeres pre-, peri- y post-menopáusicas (± mujeres en terapia de sustitución hormonal (HRT)). Se asocia con trastornos concurrentes tales como depresión, enfermedades cardiovasculares, diabetes y trastornos urogenitales (UG).

Las consecuencias primarias de la FSAD son la falta de dilatación/hinchazón, falta de lubricación y falta de sensación genital placentera. Las consecuencias secundarias de la FSAD son un menor deseo sexual, dolor durante el coito y dificultad para conseguir un orgasmo.

Recientemente se ha hipotetizado que hay una base vascular para al menos parte de las pacientes con síntomas de FSAD (Goldstein *et al.*, Int. J. Impot. Res., 10, S84-S90, 1998) con datos en animales que apoyan esta hipótesis (Park *et al.*, Int. J. Impot. Res., 9, 27-37, 1997).

R.J. Levin informa de que debido a que "*... los genitales masculinos y femeninos se desarrollan embriológicamente a partir de tejido común, [que] se sostiene que las estructuras genitales masculinas y femeninas son homólogas entre sí. De esta forma, el clítoris es el homólogo del pene y los labios homólogos de la bolsa escrotal ...*" (Levin, R.J. (1991), *Exp. Clin. Endocrinol.*, **98**, 61-69).

Los fármacos candidatos para tratar la FSAD, cuya eficacia está siendo investigada, son principalmente terapias de disfunción eréctil que promueven la circulación en los genitales masculinos.

Los compuestos de la presente invención son ventajosos al proporcionar medios para recuperar una respuesta normal de excitación sexual - concretamente un mayor flujo sanguíneo en los genitales que conduce a dilatación vaginal, del clítoris y de los labios. Esto provocará una mayor lubricación vaginal mediante transudación de plasma, mayor aceptación vaginal y mayor sensibilidad genital. Por lo tanto, la presente invención proporciona medios para recuperar o potenciar la respuesta normal a la excitación sexual.

De esta forma, de acuerdo con un aspecto preferido de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del trastorno de excitación sexual femenino.

La expresión genitales femeninos en este documento significa: "Los órganos genitales que constan de un grupo interno y un grupo externo. Los

206

órganos internos están situados dentro de la pelvis y constan de los ovarios, los conductos uterinos, el útero y la vagina. Los órganos externos están en la superficie del diafragma urogenital y por debajo del arco pélvico. Comprenden el pubis, los labios mayores y los labios menores, el clítoris, el vestíbulo, el bulbo del vestíbulo y las glándulas vestibulares principales" (Gray's Anatomoy, C.D. Clemente, 13ª Edición Americana).

Los compuestos de la invención encuentran aplicación en las siguientes sub-poblaciones de pacientes con FSD: los jóvenes, los ancianos, mujeres pre-menopáusicas, peri-menopáusicas, post-menopáusicas con o sin terapia de sustitución hormonal.

Los compuestos de la invención encuentran aplicación en pacientes con FSD debida a:

i) Etiologías vasculogénicas, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares o ateroscleróticas, hipercolesterolemia, fumar cigarrillos, diabetes, hipertensión, radiación y traumatismo perineal, lesión traumática en el sistema vascular iliohipogástrico pudendal;

ii) Etiologías neurogénicas tales como lesiones en la médula espinal o enfermedades del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, diabetes, Parkinson, accidentes cerebrovasculares, neuropatías periféricas, traumatismo o cirugía pélvica radical;

iii) Etiologías hormonales/endocrinas tales como disfunción del eje hipotalámico/pituitaria/gónadas, o disfunción de los ovarios, disfunción del páncreas, castración médica o quirúrgica, deficiencia de andrógenos, altos niveles circulantes de prolactina, por ejemplo, hiperprolactinemia, menopausia natural, insuficiencia ovárica prematura, hiper e hipotiroidismo;

iv) Etiologías psicogénicas tales como depresión, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad, depresión postnatal/"Baby Blues", problemas emocionales y de relaciones, ansiedad secundaria de la aprensión al fracaso sexual, problemas conyugales, actitudes disfuncionales, fobias sexuales, inhibición religiosa o experiencias traumáticas pasadas; y/o

v) Disfunción sexual inducida por fármacos como resultado de una terapia con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y otras terapias con antidepresivos (tricíclicos y tranquilizantes principales), terapias antihipertensivas, fármacos simpatolíticos, terapia con píldora anticonceptiva oral

crónica.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un agente activo auxiliar para el tratamiento de la disfunción sexual, obesidad o diabetes. Los agentes activos auxiliares adecuados para uso en las combinaciones de la presente invención incluyen:

1) Compuestos que modulan la acción de factores natriuréticos, en particular, del factor natriurético auricular (también conocido como péptido natriurético auricular), factores natriuréticos de tipo B y tipo C tales como inhibidores o endopeptidasa neutra y, en particular, los compuestos descritos y reivindicados en el documento WO 02/02513, WO 02/03995, WO 02/079143 y EP-A-1258474 y especialmente el compuesto del Ejemplo 22 del documento WO 02/079143, ácido (2S)-2{[1-(3-4(-clorofenil)propil]amino}carbonil)-ciclopentil]metil}-4-metoxibutanoico;

2) Compuestos que inhiben la enzima convertidora de angiotensina tales como enapril, e inhibidores combinados de la enzima convertidora de angiotensina y endopeptidasa neutra tales como omapatrilat;

3) Sustratos para la NO-sintasa, tales como L-arginina;

4) Agentes de reducción de colesterol tales como estatinas (por ejemplo, atorvastatina/Lipitor- marca registrada) y fibratos;

5) Moduladores de receptores de estrógenos y/o agonistas de estrógenos y/o antagonistas de estrógenos, preferiblemente raloxifeno o lasofoxifeno, (-)-*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, cuya preparación se detalla en el documento WO 96/21656;

6) Un inhibidor de PDE, más particularmente un inhibidor de PDE 2, 3, 4, 5, 7 o 8, preferiblemente un inhibidor de PDE2 o PDE5 y aún más preferiblemente un inhibidor de PDE5 (véase a continuación en este documento), teniendo dichos inhibidores preferiblemente una IC50 contra la enzima respectiva de menos de 100 nM (con la condición de que los inhibidores de PDE 3 y 4 sólo se administran tópicamente o por inyección en el pene);

7) Proteína intestinal vasoactiva (VIP), mimético de VIP, análogo de VIP, más particularmente mediado por uno o más de los subtipos de receptor de VIP $VPAC_1$, VPAC o PACAP (péptido de activación de la adenilato ciclasa de la pituitaria), uno o más de un agonista del receptor de VIP o un análogo de VIP (por ejemplo Ro-125-1553) o un fragmento de VIP, uno o más de un antagonista de

adrenoceptores α con combinación de VIP (por ejemplo Invicorp, Aviptadil);

8) Un agonista, antagonista o modulador de receptores de serotonina, más particularmente agonistas, antagonistas o moduladores de receptores 5HT1A (incluyendo VML 670 [WO02/074288] y flibanserin [US2003/0104980]), 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 y/o 5HT6, incluyendo los descritos en los documentos WO-09902159, WO-00002550 y/o WO-00028993;

9) Un agente de sustitución de testosterona (incluyendo deshidroandrostenodiona), testosterona (por ejemplo, Tostrelle, LibiGel), dihidrotestosterona o un implante de testosterona;

10) Moduladores selectivos del receptor de andrógenos, por ejemplo LGD-2226;

11) Estrógenos, estrógenos y medroxiprogesterona o acetato de medroxiprogesterona (MPA) (es decir, en forma de combinación), o estrógenos y un agente de terapia de sustitución hormonal de metil testosterona (por ejemplo, HRT especialmente Premarin, Cenestin, Oestrofeminal, Equin, Estrace, Estrofem, Elleste Solo, Estring, Eastraderm TTS, Eastraderm Matrix, Dermestril, Premphase, Preempro, Prempak, Premique, Estratest, Estratest HS, Tibolone);

12) Un modulador de transportadores de noradrenalina, dopamina y/o serotonina, tal como bupropion, GW-320659;

13) Un agonista o modulador de receptores de oxitocina/vasopresina, preferiblemente un agonista o modulador selectivo de oxitocina; y

14) Un agonista o modulador de receptores de dopamina, preferiblemente un agonista o modulador selectivo de D3 o D4, por ejemplo apomorfina.

Se prefieren combinaciones de los compuestos de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre: inhibidores de PDE5; inhibidores de NEP; agonistas o moduladores selectivos de D3 o D4; moduladores del receptor de estrógenos y/o agonistas de estrógenos y/o antagonistas de estrógenos; agentes de sustitución de testosterona, testosterona o un implante de testosterona; estrógenos, estrógenos y medroxiprogesterona o acetato de medroxiprogesterona (MPA), o estrógenos y agente de terapia de sustitución hormonal de metil testosterona.

Las combinaciones preferidas para el tratamiento de MED son combinaciones de los compuestos de la presente invención y uno o más inhibidores de PDE5 y/o inhibidores de NEP.

Las combinaciones preferidas para el tratamiento de FSD son combinaciones de los compuestos de la presente invención e inhibidores de PDE5 y/o inhibidores NEP y/o agonistas o moduladores selectivos de D3 o D4 y/o moduladores del receptor de estrógenos, agonistas de estrógenos, antagonistas de estrógenos y/o agentes de sustitución de testosterona, testosterona, implantes de testosterona y/o estrógenos, estrógenos y medroxiprogesterona o acetato de medroxiprogesterona (MPA), estrógenos y agente de terapia de sustitución hormonal de metil testosterona.

Son inhibidores de PDE5 particularmente preferidos para tales productos combinados para el tratamiento de MED o FSD el sildenafil, tadalafil, vardenafil y 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona.

Son inhibidores de NEP particularmente preferidos para tales productos combinados para el tratamiento de MED o FSD los compuestos ejemplificados en el documento WO 02/079143.

Son productos combinados preferidos en este documento para el tratamiento de MED o FSD: una combinación de sildenafil, tadalafil, vardenafil o 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona con el compuesto del Ejemplo 1 de este documento; y/o una combinación de cualquiera de los compuestos ejemplificados en el documento WO 02/079143 con el compuesto del Ejemplo 1 de este documento.

Por referencia cruzada en este documento a compuestos contenidos en patentes y solicitudes de patentes que pueden usarse de acuerdo con la invención, se hace referencia a compuestos terapéuticamente activos como se definen en las reivindicaciones (en particular de la reivindicación 1) y a los ejemplos específicos (todos los cuales se incorporan en este documento como referencia).

Si se administra una combinación de agentes activos, entonces pueden administrarse de forma simultánea, por separado o de forma secuencial.

Agentes Auxiliares - Inhibidores de PDE5

Se prefieren particularmente como agentes activos auxiliares inhibidores de PDE5.

La conveniencia de cualquier inhibidor de GMPc PDE5 particular puede determinarse fácilmente por medio de la evaluación de su potencia y selectividad usando métodos bibliográficos seguido de la evaluación de su toxicidad, absorción,

metabolismo, farmacocinética, etc. de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

Los valores de IC50 para los inhibidores de GMPc PDE5 pueden determinarse usando el ensayo de PDE5 (véase a continuación en este documento).

Preferiblemente, los inhibidores de GMPc PDE5 usados en las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son selectivos para la enzima PDE5. Preferiblemente (cuando se usan por vía oral) son selectivos con respecto a PDE3, más preferiblemente con respecto a PDE3 y PDE4.

Preferiblemente (cuando se administran por vía oral), los inhibidores de GMPc PDE5 de la invención tienen una relación de selectividad mayor de 100, más preferiblemente mayor de 300 con respecto a PDE3 y más preferiblemente con respecto a PDE3 y PDE4.

Las relaciones de selectividad pueden determinarse fácilmente por el especialista. Los valores de IC50 para las enzimas PDE3 y PDE4 pueden determinarse usando metodología establecida en la bibliografía, véase S A Ballard *et al*, Journal of Urology, 1998, vol. 159, páginas 2164-2171 y como se detalla posteriormente en este documento.

Los inhibidores de GMPc PDE5 adecuados para uso de acuerdo con la presente invención incluyen:

(i) 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), también conocido como 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina (véase el documento EP-A-0463756);

(ii) 5-(2-etoxi-5-morfolinoacetilfenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento EP-A-0526004);

(iii) 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-n-propoxifenil]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO98/49166);

(iv) 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonilo)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO99/54333);

(v) (+)-3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonilo)-2-(2-metoxi-1(R)-metiletoxi)piridin-3-il]-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, conocida también como 3-etil-5-[5-[4-etilpiperazin-1-ilsulfonil]-2-([(1*R*))-2-metoxi-

751

1-metiletil]oxi)piridin-3-il}-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO99/54333);

(vi) 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, conocida también como 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina (véase el documento WO 01/27113, Ejemplo 8);

(vii) 5-[2-*iso*-Butoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-(1-metilpiperidin-4-il)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27113, Ejemplo 15);

(viii) 5-[2-Etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-fenil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27113, Ejemplo 66);

(ix) 5-(5-Acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27112, Ejemplo 124);

(x) 5-(5-Acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27112, Ejemplo 132);

(xi) (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenodioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (tadalafil, IC-351, Cialis®), es decir, el compuesto de los ejemplos 78 y 95 de la solicitud internacional publicada WO95/19978, así como los compuestos de los ejemplos 1, 3, 7 y 8;

(xii) 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil) también conocido como 1-[[3-(3,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-propilimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-etilpiperazina, es decir, el compuesto de los ejemplos 20, 19, 337 y 336 de la solicitud internacional publicada WO99/24433;

(xiii) las pirazolo[4,3-d]pirimidin-4-onas descritas en el documento WO00/27848, en particular *N*-[[3-(4,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]-pirimidin-5-il)-4-propoxifenil]sulfonil]-1-metil-2-pirrolidinpropanamida [DA-8159 (Ejemplo 68 del documento WO 00/27848)];

(xiv) el compuesto del ejemplo 11 de la publicación de la solicitud internacional WO93/07124;

(xv) 4-(4-clorobencil)amino-6,7,8-trimetoxiquinazolina; y

(xvi) 7,8-dihidro-8-oxo-6-[2-propoxifenil]-1H-imidazo[4,5-g]quinazolina;

(xvii) 1-[3-[1-[(4-fluorofenil)metil]-7,8-dihidro-8-oxo-1H-imidazo[4,5-*g*]quinazolin-6-il]-4-propoxifenil]carboxamida;

(xviii) 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona; y

(xix) 1-[6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil]-4-etilpiperazina; y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

La conveniencia de cualquier inhibidor de PDE5 particular puede determinarse fácilmente mediante la evaluación de su potencia y selectividad usando métodos de la bibliografía seguido de la evaluación de su toxicidad, absorción, metabolismo, farmacocinética, etc. de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

Preferiblemente, los inhibidores de PDE5 tienen una IC_{50} de menos de 100 nanomolar, más preferiblemente de menos de 50 nanomolar, y aún más preferiblemente de menos de 10 nanomolar.

Preferiblemente, los inhibidores de PDE5 usados en las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son selectivos para la enzima PDE5. Preferiblemente, tienen una selectividad de PDE5 con respecto a PDE3 mayor de 100, más preferiblemente mayor de 300. Más preferiblemente, el inhibidor de PDE5 tiene una selectividad con respecto a PDE3 y PDE4 mayor de 100, más preferiblemente mayor de 300. El especialista en la técnica puede determinar fácilmente las relaciones de selectividad a partir de los valores de IC_{50} relevantes. Los valores de IC_{50} para las enzimas PDE3 y PDE4 pueden determinarse usando la metodología establecida en la bibliografía, tal como el método descrito en S A Ballard et al, Journal of Urology, 1998, vol. 159, páginas 2164-2171. Los valores de IC_{50} para la enzima PDE5 pueden determinarse usando la metodología establecida en la bibliografía y como se describe en el documento WO 01/27113.

Datos in vivo Pro Sexuales

Los datos *in vivo* de MCR4 para el compuesto del Ejemplo 1 se evaluaron por activación selectiva de los receptores de melanocortina MCR4 usando la metodología que evalúa la erección espontánea del pene en la rata consciente.

Las respuestas eréctiles se registraron midiendo la presión intracavernosa usando un dispositivo telemétrico implantado quirúrgicamente (TA11PA-C40,

catéter de 8 mm, punta de 3 mm modificada, disponible en Data Sciences International Inc.). Un aumento en la presión intracavernosa es indicativo de erección en el pene, ya que un aumento en la presión intracavernosa es un evento hemodinámico esencial durante el inicio y mantenimiento de la erección del pene. Los detalles específicos de los procedimientos quirúrgicos, adquisición de datos y análisis usados en este documento para medir los aumentos en la presión intracavernosa pueden encontrarse en detalle en Bernabe J., Rampin O., Sachs B. D., Giuliano F., "Intracavernous pressure during erection in rats: an integrative approach based on telemetric recording", Am. J. Physiol. 1999 Feb; 276 (2 Pt 2):R441-9.

Los animales del ensayo (ratas) (durante el ciclo de oscuridad) se habituaron durante 18 horas antes de la evaluación basal de la función eréctil. Antes de la administración del agente del ensayo se evaluó la actividad eréctil basal (B) para el vehículo durante 10 minutos usando un registro telemétrico de la presión intracavernosa. Después de la administración subcutánea del compuesto del Ejemplo 1 (en el mismo vehículo), las erecciones del pene se evaluaron (usando un registro telemétrico de la presión intracavernosa) durante periodos de 10 minutos, en intervalos de 30, 60 y 90 minutos después de la dosificación.

El compuesto del Ejemplo 1 produjo un aumento dependiente de la dosis en la cantidad de erecciones del pene cuando se dosificó a un nivel de 1-100 µg/kg por vía subcutánea (s.c.). (véanse las Figs. 1 y 2). Los animales basales/tratados con vehículo mostraron una actividad eréctil mínima (véase la Fig 1).

La Figura 1 ilustra los resultados de estudios preliminares y compara la cantidad de erecciones observadas durante un periodo de 10 minutos comenzando 60 minutos después de la dosificación para animales dosificados con 1, 10 y 100 µg/kg s.c. del compuesto del Ejemplo 1 con la actividad eréctil basal (B). Los datos de la Figura 1 ilustran que a todas las dosis ensayadas, el compuesto del Ejemplo 1 aumenta la actividad eréctil frente a la actividad eréctil basal (B). Además, la Figura 1 ilustra que el compuesto del Ejemplo 1 aumentó de forma dependiente de la dosis la cantidad de erecciones espontáneas en la rata consciente. La dosis máxima eficaz observada en este estudio preliminar fue de 1 µg/kg s.c.

La Figura 2 ilustra los resultados de un estudio adicional más detallado y compara la cantidad de erecciones observadas durante un periodo de 10 minutos comenzando 30 minutos después de la dosificación para animales dosificados con 1, 10 y 100 p.g/kg s.c. del compuesto del Ejemplo 1 con la actividad eréctil basal

(tratamiento con vehículo). Los datos de la Figura 2 ilustran que a todas las dosis ensayadas, el compuesto del Ejemplo 1 aumenta la actividad eréctil frente a la actividad eréctil basal (tratamiento con vehículo). Además, la Figura 2 ilustra que el compuesto del Ejemplo 1 aumentó de forma dependiente de la dosis la cantidad de erecciones espontáneas en la rata consciente. La dosis máxima eficaz observada en este estudio adicional más detallado fue de 10 µg/kg s.c.

Para el compuesto del Ejemplo 1, en el estudio preliminar la dosis máxima eficaz observada en este estudio preliminar fue de 1 µg/kg s.c. y, en el estudio adicional más detallado, la dosis máxima eficaz observada fue de 10 µg/kg s.c. La cantidad de erecciones observadas no fue significativamente diferente entre estos dos estudios y en estos niveles de dosificación. La misma conclusión de que el compuesto del Ejemplo 1 aumentó de forma dependiente de la dosis la cantidad de erecciones espontáneas en la rata consciente puede obtenerse independientemente de ambos estudios. En este documento se propone que la diferencia observada entre el estudio preliminar y el estudio más detallado en relación a la dosis a la que se observa el máximo efecto es un reflejo de la variación biológica anticipada asociada con este tipo de modelo animal.

Los datos ilustrados por las Figuras 1 y 2 sugieren firmemente que los receptores MCR4 están implicados en la inducción y mantenimiento de la erección del pene y se propone en este documento que los agonistas de MCR4 selectivos de acuerdo con la presente invención pueden proporcionar una oportunidad para tratar la disfunción eréctil masculina.

Ensayo

La estimulación de la adenilato ciclasa después de la activación del receptor es una medida usada ampliamente de actividad funcional para varios sistemas de receptores. El ensayo funcional para medir el AMP cíclico (AMPc) utiliza células de riñón embrionario humano (HEK) que expresan de forma estable el receptor de melanocortina humana MCR1, MCR3 o MCR4. La activación de los receptores MCR1, MCR3 o MCR4 estimula la adenilato ciclasa, generando AMPc, que se mide usando kits de ensayo AlphaScreen™ (PerkinElmer).

El kit de ensayo de AMPc AlphaScreen™ está compuesto por "perlas donantes", "perlas aceptoras" y AMPc biotinilado que une las distintas perlas entre sí. La excitación de este complejo unido a 680 nm en el analizador de microplacas Fusion™-α tiene como resultado una emisión de luz entre 520 - 620 nm.

El AMPc generado en el ensayo compite con el AMPc biotinilado por los sitios de unión en las perlas aceptoras, evitando la unión de perlas "donantes" y "aceptoras" y por lo tanto reduciendo la emisión de luz.

(i) Metodología de ensayo funcional convencional con MCR1, MCR3 y MCR4 [PROTOCOLO DE ENSAYO A, B Y C RESPECTIVAMENTE]

CONCEPTO DEL ENSAYO

Se realizó la determinación de actividad frente a los subtipos de receptores MCR1, MCR3 y MCR4 humanos para compuestos de acuerdo con la presente invención usando tres líneas celulares inmortalizadas de riñón embrionario humano (HEK) que se habían diseñado biológicamente para expresar los subtipos de receptores MCR1, MCR3 o MCR4 de melanocortina humana. Estas líneas celulares se diseñaron usando protocolos afines a los descritos por Gouarderes et al (Gouarderes, C., (2002) Neuroscience, 115(2); 349-361).

Tal activación inducida por compuesto de estos receptores MCR1, MCR3 o MCR4 condujo a la estimulación de la enzima celular adenilato ciclasa, que a su vez condujo a la generación celular y a la acumulación intracelular de adenosina monofosfato cíclico (AMPc). Se descubrió que la magnitud de estos aumentos en el AMPc intracelular era proporcional al grado en el que el compuesto del ensayo activaba los receptores MCR1, MCR3 o MCR4 presentes en estas líneas celulares. Los niveles intracelulares de AMPc se cuantificaron usando los kits de ensayo disponibles en el mercado AlphaScreen™ de PerkinElmer. Un protocolo de ensayo detallado y una explicación del concepto subyacente a este kit está disponible en la página web de PerkinElmer (www.perkinelmer.com). El protocolo enumerado a continuación proporciona un resumen de esta información.

La cantidad de AMPc intracelular producida por la activación inducida por compuesto de los receptores MCR1, MCR3 y MCR4 en estas tres líneas celulares se midió usando un analizador de microplacas Fusion™-α programado para estimular a una longitud de onda de 680 nm y para medir la energía emitida a longitudes de onda entre 520-620 nm. Los aumentos inducidos por el compuesto en la activación de los receptores MCR1, MCR3 o MCR4 se cuantificó posteriormente como una reducción en la cantidad de luz emitida en longitudes de onda de entre 520-620 nm. El análisis de los datos se realizó posteriormente usando un programa de ajuste de curvas y se extrapoló la potencia aparente del compuesto de ensayo (expresada como una EC_{50} y definida como la concentración eficaz de

compuesto que provocaba 50% de la respuesta máxima inducida por el compuesto) a partir de la curva ajustada.

MATERIALES

De PerkinElmer: Kit de ensayo de AMPc AlphaScreen™, Nº Cat 6760600M, analizador de microplacas Fusion ™-α (programado para estimular a una longitud de onda de 680 nm y para registrar la luz emitida a longitudes de onda de entre 520-620 nm).

De Invitrogen: Solución salina tamponada con fosfato (PBS) (con/sin Ca^{2+} y Mg^{2+}), Nº Cat 14190-094; Medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) de alto contenido en glucosa, Nº Cat 21969-035; solución salina equilibrada de Hank (HBSS), Nº de Cat 14065-049; Geneticin, Nº de Cat 10131-027.

De Sigma: Albúmina de suero bovino (BSA), Nº Cat A7030; L-Glutamina, Nº Cat G7513; (N-(2-Hidroxietil)piperazin-N'-(ácido 2-etanosulfónico) (HEPES), Nº Cat H0887; líquido en solución para disociación celular, Nº Cat C5914; Dimetilsulfóxido (DMSO), Nº Cat D8418; adenosina monofosfato cíclico (AMPc), Nº Cat A9501; 3-Isobutil-1-metilxantina (IBMX), Nº Cat 15879; Solución de cloruro de magnesio ($MgCl_2$) 1 M, Nº Cat M1028; azul tripano, Nº Cat T-8154, cámara de recuento celular (Bright-line 35,962-9).

De PAA laboratories GmbH: Suero de ternero fetal (FCS), Nº Cat A15-043.

De Gilson: pipetas de 10 µl a 1000 µl.

De Hereaus; Incubador de células con CO_2 Hera Cell.

De Medical Air Technology; armario de seguridad microbiológica de clase II BioMat².

De Bachem: Hormona de Estimulación de Melanocitos α, MSH-α, Nº Cat H1075, usada como control positivo.

TAMPONES

Tampón de estimulación (según el protocolo AlphaScreen™): HBSS suplementado con IBMX 0,5 mM, HEPES 5 mM, BSA al 0,1% (p/v) y $MgCl_2$ 10 mM.

Tampón de lisis (según el protocolo AlphaScreen™): solución de HEPES 5 mM suplementada con BSA al 0,1% (p/v) y Tween-20 al 0,3% (v/v)-20.

Mezcla de detección (según el protocolo AlphaScreen™): Tampón de lisis suplementado con AMPc biotinilado (10 nM) y perlas Donantes (10 µg/ml) como las que se proporcionan en el kit de ensayo de AMPc AlphaScreen™.

CONSUMIBLES

297

De Fisher: Placas de ensayo de 384 pocillos con superficie no adherente, Nº Cat DPS-172-020Q.

De Costar: Pipetas estériles con volúmenes de 2 a 50 ml, puntas estériles de P10 hasta P1000; Depósitos estériles, Cat No. 4878; Matraces T225 con tapón de purga, Cat No. 3001.

PREPARACIÓN DE COMPUESTO

Para las metodologías de ensayo funcional con MCR1, MCR3 y MCR4, los compuestos se disolvieron inicialmente en DMSO dando una concentración de compuesto de 4 mM y después se diluyeron adicionalmente para el ensayo en tampón de estimulación dando concentraciones reales 2 veces mayores que las deseadas como concentración final de ensayo.

CULTIVO CELULAR DÍA A DÍA

Las tres líneas celulares HEK, como se ha detallado anteriormente en este documento, que expresaban los subtipos de receptor humano MCR1, MCR3 o MCR4 se cultivaron en matraces T225 con tapón de purga que contenían 50 ml de medio de crecimiento (DMEM suplementado con FCS al 10% (v/v), L-Glutamina 2 mM, HEPES 25 mM y 1,0 mg/ml de Geneticin) y se mantuvieron en un incubador celular a una temperatura de 37°C y en una atmósfera que contenía 5% de CO_2. Las células se recogieron cuando alcanzaron una confluencia de 80-90% retirando primero el medio de crecimiento existente y después lavando con PBS que se había pre-calentado a una temperatura de 37°C. Después, esta PBS se retiró y se añadieron 5 ml de líquido de disociación celular al matraz. Los matraces se incubaron durante 5 minutos en un incubador celular fijado a una temperatura de 37°C y en una atmósfera que contenía 5% de CO_2 para separar las células. Las células se separaron del fondo del matraz administrando al matraz un golpe seco. Cuando se separaron las células, se añadió medio de crecimiento pre-calentado a una temperatura de 37°C, las células se re-suspendieron y se mezclaron suavemente para obtener una única suspensión celular por pipeteado. Esta suspensión celular se contó posteriormente usando una cámara de recuento de células y se usó para experimentación o se traspasó a un nuevo matraz T225 para perpetuar el cultivo celular.

PROCEDIMIENTO DE ENSAYO

El procedimiento de ensayo usado fue esencialmente como el descrito en la metodología del kit AlphaScreen™ (www.perkinelmer.com), sin embargo, para

facilitar la manipulación de los líquidos se doblaron todos los volúmenes.

En primer lugar, se traspasaron 10 µl de las soluciones de compuestos de ensayo a placas de ensayo de 384 pocillos con una superficie no adherente.

En segundo lugar, las células del ensayo se recogieron como se ha descrito anteriormente.

(i) Para la metodología de ensayo funcional con MCR1, se preparó una suspensión de células con una concentración de $3x10^6$ células/ml en tampón de estimulación (suplementado con 10 µl/ml de la solución anti-perlas aceptoras de AMPc suministrada en el kit de ensayo de AMPc AlphaScreen™);

(ii) Para la metodología de ensayo funcional convencional con MCR3, se preparó una suspensión de células con una concentración de $5x10^4$ células/ml en tampón de estimulación (suplementado con 10 µl/ml de la solución anti-perlas aceptoras de AMPc suministrada en el kit de ensayo de AMPc AlphaScreen™); y

(iii) Para la metodología de ensayo funcional convencional con MCR4, se preparó una suspensión de células con una concentración de $1x10^5$ células/ml en tampón de estimulación (suplementado con 10 µl/ml de la solución anti-perlas aceptoras de AMPc suministrada en el kit de ensayo de AMPc AlphaScreen™).

Posteriormente, se traspasaron 10 µl de las suspensiones celulares a cada pocillo de la placa de ensayo de 384 pocillos con superficie no adherente. Después, las placas de ensayo se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 30 minutos.

En tercer lugar, la reacción de ensayo se interrumpió por adición de 30 µl por pocillo de mezcla de detección. Las placas se incubaron durante una noche en la oscuridad a temperatura ambiente antes de traspasarla a un analizador de microplacas Fusion™-α para la cuantificación.

(II) Metodología de ensayo funcional convencional de MCR5 y metodología de ensayo funcional mejorado con MCR4 [PROTOCOLO DE ENSAYO D y E RESPECTIVAMENTE]

CONCEPTO DE ENSAYO

La determinación de la actividad del compuesto frente al subtipo del receptor humano MCR5 se realizó usando una línea de células de ovario de hámster chino (CHO-K1) inmortalizadas que se había diseñado para expresar de forma estable el receptor MCR5 humano recombinante y un indicador de gen de la β-lactamasa (CHO-K1-MC5R-CRE-β-lactamasa). De forma similar, usando una

metodología de ensayo mejorada, también se determinó la actividad de los compuestos contra el subtipo de receptor MCR4 humano usando una línea celular CHO-K1 modificada que se había diseñado para expresar de forma estable el receptor MCR4 humano recombinante y un indicador del gen de la β-lactamasa (CHO-K1-MC4*R*-CRE-β-lactamasa). Estas líneas celulares se diseñaron usando protocolos semejantes a los descritos por Zaccolo et al (Zaccolo, M., (2000) Nature, 2(1); 25-29).

La activación inducida por el compuesto de los receptores MCR5 o MCR4 en estas dos líneas celulares estimuló la producción y la acumulación intracelular de la enzima β-lactamasa. La cantidad de enzima β-lactamasa producida fue directamente proporcional al grado en el que el compuesto de ensayo activó los receptores MCR5 o MCR4 presentes en estas células y se cuantificó usando el kit de análisis con indicador del gen de la β-lactamasa que está disponible en el mercado en Invitrogen Life Technologies. En la página web de Invitrogen (www.invitrogen.com) está disponible una descripción en profundidad de esta tecnología y protocolos de ensayo. El protocolo descrito a continuación proporciona un resumen de esa metodología de ensayo.

La cantidad de enzima β-lactamasa producida por la activación inducida por compuesto de los receptores MCR5 o MCR4 expresados en estas líneas celulares se cuantificó usando un lector de placas Ljl Biosystems Analyst™ HT 96.384 fijado para excitar a una longitud de onda de 405 nm y para medir la energía emitida a longitudes de onda de 450 nm y 530 nm. Las respuestas celulares se cuantificaron dividiendo la energía medida emitida a una longitud de onda de 450 nm por la energía medida emitida a una longitud de onda de 530 nm. Posteriormente se realizaron los análisis de datos usando un programa de ajuste de curvas y se extrapoló la potencia aparente del compuesto de ensayo (expresada como una EC_{50} y definida como la concentración eficaz de compuesto que provocó 50% de la respuesta máxima inducida por el compuesto) a partir de curva ajustada.

MATERIALES

De Invitrogen: Medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con Glutamax-1, Nº Cat 32430-027; Aminoácidos no esenciales, Nº Cat 1140-0.35; Geneticina (G418), Nº Cat 10131-027; Tampón de disociación celular (basado en PBS, sin enzimas), Nº Cat 13151-014; Solución salina tamponada con fosfato (PBS) (con/sin Ca^{2+} y Mg^{2+}), Nº Cat 14190-094; CCF4-AM, Nº Cat K 1028; solución

de Pluronic F 127s (Solución B), Nº Cat K 1026N; PEG al 24% y solución TR40 al 18% (Solución C), Nº Cat K1026N;Zeocin, Nº Cat R250-05.

De Sigma: Suero de ternero fetal (FCS), Nº Cat F7524; Piruvato sódico, Nº Cat S8636; *N*-(2-Hidroxietil)piperazin-N'-(ácido 2-etanosulfónico) (HEPES), Nº Cat H0887; Dimetilsulfóxido (DMSO), Nº Cat D-8418; Ciclohexamida, Nº Cat C-7698; Solución de azul trípano, Nº Cat T-4424; Probenecid, Nº Cat P8761; Albúmina de suero bovino (BSA), Nº Cat A2153; Pluronic F-127, Nº Cat 9003-11-6.

De Gilson: pipetas que varían de 10 µl a 1000 µl.

De Heraeus; Incubador de células con CO_2 Hera Cell.

De Medical Air Technology; Armario de seguridad microbiológica de clase II BioMat^2

De Ljl Biosystems; Lector de placas Analyst™ HT 96.384 preparado para excitar a una longitud de onda de 405 nm, y para medir la energía emitida a longitudes de onda de 450 nm y 530 nm.

De Bachem: Hormona de Estimulación de Melanocitos α, MSH-α, Nº Cat H1075, usado como compuesto de control positivo.

TAMPONES

Se disolvió CCF4-AM en DMSO al 100% dando una concentración de solución final de 1 mM. Esta solución se denominó Solución A.

Se disolvió Probenecid en NaOH 200 mM dando una concentración de solución final de 200 mM. Esta solución se denominó Solución D.

Composición de la solución de pigmentación del ensayo de β-lactamasa: para 1072 µl de solución de pigmento de ensayo, combinar: 12 µl de Solución A, 60 µl de Solución B, 925 µl de Solución C y 75 µl de Solución D.

CONSUMIBLES

De Greiner: Placas de ensayo Microplate con fondo negro transparente de 384 pocillos, Nº Cat 781091.

De Costar: Pipetas estériles con volúmenes desde 2 hasta 50 ml, puntas estériles desde P10 hasta P1000; Depósitos estériles, Nº Cat 4878; Matraces T225 de tapón de purga, Nº Cat 3001.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

Para la metodología de ensayo funcional con MCR5, todos los compuestos de ensayo se disolvieron inicialmente en DMSO dando una concentración de compuesto de 4 mM y después se diluyeron adicionalmente para el ensayo en

PBS, que contenía DMSO al 1,25% v/v y BSA al 0,1% p/v, para dar concentraciones reales 5 veces mayores que las deseadas como concentración final de ensayo.

Para la metodología de ensayo funcional mejorado con MCR4, todos los compuestos de ensayo se disolvieron inicialmente en DMSO dando una concentración de compuesto de 4 mM y después se diluyeron adicionalmente para el ensayo en PBS, que contenía DMSO al 2,5% v/v y Pluronic F-127 al 0,05% p/v, dando concentraciones reales 5 veces mayores que las deseadas como concentración final de ensayo.

CULTIVO CELULAR DÍA A DÍA

Las células se cultivaron en matraces con tapón de purga T225 que contenían 50 ml de medio de crecimiento y se mantuvieron en un incubador celular a una temperatura de 37°C y en una atmósfera que contenía 5% de CO_2. La composición del medio de crecimiento para la CHO-K1-MC5R-CRE-β-lactamasa fue 90% v/v de DMEM suplementado con: Glutamax-1, HEPES 25 mM, suero de ternero fetal al 10% v/v (FCS), piruvato sódico 1 mM, aminoácidos no esenciales 0,1 mM y 800 µg/ml geneticina. Para la CHO-K1-MC4*R*-CRE-β-lactamasa, este medio de crecimiento se suplementó adicionalmente con 200 µg/ml de Zeocina. Las células se recogieron cuando alcanzaron una confluencia del 80-90% retirando primero el medio de crecimiento existente y después lavando con PBS que se había pre-calentado a una temperatura de 37°C. Esta PBS se retiró después y se añadieron 5 ml de líquido de disociación celular al matraz. Estas células se incubaron durante 5 minutos en un incubador celular fijado a una temperatura de 37°C y en una atmósfera que contenía 5% de CO_2 para separar las células. Cuando las células se separaron, se añadió el medio precalentado, las células se resuspendieron y se mezclaron suavemente para conseguir una única suspensión celular con la ayuda de una pipeta. Esta suspensión celular se usó posteriormente para experimentación, o se traspasó a un nuevo matraz T225 para perpetuar el cultivo celular.

PROCEDIMIENTO DE ENSAYO

El primer día del ensayo las células se recogieron como se ha descrito anteriormente. Para la metodología de ensayo funcional convencional con MCR5, se preparó una suspensión de células con una concentración de $3{,}33 \times 10^5$ células/ml en medio de crecimiento modificado, que contenía FCS al 1% en lugar de FCS al 10% y se añadieron 30 µl de esta suspensión celular a cada pocillo de una

placa de ensayo Microplate de fondo negro transparente de 384 pocillos Greiner.

Para la metodología de ensayo funcional mejorada con MCR4, se preparó una suspensión de células con una concentración de $2x10^5$ células/ml en medio de crecimiento modificado, que contenía FCS al 5% en lugar de FCS al 10% y se añadieron 40 µl de esta suspensión celular a cada pocillo de una placa de ensayo Microplate de fondo negro transparente de 384 pocillos Greiner.

Para cada ensayo, las placas de células se devolvieron a un incubador celular mantenido a una temperatura de 37°C y en una atmósfera que contenía 5% de CO_2 durante una noche antes de realizar el ensayo el segundo día de ensayo.

El segundo día de ensayo de la metodología de ensayo funcional convencional para MCR5, la placa de células se retiró del incubador celular y se añadieron 10 µl de una solución de ciclohexamina 5 µM (preparada en PBS con DMSO al 5% v/v) a cada pocillo de la placa de ensayo. Para la metodología de ensayo funcional mejorada para MCR4, no se añadió la solución de ciclohexamida. Posteriormente, se traspasaron 10 µl de solución de compuesto de ensayo a la placa de ensayo. La placa de ensayo se traspasó posteriormente a un incubador celular, fijado a 37°C y en una atmósfera que contenía 5% de CO_2 y se dejó durante 4 horas para la metodología de ensayo mejorado con MCR4, o 5 horas para la metodología de ensayo convencional con MCR5. Después de este periodo de incubación, la placa se retiró del incubador, se añadieron 10 µl de la solución de pigmento de ensayo de β-lactamasa a cada pocillo y después la placa se devolvió al incubador celular. Después de un periodo de incubación adicional de 60 minutos para la metodología de ensayo mejorado con MCR4 o 90 minutos para la metodología de ensayo convencional con MCR5, las placas se retiraron del incubador y se traspasaron al lector de placas Ljl Biosystems Analyst™ HT 96.384 para la cuantificación.

OBESIDAD

Los compuestos de esta invención también pueden usarse junto con agentes farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos relacionados con la obesidad. Por lo tanto, también se proporcionan composiciones (o medicamentos) para uso en el tratamiento de la obesidad que incluyen compuestos de la presente invención en combinación con agentes anti-obesidad. Los agentes anti-obesidad adecuados incluyen antagonistas del receptor de canabinoides 1 (CB-1) (tales como rimonabant), inhibidores de la secreción de apolipoproteína-B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (apo-

B/MTP) (en particular, inhibidores de MTP selectivos del intestino, tales como edipatapide o diriotapide), inhibidores de la 11β-hidroxi esteroide deshidrogenasa-1 (11β-HSD tipo 1), péptido YY_{3-36} y análogos del mismo, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de monoamina (tal como sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas de receptores β_3 adrenérgicos, agonistas del receptor de dopamina (tal como bromocriptina), análogos del receptor de la hormona de estimulación de melanocitos, agonistas del receptor 5HT2c, antagonistas de la hormona de concentración de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, es decir, orlistat), agentes anorécticos (tales como un agonista de bombesina), antagonistas del receptor del neuropéptido-Y (en particular, antagonistas del receptor NPY-5), agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, agonistas o antagonistas de receptores de glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, agonistas del receptor del péptido 1 de tipo glucagón, factores neurotróficos ciliares (tales como Axokine™ disponible en Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY y Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), inhibidores de la proteína relacionada con agouti humana (AGRP), antagonistas del receptor de ghrelin, antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina 3, agonistas del receptor de la neuromedina U y similares. Otros agentes anti-obesidad, incluyendo los agentes preferidos descritos a continuación en este documento, son bien conocidos o serán evidentes a la vista de la presente descripción para el especialista habitual en la técnica. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con un compuesto de origen natural que actúa para reducir los niveles de colesterol en plasma. Tales compuestos de origen natural se denominan habitualmente nutracéuticos e incluyen, por ejemplo, extracto de ajo, extractos de planta *Hoodia* y niacina.

Son agentes anti-obesidad especialmente preferidos los seleccionados entre el grupo compuesto por antagonistas de CB-1, inhibidores de MTP selectivos del intestino, orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina, péptido YY_{3-36} y análogos de los mismos y pseudoefedrina. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención y las terapias de combinación para el tratamiento de la obesidad y las afecciones relacionadas se administran junto con ejercicio y una dieta razonable.

Los antagonistas de CB-1 preferidos incluyen Rimonabant (SR141716A también conocido con el nombre comercial Acomplia™ disponible en Sanofi-Synthelabo) descrito en la Patente de Estados Unidos Nº 5.624.941; y los compuestos descritos en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.747.524, 6.432.984 y 6.518.264; Publicaciones de Patentes de Estados Unidos Nº US2004/0092520, US2004/0157839, US2004/0214855, y US2004/0214838; Solicitudes de Patentes de Estados Unidos Nº 10/971599 presentada el 22 de octubre de 2004; y las publicaciones de Patente PCT Nº WO 02/076949, WO 03/075660, WO04/048317, WO04/013120, y WO 04/012671.

Los inhibidores de MTP selectivos del intestino preferidos incluyen dirlotapide descrito en la Patente de Estados Unidos Nº 6.720.351; 4-(4-(4-(4-((2-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)-2-(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)fenil)-2-sec-butil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (R103757) descrita en las Patentes de Estados Unidos 5.521.186 y 5.929.075; e implitapide (BAY 13-9952) descrito en la Patente de Estados Unidos Nº 6.265.431.

Otros agentes anti-obesidad representativos para uso en las combinaciones, composiciones farmacéuticas y métodos de la invención pueden prepararse usando métodos que conocen los especialistas en la técnica, por ejemplo: la sibutramina puede prepararse como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 4.929.629; la bromocriptina puede prepararse como se describe en las Patentes de Estados Unidos Nº 3.752.814 y 3.752.888; el orlistat puede prepararse como se describe en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.274.143; 5.420.305; 5.540.917; y 5.643.874; y PYY_{3-36} (incluyendo análogos) puede prepararse como se describe en la Publicación de Estados Unidos Nº 2002/0141985 y en el documento WO 03/027637.

Ingesta de Alimentos

El siguiente ensayo puede usarse para evaluar la eficacia de los compuestos de ensayo para inhibir la ingesta de alimentos en ratas Sprague-Dawley después de un ayuno de una noche.

Las ratas Sprague-Dawley macho pueden obtenerse en Charles River Laboratories, Inc. (Wilmington, MA). Las ratas se alojan individualmente y se les proporciona pienso en polvo. Se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y reciben comida y agua *ad libitum*. Los animales se aclimatan al vivario durante un periodo de una semana antes de realizar el ensayo. El ensayo se

985

completa durante la parte de luz del ciclo.

Para realizar el ensayo de eficacia sobre la ingesta de comida, las ratas se traspasan a jaulas de ensayo individuales sin comida la tarde antes del ensayo y se les deja en ayunas durante una noche. Después del ayuno durante la noche, se les administra la mañana siguiente vehículo o compuestos de ensayo. Se dosifica un antagonista conocido (3 mg/kg) como control positivo y un grupo de control recibe vehículo solo (sin compuesto). Los compuestos de ensayo se dosifican en intervalos de entre 0,1 y 100 mg/kg dependiendo del compuesto. El vehículo convencional es metilcelulosa al 0,5% (p/v) en agua y la vía de administración convencional es oral. Sin embargo, pueden usarse distintos vehículos y vías de administración para ajustarse a distintos compuestos cuando sea necesario. El alimento se proporciona a las ratas 30 minutos después de la dosificación y se inicia el sistema de ingesta de alimento automatizado Oximax (Columbus Instruments, Columbus, Ohio). La ingesta de alimento individual de las ratas se registra continuamente a intervalos de 10 minutos durante un periodo de dos horas. Si es necesario, la ingesta de alimento se registra manualmente usando una escala electrónica; el alimento se pesa cada 30 minutos después de proporcionar la comida hasta cuatro horas después de proporcionar la comida. La eficacia del compuesto se determina comparando el patrón de ingesta de alimentos de ratas tratadas con compuesto con las ratas tratadas con vehículo y el control positivo convencional.

Administración e Intervalos de Dosificación

Deben evaluarse las propiedades biofarmacéuticas de los compuestos de fórmula (I), tales como por ejemplo, solubilidad, estabilidad de la solución (en un intervalo de pH), nivel probable de dosificación y permeabilidad, para seleccionar las formas de dosificación más apropiadas y las vías de administración consideradas apropiadas para el tratamiento de la afección deseada. Las evaluaciones biofarmacéuticas preliminares han indicado que algunos compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser especialmente adecuados para la administración por vía oral (incluyendo bucal y sublingual) o vía intranasal. Por ejemplo la vía oral, sublingual o intranasal puede ser adecuada para los compuestos de los Ejemplos 1 y 5, prefiriéndose la vía oral sublingual. Otros compuestos pueden ser más adecuados para cualquier forma de administración oral, tal como por ejemplo el compuesto del Ejemplo 9.

De esta forma, de acuerdo con una realización adicional, la presente

invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general I como se ha definido anteriormente en este documento, preferiblemente el compuesto de los Ejemplos 1 y 5, formulado para administración sublingual.

Los compuestos de la invención destinados para uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por nebulizador o secado por evaporación. Pueden usarse microondas o radiofrecuencia para este propósito.

Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos distintos de la invención o en combinación con uno o más fármacos distintos (o cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto de la invención. La elección de excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación serán evidentes para los especialistas en la técnica. Tales composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente un ser humano, una dosificación eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se puede emplear la vía de administración oral (incluyendo la administración bucal y sublingual), rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similar. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares. Preferiblemente, los compuestos de Fórmula (I) se administran por vía oral o intranasal.

La dosificación eficaz de ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, del modo de administración, de la afección que se esté tratando y de la gravedad de la afección que se esté tratando.

Tal dosificación puede averiguarse fácilmente por un especialista en la técnica.

Para el tratamiento de la disfunción sexual, los compuestos de la presente invención se administran en un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,001 miligramos (mg) a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg, aún más preferiblemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg y especialmente de aproximadamente 0,002 mg a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal, preferiblemente en forma de una dosis oral única o como nebulizador nasal. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis total diaria de aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir únicamente de aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 100 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una única dosis o en dosis divididas y puede, a juicio del médico, estar fuera del intervalo típico proporcionado en este documento.

Cuando se trata la obesidad, junto con la diabetes y/o la hiperglucemia, o sola, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,0001 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 0,001 mg a 500 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 100 mg y especialmente de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal del animal, preferiblemente administrados en una única dosis o en dosis divididas de dos a seis veces al día o en forma de liberación sostenida. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 0,7 mg hasta aproximadamente 3500 mg. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Cuando se trata la diabetes mellitus y/o la hiperglucemia, así como otras enfermedades o trastornos para los que son útiles los compuestos de fórmula I, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del animal, preferiblemente administrados en una única dosis o en dosis divididas de dos hasta seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. En el caso de un

ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 0,07 mg hasta aproximadamente 350 mg. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio con un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico determinará fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso no está en este intervalo, tales como niños y ancianos.

ADMINISTRACIÓN ORAL

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar el compuesto, de forma que entre en el tracto gastrointestinal, y/o puede emplearse administración bucal, lingual o sublingual, mediante la cual el compuesto entra directamente en el flujo sanguíneo desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas duras o blandas que contienen multi o nano-partículas, líquidos o polvos; pastillas (incluyendo las rellenas de líquido); chicles; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; nebulizadores; y parches bucales/mucoadhesivos.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas duras o blandas (fabricadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden típicamente un vehículo, por ejemplo agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por reconstitución de un sólido, por ejemplo, en un sobre.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de disolución y disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 de Liang y Chen (2001).

Para las formas de dosificación en comprimidos, el fármaco puede constituir de 1% en peso a 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa

sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante constituirá de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 20% en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

Los comprimidos también pueden contener opcionalmente tensioactivos tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80 y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden constituir de 2% en peso a 5% en peso del comprimido y los deslizantes pueden constituir de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes constituyen generalmente de 0,25% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes para enmascarar el sabor.

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante, y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimido pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimido o porciones de mezclas, como alternativa, pueden granularse en húmedo, en seco o en estado fundido, pueden coagularse en estado fundido, o pueden extruirse antes de la formación de comprimidos. La formulación final puede comprender una o más

capas y puede estar recubierta o no recubierta; incluso puede estar encapsulada.

La formulación de comprimidos se discute en "Pharmaceutical Dosages Forms: Tablets, Vol. 1", de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, New York, 1980).

Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son típicamente formas de dosificación en películas finas solubles o hinchables en agua que pueden ser de disolución rápida o mucoadhesivas y comprenden típicamente un compuesto de fórmula I, un polímero que forma película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente que modifica la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

El compuesto de fórmula I puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua constituye típicamente de 1% en peso a 80% en peso, más típicamente de 20% en peso a 50% en peso de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden constituir una mayor proporción de la composición, típicamente hasta 88% en peso de los solutos. Como alternativa, el compuesto de fórmula I puede estar en forma de perlas multiparticuladas.

El polímero que forma película puede seleccionarse entre polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y está típicamente presente en el intervalo de 0,01 a 99% en peso, más típicamente en el intervalo de 30 a 80% en peso.

Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores de sabor, conservantes, agentes de estimulación salivar, refrescantes, co-disolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de volumen, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes para enmascarar el sabor.

Las películas de acuerdo con la invención se preparan típicamente por secado con evaporación de películas acuosas finas aplicadas como un recubrimiento sobre un soporte del que se pueden desprender o en papel. Esto puede realizarse en un horno o túnel de secado, típicamente un secador recubridor combinado, o por liofilización o al vacío.

Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención se describen en la Patente de Estados Unidos Nº 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación modificada adecuadas tales como dispersiones de alta energía, partículas osmóticas y recubiertas pueden encontrarse en Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 de Verma *et al* (2001). En el documento WO 00/35298 se describe el uso de chicles para conseguir una liberación controlada.

ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente a la corriente sanguínea, al músculo, o a un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores con agujas (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales típicamente son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9) aunque, para algunas aplicaciones, pueden formularse más convenientemente como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede conseguirse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse usando las técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que potencian la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. De esta manera, los compuestos de la invención pueden formularse como una suspensión, o como un sólido, semi-sólido o líquido tixotrópico para la administración como un depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen

stents recubiertos con fármaco y semi-sólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(*dl*-láctico-coglicólico) (PGLA) cargadas con fármaco.

ADMINISTRACIÓN TÓPICA

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica, (intra)dérmica o transdérmica en la piel o la mucosa. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos finos, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10) 955-958 de Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

ADMINISTRACIÓN INHALADA/INTRANASAL

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo o en mezcla, por ejemplo, en mezcla seca con lactosa o en forma de partícula de componentes mezclados, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos tales como fosfatidilcolina) en un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol con un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una nebulización fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosana o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión de los compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado

para la dispersión, solubilización o extensión de la liberación del ingrediente activo, uno o más propelentes como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de usar en un polvo seco o formulación de suspensión, el fármaco producto se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse por cualquier método de trituración apropiado tal como molienda de chorro en espiral, molienda de chorro en lecho fluido, procesado con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa, blísteres y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como *l*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferiblemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una nebulización fina puede contener de 1 μg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 μl a 100 μl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Otros disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromatizantes adecuados tales como mentol y levomentol o edulcorantes tales como sacarina o sacarina sódica a las formulaciones de la invención destinadas a la administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para

administrar una dosis medida o "pulsación" que contiene de 0,001 mg a 10 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria total estará típicamente en el intervalo de 0,001 mg a 40 mg que puede administrarse en una única dosis o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

ADMINISTRACIÓN RECTAL/VAGINAL

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorios, supositorios vaginales o enemas. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse otras alternativas según sea apropiado.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

ADMINISTRACIÓN OCULAR/AURAL

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica estéril con el pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y aural incluyen pomadas, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas con gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesículas tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol de polivinilo, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelano, junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/aural pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

OTRAS TECNOLOGÍAS

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles tales como ciclodextrina o derivados adecuados de las mismas o polímeros que contienen polietilenglicol para mejorar su solubilidad,

velocidad de disolución, enmascarado del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse complejos de inclusión y de no inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejo con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizante. Las más utilizadas para estos propósitos son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, de las que pueden encontrarse ejemplos en las Solicitudes Internacionales de Patente Nº WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

KIT DE PARTES

Siempre que sea deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la invención que puedan combinarse convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

De esta forma, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas distintas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención y medios para mantener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, frasco dividido o paquete laminado dividido. Un ejemplo de tal kit es el envase de tipo blister conocido usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar distintas formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las distintas composiciones en distintos intervalos de dosificación, o para valorar las distintas composiciones entre sí. Para mejorar la aceptación, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con un recordatorio.

Para evitar dudas, las referencias en este documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos no limitantes en los que se usan las siguientes abreviaturas y definiciones:

Abreviaturas

APCI	espectro de masas por ionización química a presión atmosférica
$[\alpha]_D$	rotación específica a 587 nm.
Arbocel®	agente de filtro
δ	desplazamiento químico
d	doblete
dd	doblete de dobletes
GC-MS	espectrometría de masas por cromatografía de gases
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
HRMS	espectro de masas de alta resolución
LC-MS	espectrometría de masas por cromatografía líquida
LRMS	espectro de masas de baja resolución
m	multiplete
min	minutos
m/z	pico del espectro de masas
RMN	resonancia magnética nuclear
psi	libras por pulgada cuadrada
c	cuadruplete
s	singlete
t	triplete

Por conveniencia para la síntesis, aunque en muchos casos los compuestos se han aislado inicialmente en su forma de base libre, a menudo se han transformado en sus correspondientes sales hidrocloruro con fines de identificación analítica. Para evitar dudas, en este documento se considera que se proporciona tanto la base libre como la sal HCl.

<u>Datos de Cristalografía por Rayos X</u>

Se obtuvo material cristalino de cuatro compuestos como se indica a continuación: (1) el compuesto de Ejemplo 5 se disolvió en 90:5:5 i-PrOH/MeCN/AcOH a reflujo y la solución de dejó enfriar después a temperatura ambiente para producir material cristalino que se aisló para su análisis posterior; (2) el compuesto de la Preparación 16 se disolvió en 95:5 MeCN/THF a reflujo, y la solución de dejó enfriar después a temperatura ambiente para producir material cristalino que se aisló para su análisis posterior; (3) el compuesto de la Preparación 22b se disolvió en EtOAc caliente, después se añadió pentano hasta el punto de enturbiamiento y después se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente para

producir material cristalino que se puede aislar para el análisis posterior; y (4) para hidrocloruro de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[((1*R*))-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida, se obtuvo material cristalino a partir de EtOH/*i*-Pr_2O mediante metodología de difusión de vapor.

La estereoquímica del material cristalino obtenido para estos cuatro compuestos se determinó usando cristalografía por rayos X. Las representaciones de las estructuras 3D de estos compuestos se ilustran posteriormente en las Figuras 3, 4, 5 y 6 de este documento.

La Figura 3 ilustra un gráfico ORTEP con elipses térmicas dibujadas con un nivel de confianza de 50% para la unidad asimétrica de la estructura cristalina del compuesto de Ejemplo 5.

La Figura 4 ilustra un gráfico ORTEP con elipses térmicas dibujadas con un nivel de confianza de 50% para la unidad asimétrica de la estructura cristalina del compuesto de la Preparación 16.

La Figura 5 ilustra un gráfico ORTEP con elipses térmicas dibujadas con un nivel de confianza de 50% para la unidad asimétrica de la estructura cristalina del compuesto de la Preparación 22b.

La Figura 6 ilustra un gráfico ORTEP con elipses térmicas dibujadas con un nivel de confianza de 50% para la unidad asimétrica de la estructura cristalina de hidrocloruro de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[((1R))-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida. El desorden del anillo difluorofenilo y el anillo fenilo se han omitido por claridad.

Los datos del cristal por rayos X para el compuesto del Ejemplo 5 (en el que R^1 = fenilo, R^2 = OH, R^3 = Bu^t y R^4 y R^5 = F) ilustra: la relación cis relativa de los sustituyentes metilo en el anillo de piperidina; la disposición cis de R^2 en relación a los sustituyentes metilo en el anillo de piperidina; la disposición relativa trans para los grupos en las posiciones C3 y C4 del anillo de pirrolidina; y la configuración absoluta en C3 y C4 del anillo de pirrolidina.

Los datos del cristal por rayos X para el compuesto intermedio de la Preparación 16 (en el que R^1 = fenilo y R^2 = OH) ilustra: la relación cis relativa de los sustituyentes metilo en el anillo de piperidina y la disposición cis de R^2 en relación con los sustituyentes metilo en el anillo de piperidina. El compuesto de la Preparación 16 es un precursor directo del compuesto del Ejemplo 5. Los datos de rayos X confirman que no hubo interconversión estereoquímica en el anillo de

piperidina en la reacción posterior del compuesto de la Preparación 16 y el compuesto de la Preparación 1 para producir el compuesto del Ejemplo 5.

Los datos de cristal por rayos X para el compuesto intermedio de la Preparación 22b (en el que R^3 = Bu^t y R^4 y R^5 = F) ilustra: la disposición relativa trans de los grupos en las posiciones C3 y C4 del anillo de pirrolidina; y (por medio de la configuración absoluta conocida del resto de benciloxazolidinona) la configuración absoluta en C3 y C4. El compuesto intermedio de la Preparación 22b se hidroliza para proporcionar el compuesto intermedio de la Preparación 1 que es un precursor directo para el compuesto final del Ejemplo 5. Los datos de rayos X confirman que no hubo interconversión estereoquímica en el anillo de pirrolidina en el proceso sintético a partir de la conversión del intermedio de la Preparación 22b en el intermedio de la Preparación 16 y su reacción posterior con el intermedio de la Preparación 1 para producir el compuesto final del Ejemplo 5.

La configuración relativa y absoluta del compuesto de la Preparación 53 se determinó por su conversión en hidrocloruro de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R))-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida. Esta conversión se consiguió por:

(i) reacción del compuesto de la Preparación 53 con (R)-(+)-α-metilbencilamina en presencia de hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol en tetrahidrofurano a temperatura ambiente para formar (3*R*,4*S*)-3-(2,4-difluorofenil)-4-({[(1R))-1-feniletil]amino}carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo;

(ii) Desprotección Boc por tratamiento de una solución de (3*R*,4*S*)-3-(2,4-difluorofenil)-4-({[(1R))-1-feniletil]amino}carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en diclorometano con una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano a temperatura ambiente para formar hidrocloruro de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[((1R))-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida. Los datos de cristal de rayos X para el hidrocloruro de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1*R*)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida demostraron la relación relativa trans de los sustituyentes en C3 y C4 del anillo de rolidina, y también la configuración absoluta en C3 y C4 del anillo de rolidina. La representación de la estructura 3D de esto se ilustra posteriormente en la Figura 6 de este documento.

Las estereoquímicas ilustradas para los compuestos restantes en los Ejemplos y Preparaciones se han asignado en base a los precedentes estereoquímicos establecidos en la síntesis de los compuestos del Ejemplo 5, Preparación

22b, Preparación 16 y Preparación 53 como se ha descrito anteriormente en este documento. La excepción a esto es el compuesto del Ejemplo 7, que tiene una disposición cis en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina.

Los datos de difracción de rayos X para los monocristales de los compuestos del Ejemplo 5 y las Preparaciones 16 y 22b se registraron a temperatura ambiente usando un difractómetro con detector de área Bruker AXS SMART-APEX CCD (radiación Mo K_α). Las intensidades se integraron a partir de varias series de exposiciones usando la metodología descrita en el software SMART v5.622 (control) y SAINT v6.02 (integración), Bruker AXS Inc., Madison, WI 1994. Cada exposición cubrió 0,3° en ω, con un tiempo de exposición de 60s (Ejemplo 5), 10s (Preparación 16) o 120s (Preparación 22b) y los conjuntos de datos totales fueron: más de una esfera (Ejemplo 5); hemiesfera (Preparaciones 16 y 22b). La absorción de los conjuntos de datos se corrigió usando el método de multibarrido, como se describe en SADABS, un programa para cambiar la escala y corregir los datos del detector de área, G. M. Sheldrick, University of Gottingen, 1997 (basado en el método de R. H. Blessing, Acta *Cryst.* 1995, A51, 33-38).

Los datos de difracción de rayos X para el cristal de hidrocloruro de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida se registraron a 100 K usando un difractómetro con detector de área Bruker AXS SMART-APEX CCD (radiación Mo K_α) equipado con un Oxford Cryosystems Series 700 Liquid Nitrogen Cryostream. Las intensidades se integraron a partir de distintos sitios de exposición (como se describe anteriormente en este documento). Cada exposición cubrió 0,3° en ω, con un tiempo de exposición de 60 s y el conjunto total de datos fue mayor de una esfera. Se corrigió la absorción de los conjuntos de datos usando el método de multibarridos (como se detalla anteriormente en este documento).

Las estructuras cristalinas se resolvieron satisfactoriamente por métodos directos usando SHELXS-97, (como se describe en SHELXS-97, Program for crystal structure solución. G. M. Sheldrick, University of Gottingen, Germany, 1997, versión 97-2) en: Grupo Espacial $P2_1$ (Ejemplo 5); Grupo Espacial $Pna2_1$ (Preparación 16); Grupo Espacial $P2_12_12_1$ (Preparación 22b y hidrocloruro de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1*R*)-1-feniletil]-pirrolidin-3-carboxamida) y todos los átomos distintos de hidrógeno en las unidades asimétricas se localizaron a partir de los mapas de densidad de electrones resultantes. Con estos mapas y los posteriores

refinados de estructura se descubrió que: había un catión y un ion cloruro en la unidad asimétrica para el compuesto del Ejemplo 5 (como se ilustra en la Figura 3); había una molécula del compuesto de la Preparación 16 en la unidad asimétrica (como se ilustra en la Figura 4); había una molécula del compuesto de la Preparación 22b en la unidad asimétrica (como se ilustra en la Figura 5); y había un catión de hidrocloruro de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1*R*)-1-feniletil)pirrolidin-3-carboxamida y un anión cloruro en la unidad asimétrica (como se ilustra en la Figura 6).

Para los cuatro cristales evaluados se refinaron las coordenadas de los átomos distintos de hidrógeno frente a los datos de difracción obtenidos por el método de los mínimos cuadrados usando SHELXL-97 (como se describe en SHELXL-97, Program for crystal structure refinement. G. M. Sheldrick, University of Gottingen, Germany, 1997, versión 97-2), cada uno con parámetros de desplazamiento anisotrópico.

Para el cristal del Ejemplo 5, las posiciones de los átomos de hidrógeno de hidroxilo y N-H+ se localizaron a partir de un mapa de diferencias de Fourier y sus coordenadas se refinaron con limitaciones impuestas en las respectivas distancias y ángulos de los enlaces O-H y N-H de forma que los grupos retuvieran una geometría idealizada. Los restantes átomos de hidrógeno se localizaron en posiciones calculadas y se refinaron con un modelo "riding" y todos los átomos de hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento isotrópico. La configuración absoluta de la estereoquímica del catión del compuesto del Ejemplo 5 se determinó directamente a partir de los datos de difracción de rayos X por el método de Flack (como se detalla en H. D. Flack, *Acta Cryst.* 1983, A39, 876-881). El parámetro de Flack refinado final fue 0,00(5) para el enantiómero mostrado en la Figura 3.

Para el cristal de la Preparación 16, las posiciones de los átomos de hidrógeno de amina e hidroxilo se localizaron a partir de un mapa de diferencias de Fourier y sus coordenadas se refinaron con limitaciones impuestas en las distancias y ángulos respectivos de los enlaces N-H y O-H de forma el grupo mantuviese una geometría idealizada. Los restantes átomos de hidrógeno se localizaron en posiciones calculadas y se refinaron con un modelo "riding" y todos los átomos de hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento isotrópico.

Para el cristal de la Preparación 22b, los átomos de hidrógeno se situaron

en posiciones calculadas y se refinaron con un modelo "riding" y todos con parámetros de desplazamiento isotrópico. La estereoquímica absoluta del compuesto de la Preparación 22b no podía determinarse directamente a partir de los datos de difracción. Sin embargo, esta estructura cristalina estableció que la configuración sólo podría ser una con par de enantiómeros (la mostrada en la Figura 5 o su imagen especular con todos los centros quirales invertidos). Si se supone que la configuración del centro en C4 del anillo de oxazolidinona era la misma que en el material de partida, es decir "S", por deducción, a los otros dos centros se les puede asignar la de la Figura 5.

Para el cristal de hidrocloruro de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletil]-pirrolidin-3-carboxamida, las grandes elipses térmicas asociadas con ambos anillos de fenilo sugerían firmemente que los dos grupos estaban desordenados. El anillo de difluorofenilo se modeló sobre dos orientaciones relacionadas por una rotación doble alrededor del eje C14 ..... C17 con una ocupación relativa de 80:20. El anillo de fenilo no sustituido se modeló finalmente sobre dos orientaciones solapadas con ocupaciones iguales. Los átomos de hidrógeno se situaron en posiciones calculadas y se refinaron con un modelo "riding" y todos con parámetros de desplazamiento isotrópico. Las posiciones de los átomos de hidrógeno de amida y amina N-H, se localizaron a partir de un mapa de diferencias de Fourier refinado con parámetros de desplazamiento isotrópico. Los restantes átomos de hidrógeno se situaron en posiciones calculadas y se refinaron con un modelo "riding" y todos con parámetros de desplazamiento isotrópico. La configuración absoluta de la estereoquímica del catión de hidrocloruro de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[((1R))-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida se determinó directamente a partir de los datos de difracción de rayos X por el método de Flack (como se ha detallado anteriormente en este documento). El parámetro de Flack refinado final fue -0,01(7) para el diastereómero mostrado en la Figura 6.

El factor R refinado final (%) [para datos $|>2\sigma|$] es: para el Ejemplo 5 es 4,15%; Preparación 16 es 4,07%; Preparación 22b es 4,62%; y para hidrocloruro de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida es 5,00%.

<u>Datos de Difracción de Rayos X en Polvo Simulados</u>

<u>(i) Compuesto del Ejemplo 5</u>

Se calcularon los ángulos 2-theta, las distancias interplanares d y las

intensidades relativas a partir de la estructura monocristalina del compuesto del Ejemplo 5 usando el módulo "Reflex Powder Diffraction" de Accelrys Materials Studio™ [versión 3.0]. Los parámetros de simulación pertinentes en cada caso fueron: Longitud de onda = 1,540562 A (Cu K_α); Factor de Polarización = 0,5; Perfil Pseudo-Voigt (U = 0,01, V = -0,001, W = 0,002).

En estos cálculos se usaron los datos de la estructura monocristalina obtenidos mediante la metodología descrita anteriormente en este documento. La Tabla 1 indica los picos más intensos del Patrón de Polvo Simulado del Ejemplo 5 a partir de la Colección de Datos de Monocristal (como se ilustra en la Figura 7).

TABLA 1

Ángulo (°2-theta)	Intensidad (%)	Ángulo (°2-theta)	Intensidad (%)
8,6	17,4	24,7	12
10,9	42,3	25,3	29,5
11,3	86	25,8	11,8
11,7	53,6	28,1	10,3
13,9	100		
16,1	61,5		
18,2	13,6		
18,9	51,4		
19,7	72,5		
20,3	32,2		
23,5	33,5		
24,1	22,2		

De esta forma, de acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona el compuesto del Ejemplo 5 con el patrón PXRD simulado ilustrado en la Figura 7 con los picos más intensos como se ilustra en la Tabla 1 cuando dicho patrón PXRD simulado se genera mediante el método descrito anteriormente en este documento.

(ii) Compuesto de la Preparación 16

Se calcularon los ángulos 2-theta, los espacios interplanares d y las intensidades relativas a partir de la estructura monocristalina de la Preparación 16 usando el módulo "Reflex Powder Diffraction" de Accelrys Materials Studio™ [versión 3.0]. Los parámetros de simulación pertinentes en cada caso fueron:

Longitud de onda = 1,540562 A (Cu K_α); Factor de Polarización = 0,5; Perfil Pseudo-Voigt (U = 0,01, V = -0,001, W = 0,002).

Los datos de la estructura monocristalina obtenidos mediante la metodología descrita anteriormente en este documento se usaron en estos cálculos. La Tabla 2 muestra los picos más intensos del Patrón de Polvo Simulado de la Preparación 16 a partir de la Colección de Datos de un Monocristal (como se ilustra en Figura 8).

TABLA 2

Ángulo (°2-theta)	Intensidad (%)
9,2	65,5
11,6	14,4
14,3	100
15,5	41,6
16,6	78,9
18,1	85,7
20,8	13,5
22,6	16
24,6	17,1
25,7	12,5
26,4	14,9
27,2	15,5

De esta forma, de acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona el compuesto de la Preparación 16 con el patrón PXRD simulado ilustrado en la Figura 8 con los picos más intensos ilustrados en la Tabla 2 cuando dicho patrón PXRD simulado se genera mediante el método descrito anteriormente en este documento.

(iii) Compuesto de la Preparación 22b

Se calcularon los ángulos 2-theta, las distancias interplanares d y las intensidades relativas a partir de la estructura monocristalina de la Preparación 22b usando el módulo "Reflex Powder Diffraction" de Accelrys Materials Studio™ [versión 3.0]. Los parámetros de simulación pertinentes en cada caso fueron: Longitud de onda = 1,540562 A (Cu K_α); Factor de Polarización = 0,5; Perfil Pseudo-Voigt (U = 0,01, V = -0,001, W = 0,002).

En estos cálculos se usaron los datos de la estructura del monocristal obtenidos mediante la metodología descrita anteriormente en este documento. La Tabla 3 indica los picos más intensos del Patrón de Polvo Simulado de la Preparación 22b a partir de la Colección de Datos de un Monocristal (como se ilustra en Figura 9).

TABLA 3

Ángulo (°2-theta)	Intensidad (%)	Ángulo (°2-theta)	Intensidad (%)
6,5	20,7	20,1	23,7
9,1	34,3	20,3	17,3
9,4	60,1	20,6	28,2
10,5	17,4	21,9	16,2
14,9	35,2	23,4	27,3
16,9	100	23,7	11,3
17,1	19,8	24,1	24,1
17,5	43,6	25,4	12,5
18,3	24,5	27,4	19,2
18,9	73,1	29,2	16,2
19,4	28,3		
19,7	13,3		

De esta forma, de acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona el compuesto de la Preparación 22b con el patrón PXRD simulado ilustrado en la Figura 9 con los picos más intensos ilustrados en la Tabla 2 cuando dicho patrón PXRD simulado se genera mediante el método descrito anteriormente en este documento.

(iv) Hidrocloruro de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida

Se calcularon los ángulos 2-theta, las distancias interplanares d y las intensidades relativas a partir de la estructura monocristalina del hidrocloruro de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida usando el módulo "Reflex Powder Diffraction" de Accelrys Materials Studio™ [versión 3.0]. Los parámetros de simulación pertinentes en cada caso fueron: Longitud de onda = 1,540562 A (Cu K_α); Factor de Polarización = 0,5; Perfil Pseudo-Voigt (U = 0,01, V = -0,001, W = 0,002).

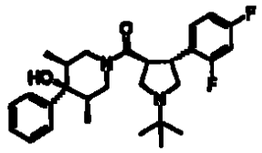
Los datos de la estructura cristalina sencilla obtenidos mediante la metodología descrita anteriormente en este documento se usaron en estos cálculos. La Tabla 4 indica los picos más intensos del Patrón de Polvo Simulado de hidrocloruro de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida a partir de la Colección de Datos de un Monocristal (como se ilustra en Figura 10).

TABLA 4

Ángulo (°2-theta)	Intensidad (%)
4,4	100
8,8	17,1
11,4	20,1
18,1	17,4
18,7	12,7
19,0	14,6
20,0	11,7
20,6	11,2
22,8	11,8
23,9	24
25,2	10,8

Ejemplo 1

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol

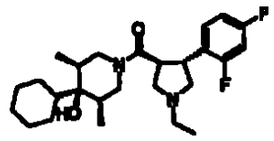


A una suspensión agitada de sal hidrocloruro de ácido (3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la preparación 1, (57 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco se le añadió hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluronio (76 mg, 0,2 mmol), seguido de *N*-metilmorfolina (132 µl, 0,4 mmol) y después (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol, de la preparación 16 (45 mg, 0,2 mmol) en porciones individuales. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en

una atmósfera de nitrógeno seco durante 18 horas, se inactivó por la adición de agua (10 ml) y después se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para producir el compuesto del título en forma de una espuma blanca (72 mg, 77%). LRMS (APCI) 471 (100%) [MH^+], 298 (40%), 220 (20%); HRMS $C_{28}H_{37}F_2O_2$ [MH^+] requiere 471,2818 encontrado 471,2815.

Ejemplo 2

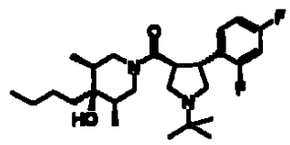
(3*R*,4*R*,5*S*)-4-Ciclohexil-1-{[(3*S**,4*R**)-4-(2,4-difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



A una suspensión agitada de sal hidrocloruro del ácido (3*S**,4*R**)-4-(2,4-difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-carboxílico, de la preparación 17 (161 mg, 0,6 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco se le añadió trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmol), después 1-hidroxibenzotriazol hidrato (77 mg, 0,6 mmol), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (109 mg, 0,6 mmol) y (3*R*,4*s*,5*S*)-4-ciclohexil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol (de la preparación 7) (100 mg, 0,5 mmol) en porciones individuales. La mezcla resultante se agitó a 30 °C en una atmósfera de nitrógeno seco durante 25 horas. La reacción se interrumpió por la adición de una solución de hidróxido sódico 2 M (75 ml) y después se extrajo con éter dietílico (80 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite transparente (209 mg, 99%). LRMS (APCI) 449 (100%) [MH^+], 298 (40%), 220 (20%); HRMS $C_{28}H_{39}F_2O_2$ [MH^+] requiere 449,2974 encontrado 449,2970.

Ejemplo 3

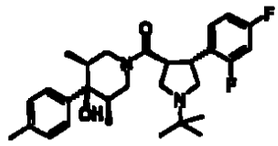
(3*R*,4*R*,5*S*)-4-Butil-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



A una suspensión agitada de sal hidrocloruro del ácido (3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la preparación 1, (71 mg, 0,3 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco se le añadió hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluronio (95 mg, 0,3 mmol), *N*-metilmorfolina (83 µl, 0,8 mmol), y después (3*R*,4*s*,5*S*)-4-butil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol (de la preparación 9) (50 mg, 0,3 mmol) en porciones individuales. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco durante 2,5 días y después se inactivó por la adición de agua (5 ml) y se extrajo con éter dietílico (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC usando una columna Phenomenex Luna C_{18}(2) de 150 x 15 mm (tamaño de partículas de 10 micrómetros, porosidad 100A), usando un eluyente de dos disolventes de acetonitrilo:agua:ácido trifluoroacético (5:95:0,1) [disolvente A] y acetonitrilo [disolvente B]. Se utilizó un gradiente de disolventes con un caudal de 20 ml/min como se indica a continuación: tiempo 0 min - 5% B; 0,6 min - 5% B; 9,5 min - 95% B; 10,5 min - 95% B. Esto produjo el compuesto del título, tiempo de retención 6,05 min, en forma de un aceite (18 mg, 13%). LRMS (APCI) 451 (100%) [MH^+]; HRMS $C_{28}H_{40}F_2O_2$ requiere 451,3131 encontrado 451,3114.

Ejemplo 4

(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-(4-metilfenil)piperidin-4-ol

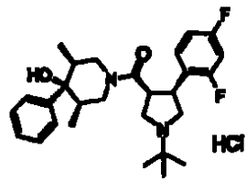


A una suspensión agitada de sal hidrocloruro del ácido (3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la preparación 1, (172 mg, 0,6 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco se le añadió hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluronio (231 mg, 0,6 mmol), *N*-metilmorfolina (201 µl, 1,8 mmol) y después

(3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimetil-4-(4-metilfenil)piperidin-4-ol (de la preparación 10) (136 mg, 0,6 mmol) en porciones individuales. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco durante 2,5 días, se inactivó por adición de agua (5 ml) y después se extrajo con éter dietílico (10 ml). La capa orgánica se separó y después se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC usando una columna Phenomenex Luna C 18(1) de 150 x 15 mm (tamaño de partículas 10 micrómetros, porosidad 100A), usando un eluyente de 2 disolventes de acetonitrilo:agua:ácido trifluoroacético (5:95:0,1) [disolvente A] y acetonitrilo [disolvente B]. Se utilizó un gradiente de disolventes con un caudal de 20 ml/min como se indica a continuación: tiempo 0 min - 5% B; 0,6 min - 5% B; 9,5 min - 95% B; 10,5 min - 95% B. Esto produjo el compuesto del título, tiempo de retención 6,15 min, en forma de un aceite (24 mg, 9%). LRMS (APCI) 485 (100%) [MH^+]; HRMS $C_{28}H_{38}F_2O_2$ requiere 485,2974 encontrado 485,2959.

Ejemplo 5

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



Se suspendieron el ácido (3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la preparación 1 (26,0 g, 92 mmol) y (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol de la preparación 16 (17,4 g, 85 mmol) en diclorometano (1000 ml). Se añadió trietilamina (14,2 ml, 102 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota anhídrido del ácido 1-propilfosfónico (50% en acetato de etilo) (54,5 ml, 92 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Posteriormente, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación continua. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió ácido acético (5 ml) para eliminar las últimas trazas del (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol. La mezcla de reacción se agitó durante una hora más a temperatura ambiente. Se añadió una solución al 10% de carbonato potásico (500 ml) y la mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La capa orgánica se separó y después se agitó con

una solución de carbonato potásico al 10% (500 ml) durante 1 hora. Posteriormente, la capa de diclorometano se separó, se lavó con agua (3 x 300 ml), se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, a la solución de diclorometano se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (50 ml). Después, el disolvente se evaporó para dar el hidrocloruro bruto en forma de un polvo blanco. Al hidrocloruro bruto se le añadió acetona (500 ml) y la mezcla se calentó a ebullición durante 30 minutos y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La sal hidrocloruro se retiró por filtración y se lavó con acetona (5 x 100 ml). La recristalización del producto en alcohol isopropílico dio el hidrocloruro analíticamente puro (39,5 g).

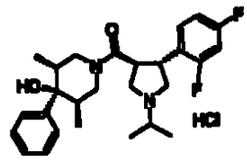
MS (APCI$^+$) 471 (M+H)

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotámeros), 0,35 (d, 2H), 0,50 (m, 3,60H), 0,95 (m, 0,6H), 1,22 (s, 9H), 1,65 (m, 0,75H), 1,97 (m, 0,48H), 2,70 (m, 1,02H), 2,87 (m, 0,54H), 3,2 (m, 0,66H), 3,70 (m, 0,8H), 3,20-3,40 (m, H), 3,57 (m, 0,66H), 3,65 (m, 0,24H), 3,80 (m, 1,5H), 4,30 (m, 1H), 7,05 (m, 0,5H), 7,20 (m, 1,5H), 7,25 (m, 3,5H), 7,45 (m, 0,5H), 7,60 (m, 1H).

$[\alpha]^{25}_D$ = -51,9 (c = 0,3, MeOH).

Ejemplo 6

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



A una solución agitada de ácido (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-carboxílico de la preparación 33 (160 mg, 0,58 mmol) y (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol, de la preparación 16 (100 mg, 0,48 mmol) en acetato de etilo (2 ml) se le añadió trietilamina (140 µl, 0,97 mmol) y anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (50% en acetato de etilo) (290 µl, 0,48 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se dividió entre diclorometano (20 ml) y una solución saturada de carbonato potásico (2 x 20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna usando diclorometa-

290

no:metanol:amoniaco 0,88 (99:1:0,1-98:2:0,2-97:3:0,3) como eluyente dio 170 mg de producto en forma de un aceite incoloro. El aceite se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió lentamente cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (6 ml). Después, el disolvente se retiró al vacío. La recristalización en acetona produjo el producto deseado, 110,8 mg.

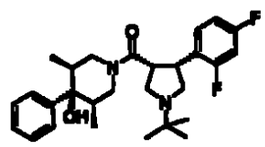
^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,27-0,56 (m, 6H), 1,45 (m, 7H), 1,69 - 2,02 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 4,01-4,17 (m, 1H), 4,32 (dd, 1H), 7,05-7,24 (m, 4H), 7,34 (m, 3H), 7,62-7,72 (m, 1H).

LRMS (APCI) 457 [MH^+].

$[\alpha]^{25}D$ = -53,5 (c = 0,26, MeOH).

Ejemplo 7

(3*R*,4*S*,5*S*)-1-[[(3*R**,4*R**)1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



A una solución refrigerada de ácido (R*,R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la preparación 36 (500 mg, 1,76 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida seguido de cloruro de oxalilo (309 µl, 3,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y después el disolvente se retiró al vacío. El polvo blanco residual obtenido se destiló azeotrópicamente con diclorometano (2 x 10 ml). El polvo blanco se redisolvió en diclorometano (10 ml) y se añadió gota a gota a una solución de (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol [preparado como en la preparación 16] (362 mg, 1,76 mmol) y trietilamina (246 µl, 1,76 mmol) en diclorometano (10 ml) durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 24 horas, se diluyó con diclorometano (10 ml) y se dividió con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 x 30 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (99:1:0,1-98:2:0,2) dio el producto deseado en forma de

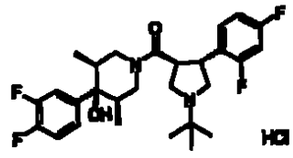
291

una espuma blanca, 497 mg.

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,43-0,55 (m, 6H), 0,75-0,79 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 1,87-1,97 (m, 1H), 2,16-2,66 (m, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,18-3,30 (m, 2H), 3,41-3,61 (m, 2H), 3,80-4,17 (m, 3H), 6,91-7,09 (m, 3H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,47 (c, 1H). LCMS (APCI) = 471 [MH^+].

Ejemplo 8

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(3,4-difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



Una solución de ácido (3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la Preparación 1 (159 mg, 0,49 mmol), (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(3,4-difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol (100 mg, 0,41 mmol) de la preparación 39, anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (50% en acetato de etilo) (244 µl, 0,41 mmol) y trietilamina (120 µl, 0,41 mmol) en diclorometano (2,5 ml) se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Después, la reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se repartió con una solución de carbonato potásico al 10% (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (99:1:0,1-96:4:0,4) como eluyente dio la base libre en forma de un aceite incoloro, 117 mg. El aceite se disolvió en diclorometano (1 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 2 M en éter dietílico (3 ml). Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 108 mg.

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,30-0,56 (m, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,82-1,94 (m, 1H), 2,64-2,75 (m, 1H), 3,12 (t, 2H), 3,40-3,54 (m, 2H), 3,70-3,96 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,2 (dd, 1 H), 7,02 -7,21 (m, 4H), 7,52 (m, 1 H), 7,65 (m, 1 H).

LRMS (APCI) 507 [MH^+].

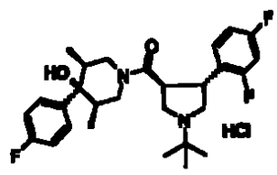
$[\alpha]^{25}_D$ = -34,89 (c = 0,23, MeOH).

Ejemplo 9

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-

992

il]carbonil)-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



Se añadió gota a gota anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (solución al 50% en peso en acetato de etilo) (0,67 ml, 2,0 mmol) a una mezcla de (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol de la preparación 41 (267 mg, 1,2 mmol), ácido (3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la preparación 1 (450 mg, 1,4 mmol) y trietilamina (0,48 ml, 3,6 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la adición, la solución homogénea resultante se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La solución se lavó con una solución acuosa al 10% de carbonato potásico (3x 20 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El disolvente se retiró al vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna (C-18 de fase inversa, cartucho Redisep® 40 g) utilizando un sistema de autopurificación ISCO Companion®. Gradiente de fase móvil durante 20 minutos: MeCN/H_2O/TFA (5%/95%/0,1%) 95% : MeCN (100%) 5% eluyendo a: MeCN/H_2O/TFA (5%/95%/0,1%) 5% : MeCN (100%) 95%. Después, el producto purificado se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml) y se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (20 ml). Después, la solución se evaporó a sequedad, se redisolvió en una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (100 ml) y se evaporó a sequedad una vez más. Después, el residuo se secó al vacío a 50°C para dar el producto hidrocloruro (391 mg) en forma de un sólido amorfo blanco.

^{1}H RMN (CD_3OD 400MHz): (Rotámeros) δ 0,31 - 0,57 (3xd, 6H), 0,83-2,08 (3xm, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,60-2,07 (3xm, 2H), 2,68-3,20 (2xm, 2H), 3,20-4,12 (m, 5H), 4,29 (m, 1.H), 6,95-7,19 (m, 5H), 7,38-7,85 (m, 2H).

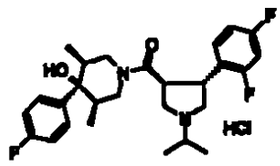
LRMS (APCI) = 489 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -42,7 (c = 0,31, MeOH)

Ejemplo 10

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

293



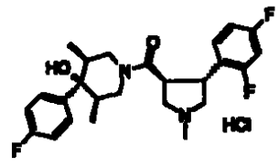
El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 33 y 41 mediante un método similar al descrito para el ejemplo 9.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotámeros), 0,31-0,57 (m, 6H), 0,83-2,08 (m, 2H), 1,42 (m, 6H), 1,64-2,35 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 3,11-4,18 (m, 7H), 4,35 (m, 1.H), 6,95-7,19 (m, 5H), 7,38-7,85 (m, 2H) LRMS (APCI) 475 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -39,6 (c = 0,3, MeOH)

Ejemplo 11

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il]carbonil}-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



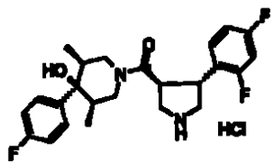
El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 62 y 41 mediante un método similar al descrito para el ejemplo 9.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotámeros), 0,23-0,60 (m, 6H) 1,03-1,98 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 3,11-4,18 (m, 11H), 4,35 (m, 1H), 6,95-7,19 (m, 5H), 7,38-7,85 (m, 2H) LRMS (APCI) 448 [MH^+]

$[\alpha]^{25}$D = +49,7 (c = 0,3, MeOH)

Ejemplo 12

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



Se añadió gota a gota anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (solución al 50% en peso en acetato de etilo) (0,87 ml, 2,0 mmol) a una mezcla de (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol de la preparación 41 (265 mg, 1,2 mmol), ácido (3*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonilo)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-

294

carboxílico de la preparación 53 (0,75 mg, 1,4 mol) y trietilamina (0,48 ml, 3,6 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la adición, la solución homogénea resultante se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La solución se lavó con una solución de carbonato potásico acuoso al 10% (3x 20 ml), ácido cítrico acuoso al 3% (3x50 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (gradiente de 1:9 a 4:6) para dar el producto protegido con Boc en forma de un sólido blanco (529 mg). Una parte de este producto (300 mg, 5,6 mmol) se disolvió en 1,4 dioxano (20 ml) y después se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (80 ml). La solución se agitó durante 8 horas más y después el disolvente se retiró al vacío. Después, el residuo se secó al vacío a 50°C para dar el compuesto del título (311 mg) en forma de un sólido blanco.

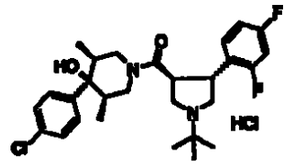
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotámeros), 0,36-0,66 (m, 6H) 0,81-1,97 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,19-4,05 (m, 8H), 4,31 (m, 1H), 6,85-7,31 (m, 6H), 7,28-7,80 (m, 2H)

LRMS (APCI) 433 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -62,2 (c = 0,3, MeOH)

Ejemplo 13

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-clorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



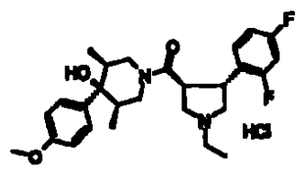
El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 1 y 43 por un método similar al descrito para el Ejemplo 9.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotámeros), 0,31-0,57 (m, 6H), 0,79-1,99 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,60-2,07 (m 2H), 2,68-3,20 (m, 2H), 3,20-4,12 (m, 5H), 4,29 (m, 1H), 7,05-7,29 (m, 5H), 7,40-7,75 (m, 2H)

LRMS (APCI) 505 [MH^+] $[\alpha]^{25}_D$ = -37,6 (c = 0,3, MeOH)

Ejemplo 14

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-metoxifenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 48 y 75 por un método similar al descrito para el Ejemplo 9.

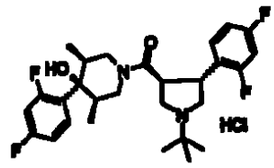
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotámeros), 0,20-0,57 (m, 6H) 1,05 (t, 3H), 1,81 (c, 2H), 0,79-1,99 (m, 4H), 1,60-2,07 (m, 3H), 2,68-3,20 (m, 2H), 3,20-4,12 (m, 5H), 4,29 (m, 1H), 6,81-7,29 (m, 5H), 7,60-7,74 (m, 2H)

LRMS (APCI) 472 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -42,7 (c = 0,3, MeOH)

Ejemplo 15

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[((3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil)-4-(2,4-difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de la Preparación 1 y 49 por un método similar al descrito para el Ejemplo 9.

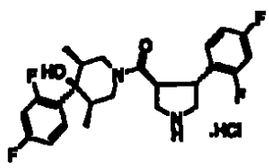
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotámeros), 0,31-0,55 (m, 6H) 0,83-1,95 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,57-2,01 (m, 2H), 2,68-3,20 (m, 2H), 3,12-4,17 (m, 5H), 4,29 (m, 1H), 7,04-7,28 (m, 4H), 7,55-7,72 (m, 2H)

LRMS (APCI) 507 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -79,7 (c = 0,3, MeOH)

Ejemplo 16

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las

296

Preparaciones 49 y 53 por un método similar al descrito para el Ejemplo 12.

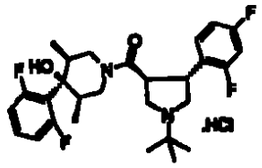
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotámeros), 0,36-0,66 (m, 6H), 0,81-1,97 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,19-4,05 (m, 8H), 4,31 (m, 1H), 7,05-7,35 (m, 4H), 7,45-7,65 (m, 2H)

LRMS (APCI) 451 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -42,7 (c = 0,3, MeOH)

Ejemplo 17

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-4-(2,6-difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 1 y 44 por un método similar al descrito para el Ejemplo 9.

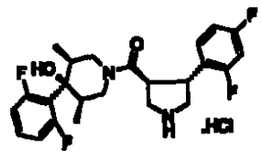
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotámeros), 0,31-0,59 (m, 6H), 0,83-2,08 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,60-2,07 (m, 2H), 2,68-3,20 (m, 2H), 3,20-4,12 (m, 5H), 4,29 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,45-7,65 (m, 2H)

LRMS (APCI) 507 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -77,7 (c = 0,3, MeOH)

Ejemplo 18

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-(2,6-difluorofenil)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 44 y 53 por un método similar al usado para el Ejemplo 12.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotámeros), 0,36-0,57 (m, 6H), 0,81-1,97 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,15-4,05 (m, 8H), 4,31 (m, 1H), 7,05-7,35 (m, 4H), 7,50-7,63 (m, 2H).

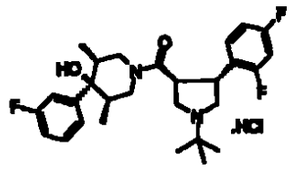
LRMS (APCI) 451 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -22,7 (c = 0,3, MeOH)

Ejemplo 19

297

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(3-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 1 y 46 por un método similar al descrito para el Ejemplo 9.

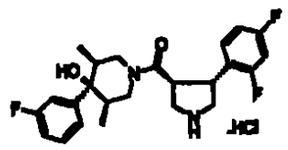
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotámeros), 0,31-0,54 (m, 6H), 0,83-2,08 (m, 2H),1,55 (s, 9H), 1,58-2,09 (m, 2H), 2,68-3,20 (m, 2H), 3,25-4,15 (m, 5H), 4,29 (m, 1.H), 6,95-7,19 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 7,38-7,85 (m, 2H))

LRMS (APCI) 489 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D \approx -81,3$ (c = 0,3, MeOH)

Ejemplo 20

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(3-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 46 y 53 por un método similar al descrito para el Ejemplo 12.

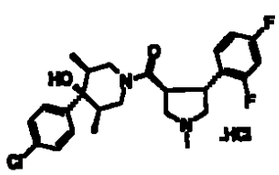
^{1}H RMN (CD_3OD, 400MHz) δ (Rotámeros), 0,36-0,60, (m, 6H) 0,81-2,01 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,19-4,05 (m, 8H), 4,31 (m, 1H), 6,95-7,15 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,28-7,80 (m, 2H)

LRMS (APCI) 433 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D = -72,7$ (c = 0,3, MeOH)

Ejemplo 21

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-clorofenil)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 43 y 62 por un método similar al descrito para el Ejemplo 9.

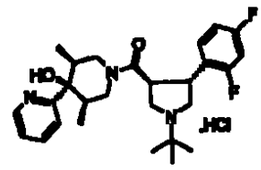
^{1}H RMN (CD_3OD, 400MHz) δ (Rotámeros), 0,20-0,62 (m, 6H) 1,03-1,98 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 3,09-4,16 (m, 10H), 4,31 (m, 1H), 6,95-7,19 (m, 5H), 7,38-7,85 (m, 2H)

LRMS (APCI) 463 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -39,3 (c = 0,3, MeOH)

Ejemplo 22

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol



Una solución de (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol de la preparación 74 (260 mg, 1,26 mmol), ácido (3*R*,4*S*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la preparación 1 (267 mg, 0,94 mmol), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (181 mg, 0,95 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (9 mg, 0,07 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se dividió entre agua (5 ml) y acetato de etilo (5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el residuo bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con diclorometano:metanol (100:0-99:1-97:3-94:6-92:8) y después con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (95:5:0,5) produjo el producto deseado en forma de un aceite incoloro, 11 mg. Éste se transformó en la sal hidrocloruro por tratamiento con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano seguido de la evaporación del disolvente.

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,32-0,64 (m, 6H), 0,69-2,42 (m, 5H), 2,60-3,22 (m, 5H), 3,47-4,17 (m, 10H), 4,46 (m, 1H), 7,00-7,26 (m, 2H), 7,97 (m, 1H), 7,53-8,66 (m, 3H), 8,71 (d, 1H)

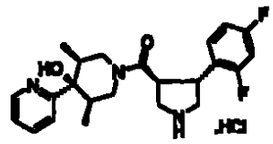
LRMS (APCI) 472 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -42,46 (c = 0,35, MeOH)

299

Ejemplo 23

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol



A una solución agitada de (3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2,4-difluorofenil)-4-{[(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-1-il]carbonil}pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo de la preparación 54 (250 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (3,9 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 27 horas y el disolvente se retiró al vacío para dar un sólido blanco que se trituró con éter dietílico para dar el producto deseado con un rendimiento cuantitativo.

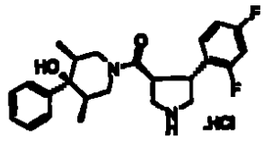
^{1}H RMN (400MHz,CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,36-0,66 (m, 6H), 1,08-2,41 (m, 2H), 2,66-3,23 (m, 2H), 3,45-4,10 (m, 7H), 4,47 (m, 1H), 7,01-7,24 (m, 2H), 7,53-7,72 (2 x c, 1H), 7,74-8,22 (m, 2H), 8,63 (m, 1H), 8,72 (d, 1H)

LRMS (APCI) 472 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -44,00 (c = 0,37, MeOH)

Ejemplo 24

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



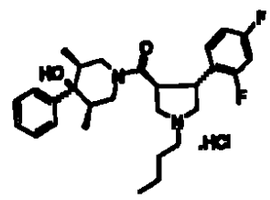
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la Preparación 55 por un método similar al descrito para el Ejemplo 23.

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,27-0,58 (m, 6H), 0,77-2,06 (m, 2H), 2,68-3,19 (m, 2H), 3,40-4,08 (m, 7H), 4,30 (m, 1H), 6,98-7,39 (m, 7H), 7,46-7,64 (2 x c, 1H) LRMS (APCI) 415 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -51,81 (c = 0,47, MeOH)

Ejemplo 25

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



A una solución agitada de hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol, del Ejemplo 24 (135 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió trietilamina (85 µl, 0,61 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y se añadió butiraldehído (54 µl, 0,61 mmol) y La solución se agitó durante 20 minutos más. Después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (95 mg, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (3 x 2 ml) y se añadió una solución de hidrogenocarbonato sódico saturado (6 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar el residuo bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (100:0-97:3) como eluyente produjo el producto puro, 45 mg. Éste se transformó en la sal hidrocloruro por disolución en diclorometano, tratamiento con cloruro de hidrógeno 2 M en éter dietílico y después evaporación del disolvente.

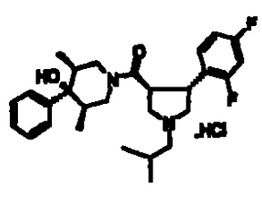
^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,20-0,58 (m, 6H), 0,65-2,06 (m, 2H), 1,02 (t, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,67-3,20 (m, 2H), 3,32-4,22 (m, 9H), 4,32 (m, 1H), 7,00-7,40 (m, 7H), 7,54-7,74 (m, 1H)

LRMS (APCI+) = 471 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -60,39 (c = 0,32, MeOH)

Ejemplo 26

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isobutilpirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de Ejemplo 24 e

201

isobutiraldehído por un método similar al descrito para el Ejemplo 25.

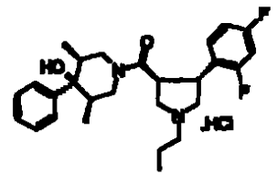
^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,19-0,79 (m, 6H), 1,10 (t, 6H), 0,93-2,07 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,68-4,22 (m, 11H), 4,32 (m, 1H), 6,60-7,43 (m, 7H), 7,56-7,76 (m, 1H)

LRMS (APCI) 471 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -71,94 (c = 0,31, MeOH)

Ejemplo 27

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-propilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



A una solución de hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol del Ejemplo 24 (250 mg, 0,55 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió trietilamina (115 µl, 0,83 mmol), carbonato potásico (151 mg, 1,11 mmol) y 1-bromopropano (55 µl, 0,61 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 90 minutos. La mezcla se enfrió y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre agua (40 ml) y acetato de etilo (40 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el residuo bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (100:0-99:1-98:2-97:3-96:4) produjo el producto deseado en forma de un aceite incoloro, 193 mg (70%). Éste se transformó en la sal hidrocloruro por tratamiento con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano seguido de evaporación del disolvente para dar un sólido blanco.

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,20-0,57 (m, 6H), 1,05 (t, 3H), 1,81 (c, 2H), 0,83-2,04 (m, 2H), 2,69-3,18 (2 x m, 2H), 3,20-4,18 (m, 9H), 4,31 (m, 1H), 6,94-7,38 (m, 7H), 7,51-7,70 (m, 1H)

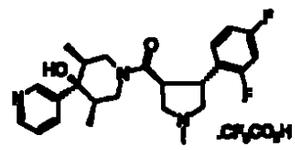
LRMS (APCI) 457 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -62,57 (c = 0,33, MeOH)

Ejemplo 28

Trifluoroacetato de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-piridin-3-ilpiperidin-4-ol

302



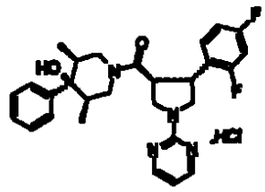
A una solución de ácido (3*R*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-carboxílico de la preparación 62 (323 mg, 1,16 mmol), (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimetil-4-piridin-3-ilpiperidin-4-ol de la preparación 51 (200 mg, 0,96 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió trietilamina (400 µl, 2,88 mmol) seguido de anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (al 50% en acetato de etilo) (570 µl, 0,96 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas, se trató con una solución de carbonato potásico saturado (10 ml) y se diluyó con acetato de etilo (5 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de carbonato potásico (2 x 30 ml) y con salmuera (1 x 30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró al vacío para dar el residuo bruto. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice de fase inversa usando acetonitrilo:agua:ácido trifluoroacético (5:95:0,1-100:0:0) como eluyente dio un aceite incoloro, que se destiló azeotrópicamente con tolueno, después se trituró con éter dietílico y finalmente se evaporó a sequedad para dar un sólido blanco, 44 mg.

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,23-0,60 (m, 6H), 1,03-2,13 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,67-3,18 (m, 2H), 3,30-4,15 (m, 7H), 4,38 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,48-7,67 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,05-8,81 (m, 3H)

LRMS (APCI) 430 [MH^+]

Ejemplo 29

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-pirimidin-2-ilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



Una solución de hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol, del Ejemplo 24 (250 mg, 0,55 mmol), 2-bromopirimidina (123 mg, 0,79 mmol) y trietilamina (230 µl, 1,65 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se

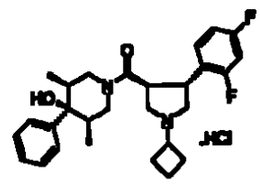
retiró al vacío y el residuo se dividió entre acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el residuo bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (100:0-99:1-98:2-97:3) dio el producto deseado en forma de una espuma blanca, 220 mg (74%). Ésta se transformó en la sal hidrocloruro por tratamiento con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano seguido de la evaporación del disolvente.

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,36-0,60 (m, 6H), 0,76-2,10 (m, 2H), 2,70-3,25 (m, 2H), 3,63-4,37 (m, 9H), 6,98-7,44 (m, 8H), 7,46-7,68 (m, 1H), 8,64 (d, 2H) LRMS (ESI+) = 493 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -52,10 (c = 0,44, MeOH)

Ejemplo 30

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-Ciclobutil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



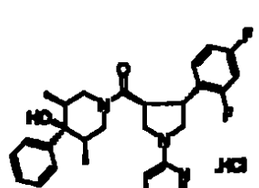
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de Ejemplo 24 y ciclobutanona por un método similar al descrito para el Ejemplo 25, con la excepción de que se usó etanol como disolvente.

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,15-0,51 (3 x m, 6H), 0,58-2,01 (m, 4H), 2,15-3,13 (m, 6H), 3,25-4,17 (m, 8H), 4,25 (m, 1H), 6,93-7,35 (m, 7H), 7,47-7,66 (m, 1H) LRMS (APCI) 469 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -61,50 (c = 0,45, MeOH)

Ejemplo 31

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-piridin-2-ilpirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



A una solución de hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-

304

difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol del Ejemplo 24 (200 mg, 0,44 mmol) en tolueno (4 ml) se le añadió 2-metilpropan-2-olato sódico (97 mg, 1,31 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 2-bromopiridina (63 µl, 0,66 mmol) seguido de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (40 mg, 0,04 mmol) y (+/-) 1,1'-binaftalen-2,2'-diilobis(difenilfosfina) (55 mg, 0,09 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (4 ml) y agua (4 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el residuo bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (100:0-96:4) como eluyente produjo el producto deseado en forma de una espuma, 160 mg (67%). Ésta se transformó en la sal hidrocloruro por tratamiento con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano seguido de la evaporación del disolvente.

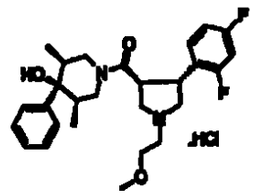
^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,38-0,62 (m, 6H), 0,87-2,14 (m, 2H), 2,70-3,24 (m, 2H), 3,51-4,20 (m, 7H), 4,33 (m, 1H), 6,58-6,68 (m, 2H), 6,93-7,62 (m, 9H), 8,02 (m, 1H)

LRMS (APCI) 492 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -44,46 (c = 0,37, MeOH)

Ejemplo 32

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de Ejemplo 24 y 1-bromo-2-metoxietano por un método similar al usado para el Ejemplo 27.

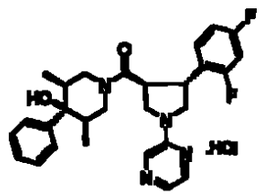
^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,20-0,58 (m, 6H), 0,77-2,05 (m, 2H), 2,68-3,19 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,30-4,20 (m, 11H), 4,31 (m, 1H), 6,98-7,38 (m, 7H), 7,50-7,71 (m, 1H)

LRMS (APCI) 473 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -62,03 (c = 0,32, MeOH)

Ejemplo 33

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-pirazin-2-ilpirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



Una solución de hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol del Ejemplo 24 (200 mg, 0,44 mmol), 2-cloropirazina (75 mg, 0,84 mmol) y trietilamina (122 µl, 0,88 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) se calentó a 100°C durante 24 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo bruto se repartió entre agua (4 ml) y acetato de etilo (4 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el residuo bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:pentano (10:90-100:0) como eluyente produjo el producto deseado en forma de una espuma, 121 mg (55%). Ésta se transformó en la sal hidrocloruro por tratamiento con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano seguido de la evaporación del disolvente.

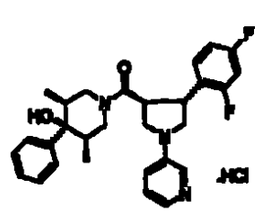
^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,37-0,60 (m, 6H), 0,82-2,10 (m, 2H), 2,70-3,26 (m, 2H), 3,64-4,21 (m, 7H), 4,34 (m, 1H), 6,94-7,43 (m, 7H), 7,43,7,64 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,26 (m, 2H)

LRMS (APCI) 493 [MH^+]

$[\alpha]_D^{26}$ = -46,98 (c = 0,31, MeOH)

Ejemplo 34

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-piridin-3-ilpirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de Ejemplo 24 y 3-bromopiridina por un método similar al descrito para el Ejemplo 31.

306

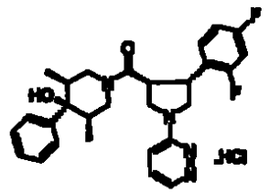
^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,36-0,57 (m, 6H), 0,83-2,08 (m, 2H), 2,69-3,24 (m, 2H), 3,56-4,23 (m, 7H), 4,33 (m, 1H), 6,94-7,62 (m, 8H), 7,70-7,83 (m, 2H), 7,98-8,10 (m, 2H)

LRMS (APCI) 492 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -33,26 (c = 0,36, MeOH).

Ejemplo 35

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



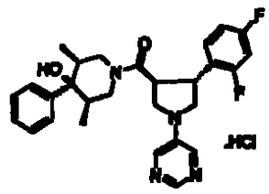
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de Ejemplo 24 y 3-cloropiridazina (J. *Med. Chem.* 30 (2), 239, 1987) por un método similar al descrito para el Ejemplo 31.

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,35-0,58 (m, 6H), 0,73-2,08 (m, 2H), 2,68-3,24 (m, 2H), 3,60-4,27 (m, 7H), 4,30 (m, 1H), 6,97-8,11 (m, 10H), 8,50-9,30 (2 x d, 1H) LRMS (APCI) 493 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -36,61 (c = 0,31, MeOH)

Ejemplo 36

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-pirimidin-5-ilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de Ejemplo 24 y 5-bromopirimidina por un método similar al descrito para el Ejemplo 31.

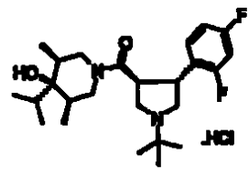
^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,37-0,60 (m, 6H), 0,85-2,12 (m, 2H), 2,70-3,26 (m, 2H), 3,60-4,22 (m, 7H), 4,35 (m, 1 H), 6,93-7,43 (m, 7H), 7,43-7,64 (m, 1 H), 8,52 (m, 2H), 8,71-9,26 (m, 1H) LRMS (APCI) 493 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -37,45 (c = 0,25, MeOH)

Ejemplo 37

307

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-isopropil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 1 y 57 por un método similar al descrito para el Ejemplo 8.

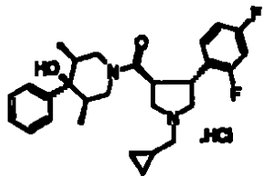
^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,37-0,97 (m, 12H), 1,46 (s, 9H), 1,33-2,07 (m, 3H), 2,55-3,05 (m, 2H), 3,07-4,06 (m, 8H), 7,05 (m, 2H), 7,60 (m, 1H)

LRMS (APCI) 437 [MH^+]

$[\alpha]_D^{26}$ = -26,07 (c = 0,60, MeOH)

Ejemplo 38

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-(ciclopropilmetil)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de Ejemplo 24 y (bromometil)ciclopropano por un método similar al descrito para el Ejemplo 27.

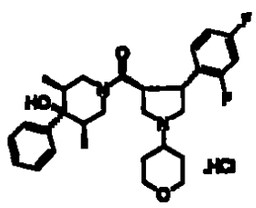
^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,20-0,80 (m, 10H), 1,19 (m, 1H), 0,83-2,02 (m, 2H), 2,68-3,18 (m, 2H), 3,18-4,18 (m, 9H), 4,31 (m, 1H), 7,00-7,38 (m, 7H), 7,52-7,71 (m, 1H)

LRMS (APCI+) = 469 [MH^+]

$[\alpha]_D^{26}$ = -66,40 (c = 0,28, MeOH)

Ejemplo 39

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



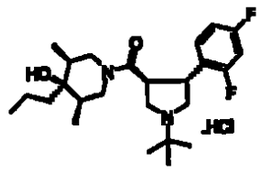
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de Ejemplo 24 y tetrahidro-4H-piran-4-ona por un método similar al descrito para el Ejemplo 25, con la excepción de que se usó etanol como disolvente.

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,18-0,55 (m, 6H), 0,78-2,20 (m, 6H), 2,67-3,18 (m, 2H), 3,30-4,18 (m, 12H), 4,30 (m, 1H), 7,00-7,35 (m, 7H), 7,53-7,71 (m, 1H) LRMS (APCI) 499 [MH^+]

$[\alpha]_D^{28}$ = -51,40 (c = 0,37, MeOH)

Ejemplo 40

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluoropfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-propilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 1 y 59 por un método similar al descrito para el Ejemplo 8.

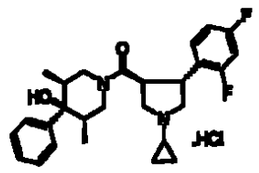
^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 1,45 (s, 9H), 0,19-1,66 (m, 15H), 2,49-304 (m, 2H), 3,17-4,05 (m, 7H), 4,11 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,59 (m, 1H).

LRMS (APCI) 437 [MH^+]

$[\alpha]_D^{28}$ = -28,03 (c = 0,38, MeOH)

Ejemplo 41

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-Ciclopropil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



Una solución de hidróxido sódico 1 M (15 ml) se añadió a hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol del Ejemplo 24 (200 mg, 0,48 mmol). La suspensión se agitó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite residual se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió ácido acético (275 µl, 4,8 mmol), [(1-etoxiciclopropil)oxi](trimetil)silano (580 µl, 2,88 mmol) y triacetoxiborohidruro

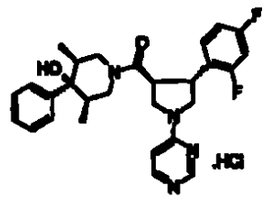
sódico (90 mg, 0,98 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió metanol (5 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El sólido recuperado se dividió entre una solución de hidróxido sódico 1 M (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el residuo bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (100:0-97:3) como eluyente produjo el producto deseado en forma de un aceite incoloro, 131 mg. Éste se transformó en la sal hidrocloruro por tratamiento con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano seguido de la evaporación del disolvente para dar un sólido blanco. ^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,20-0,55 (m, 6H), 1,03 (m, 4H), 0,76-2,05 (m, 2H), 2,67-3,18 (m, 2H), 3,29-4,24 (m, 8H), 4,30 (m, 1H), 6,99-7,37 (m, 7H), 7,54-7,71 (m, 1H)

LRMS (ESI+) = 455 [MH^+]

$[\alpha]_D^{26}$ = -64,04 (c = 0,26, MeOH)

Ejemplo 42

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-pirimidin-4-ilpirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



Una solución de hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol del Ejemplo 24 (200 mg, 0,44 mmol), 4-cloropirimidina (*Biorg. Chem.* 30 (3), 188, 2002) (140 mg, 0,88 mmol) y trietilamina (250 µl, 1,80 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo bruto se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución de hidróxido sódico 1 M (2 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío dando el compuesto deseado en forma de una espuma amarilla, 192 mg (81%). Ésta se transformó en la sal hidrocloruro por tratamiento con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano seguido

de la evaporación del disolvente para dar un aceite amarillo. El aceite se trituró con éter dietílico para producir el producto solidificado que después se aisló por filtración.

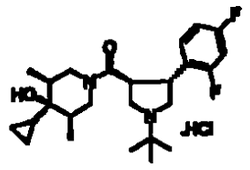
^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,32-0,58 (m, 6H), 0,75-2,08 (m, 2H), 2,67-3,23 (m, 2H), 3,60-4,47 (m, 9H), 6,84-7,40 (m, 8H), 8,19 (t, 1H), 8,71 (m, 1H)

LRMS (ESI+) = 493 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -54,71 (c = 0,35, MeOH)

Ejemplo 43

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-ciclopropil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 1 y 61 por un método similar al descrito para el Ejemplo 8.

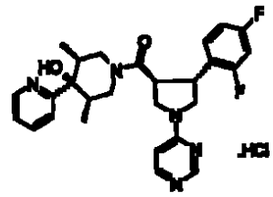
^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,19-0,53 (m, 4H), 0,65-0,99 (m, 6H), 1,27-1,74 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 2,50-3,01 (m, 2H), 3,15-4,04 (m, 8H), 4,12 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,49-7,64 (m, 1H)

LRMS (ESI+) = 435 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -21,74 (c = 0,33, MeOH)

Ejemplo 44

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-pirimidin-4-ilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 23 y 4-cloropirimidina (*Biorg.* Chem. 30 (3), 188, 2002) por un método similar al descrito para el Ejemplo 42.

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) Rotámeros δ 0,45-0,65 (m, 6H), 1,07-2,50 (m, 2H), 2,66-3,28 (m, 2H), 3,79-4,52 (m, 8H), 6,90-8,26 (m, 7H), 7,96 (m, 1H), 8,56 (m,

211

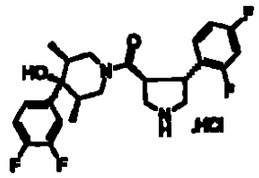
1H), 8,73 (m, 2H)

LRMS (APCI+) = 494 [MH^+]

$[\alpha]_D^{26}$ = -30,35 (c = 0,30, MeOH)

Ejemplo 45

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



A una solución de (3*R*,4*S*)-3-(2,4-difluorofenil)-4-{[(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil}pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo de la Preparación 63 (176 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, el disolvente se evaporó y el sólido residual se trituró con éter dietílico (10 ml), se filtró y se secó en una estufa de vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 116 mg.

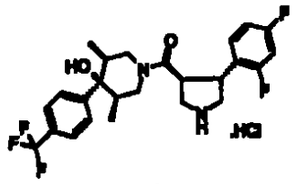
^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,31-0,76 (m, 7H), 1,81-2,00 (m, 1H), 2,65-2,81 (m, 1,5H), 3,14 (t, 0,5H), 3,48 (m, 2H), 3,66-3,81 (m, 3H), 3,89 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,34 (d, 1H), 7,04-7,27 (m, 4H), 7,46-7,60 (m, 2H).

LRMS (APCI) 451 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -65,29 (c = 0,17, MeOH).

Ejemplo 46

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la Preparación 66 por un método similar al descrito para el Ejemplo 45.

^{1}H-RMN (400MHz, CD_3OD): (Rotámeros) δ 0,31-0,56 (4 x d, 7H), 0,83-2,06 (4 x m a, 2H), 2,69-2,90 (m, 1,5H), 3,16 (t, 0,5H), 3,50 (m, 2H), 3,56-3,82 (m, 3H), 3,91 (m,

312

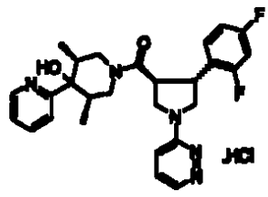
1H), 4,05 (m, 1H), 4,34 (d, 1H), 7,02-7,23 (m, 3H), 7,51-7,69 (m, 3H).

LRMS (APCI) = 483 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -55,67 (c = 0,26, MeOH).

Ejemplo 47

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de Ejemplo 23 y 3-cloropiridazina (*J. Med. Chem.* 30 (2), 239, 1987) por un método similar al descrito para el Ejemplo 31.

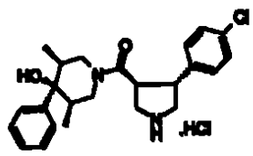
^{1}H RMN (400MHz,CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,46-0,66 (m, 6H), 1,02-2,49 (m, 2H), 2,65-3,28 (3 x m, 2H), 3,78-4,27 (m, 7H), 4,48 (m, 1H), 6,98-7,22 (m, 2H), 7,49-8,29 (m, 5H), 8,55 (d, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,73 (d, 1H)

LRMS (APCI) 494 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -21,45 (c = 0,27, MeOH)

Ejemplo 48

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-Clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la Preparación 69 por un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 45.

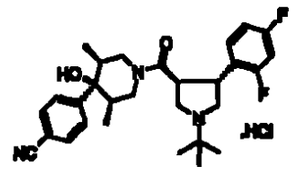
^{1}H RMN (400MHz,CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,14-0,46 (m, 6H), 0,42-1,93 (m, 2H), 2,57-3,03 (m, 2H), 3,25-3,72 (m, 6H), 3,76-3,91 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 7,07-7,42 (m, 9H). LRMS (APCI) 413 [MH^+]

$[\alpha]_D^{25}$ = -122,15 (c = 0,36, MeOH)

Ejemplo 49

4-((3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-4-il)benzonitrilo

313



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 1 y 72 por un método similar al descrito para el Ejemplo 9.

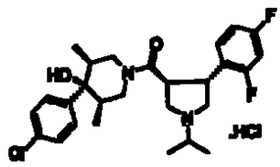
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (Rotámeros), 0,31-0,59 (m, 6H), 0,83-2,08 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,60-2,07 (m, 2H), 2,68-3,20 (m, 2H), 3,20-4,12 (m, 5H), 4,29 (m, 1.H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,62-7,73 (m, 2H), 8,10-8,20 (m, 2H)

LRMS (APCI) = 496 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -97,7 (c = 0,30, MeOH)

Ejemplo 50

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-clorofenil)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 33 y 43 por un método similar al descrito para el Ejemplo 9.

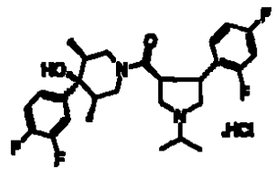
^{1}H RMN (CD_3OD, 400MHz): (Rotámeros) δ 0,30-0,54 (3 x d, 6H) 0,81-2,18 (3 x m, 2H), 1,37 (m, 6H), 1,55-2,28 (3 x m, 2H), 2,65(m, 1H), 3,11-4,18 (m, 7H), 4,31 (m, 1H), 6,80-7,05 (m, 5H), 7,30-7,65 (m, 2H)

LRMS (APCI) = 492 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -43,8 (c = 0,35, MeOH)

Ejemplo 51

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las

Preparaciones 39 y 33 por un método similar al descrito para el Ejemplo 8.

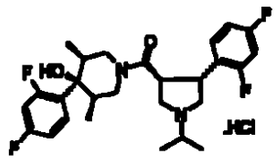
^{1}H-RMN (400MHz, CD_3OD): (Rotámeros) δ = 0,30-0,59 (4 x d, 6H), 1,36-1,41 (m, 6H), 1,66-1,98 (m, 1H), 2,66-2,81 (m, 2H), 3,12 (t, 1H), 3,38-3,49 (m, 3H), 3,61-3,70 (m, 1H), 3,71-3,83 (m, 2H), 3,90-4,05 (m, 2H), 4,35 (dd, 1H), 7,02 -7,31 (m, 5H), 7,57-7,68 (m, 1H).

LRMS (APCI) = 493 [MH^+].

$[\alpha]^{25}_D$ = -49,77 (c = 0,21, MeOH).

Ejemplo 52

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 33 y 49 por un método similar al descrito para el Ejemplo 9.

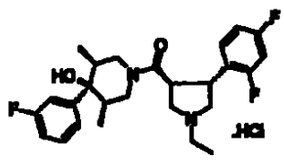
^{1}H RMN(CD_3OD, 400MHz): (Rotámeros) δ 0,34-0,52 (3 x d, 6H) 0,79-1,20 (3 x m, 2H), 1,39 (m, 6H), 1,49-2,30 (3 x m, 2H), 2,65 (m, 1H), 3,19-4,21 (m, 7H), 4,35 (m, 1.H), 6,80-7,18 (m, 4H), 7,28-7,75 (m, 2H)

LRMS (APCI) = 493 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -49,8 (c = 0,33, MeOH)

Ejemplo 53

Hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-il]carbonil]-4-(3-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó a partir de los compuestos de las Preparaciones 46 y 75 por un método similar al descrito para el Ejemplo 9.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400MHz): (Rotámeros) δ 0,28-0,56 (3 x d, 6H) 0,85-1,98 (3 x m, 2H), 1,47 (m, 4H), 1,55-2,05 (3 x m, 2H), 2,55 (m, 1H), 3,11-4,20 (m, 7H), 4,31 (m, 1.H), 6,85-7,20 (m, 5H), 7,35 (m, 1H), 7,55-7,95 (m, 1H)

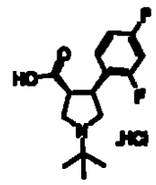
LRMS (APCI) = 461 [MH^+]

$[\alpha]^{25}_D$ = -57,3 (c = 0,35, MeOH)

315

Preparación 1

Hidrocloruro del ácido (3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico



A una solución agitada de (3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo de la preparación 2 (6,1 g, 20,5 mmol) en éter dietílico (60 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco se le añadió trimetilsilanolato potásico (3,5 g, 24,6 mmol) en una única porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco durante 24 horas. Después se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (60 ml) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno seco a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró al vacío para producir la sal hidrocloruro del compuesto del título en forma de un sólido blanco que contenía cloruro potásico (8,4 g, aprox. 100%).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,40 (9H, s), 3,45 (2H, m), 3,90 (4H, m), 7,00 (2H, m), 7,60 (1H, m); LRMS (APCI) 284 (100%) [MH^+].

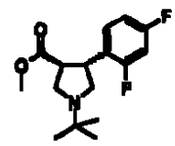
Método alternativo (aislamiento en forma de zwitterión)

Una solución de hidróxido de litio (0,93 g, 39 mmol) en agua (15 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de (4*S*)-4-bencil-3-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-1,3-oxazolidin-2-ona de la preparación 22b (8,63 g, 19,5 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 150 ml). La capa acuosa se separó, se trató con una solución de cloruro de hidrógeno acuoso 2 M (19,5 ml), se concentró a sequedad y se destiló azeotrópicamente con tolueno (5 x 50 ml). El sólido blanco residual se trituró en diclorometano (40 ml) y el cloruro de litio insoluble se retiró por filtración. Después, el filtrado se evaporó para producir el producto en forma de una espuma blanca, 5,05 g .

MS m/z (APCI$^+$): 284 [MH^+]; ^{1}H RMN (CD_3OD, 400MHz) δ 1,44 (s, 9H), 3,36 (m, 2H), 3,64 (t, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,88 (m, 3H), 6,98 (t, 2H), 7,55 (c, 1H).

Preparación 2

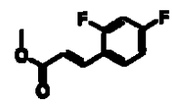
(3*S*,4*R*)-1-*terc*-Butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



A una solución agitada de (2E)-3-(2,4-difluorofenil)acrilato de metilo de la preparación 3 (10 g, 50,5 mmol) y *N*-(metoximetil)-2-metil-*N*-[(trimetilsilil)metil]propan-2-amina (preparación 4) (10,3 g, 50,5 mmol) en diclorometano (200 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco se le añadió ácido trifluoroacético (0,39 ml, 5,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco durante 17 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadió una porción adicional de *N*-(metoximetil)-2-metil-N-[(trimetilsilil)metil]propan-2-amina (de la preparación 4) (3,9 g, 19,2 mmol) y ácido trifluoroacético (0,39 ml, 5,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco durante 18 horas, después se inactivó por la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por un sistema automático de cromatografía en columna ultrarrápida (CombiFlash® Separación System Sg 100c de Isco) usando una columna pre-cargada (Columnas desechables Redisep™ parar Cromatografía ultrarrápida de Isco, columna de 40 g) eluyendo con acetato de etilo al 5% en pentano, aumentando la polaridad con un gradiente lineal hasta acetato de etilo al 100% durante el transcurso de 1 hora. Después, el residuo se sometió a HPLC quiral (eluyendo con 95:5 de hexano:alcohol isopropílico a 80 ml/min a temperatura ambiente en una columna Chiralpak AD500*80 mm para producir el enantiómero deseado del compuesto del título, que se ha designado en este documento como Enantiómero 1, y que se obtuvo como el enantiómero de elución más rápida (tiempo de retención 8 minutos) en forma de un aceite transparente (6,1 g, 80%) con un exceso enantiomérico de >99% determinado por HPLC quiral en referencia a un patrón racémico. El enantiómero no deseado se obtuvo como el componente de elución más lenta (Enantiómero 2, tiempo de retención 8,7 min) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,10 (9H, s), 2,80 (1H, m), 3,00 (1H, m), 3,15 (3H, m), 3,60 (3H, s), 3,80 (1H, m), 6,80 (2H, m), 7,40 (1H, m); LRMS (APCI) 298 (100%) [MH^+].

Preparación 3

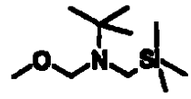
(2E)-3-(2,4-Difluorofenil)acrilato de metilo



A una solución de ácido 2,4-difluorocinámico (20 g, 1 35 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (500 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco se le añadió carbonato potásico (90 g, 675 mmol) y después yodometano (21 ml, 337,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco durante 7 horas antes de inactivarse por la adición de agua (1 l) y se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por un sistema automático de cromatografía en columna ultrarrápida (CombiFlash® Separación System Sg 100c de Isco) usando una columna pre-cargada (Columnas Desechables Redisep™ para Cromatografía Ultrarrápida de Isco, columna de 120 g) eluyendo con acetato de etilo al 2% en pentano, aumentando la polaridad con un gradiente lineal hasta acetato de etilo al 10% en pentano durante 1 hora para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (20,5 g, 77%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3,80 (3H, s), 6,50 (1H, d), 6,85 (1H, m), 7,50 (1H, m), 7,75 (1H, d); LRMS (APCI) 216 [MNH_4^+], 199 [MH^+].

Preparación 4

N-(Metoximetil)-2-metil-*N*-((trimetilsilil)metil]propan-2-amina



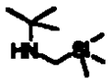
Se añadió 2-Metil-*N*-[(trimetilsilil)metil]propan-2-amina (de la preparación 5) (4,31 g, 27 mmol) a una mezcla refrigerada con hielo de metanol (1,29 ml, 31,8 mmol) y formaldehído acuoso (37% p/v 2,49 ml, 33 mmol) durante 45 minutos. La mezcla heterogénea se agitó a 0°C durante 2 horas y se añadió carbonato potásico sólido (malla 325) (1,08 g, 13 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar una mezcla 80:20 del compuesto del título y *terc*-butil[(trimetilsilil)metil]amina sin reaccionar en forma de un aceite incoloro (5,09 g). La mezcla se usó directamente sin purificación adicional en la preparación

2.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ_H 0,04 (s, 9H), 1,11 (s, 9H), 2,27 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 4,17 (s, 2H).

Preparación 5

2-Metil-N-[(trimetilsilil)metil]propan-2-amina



En J. *Org. Chem.* 53(1), 194, 1988 se proporciona un procedimiento para la preparación de este intermedio. A continuación se dan procedimientos alternativos:

Una solución de clorometiltrimetil silano (50 g, 408 mmol) y *terc*-butilamina (130 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco se calentó a 200°C en un tubo cerrado herméticamente durante 18 horas antes de inactivarse por la adición de una solución de hidróxido sódico 2 M (700 ml). La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se destilaron en una atmósfera de nitrógeno seco a 1 atmósfera para producir el compuesto del título en forma de un aceite transparente (62 g, 96%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 0,05 (9H, s), 1,05 (9H, s), 1,95 (2H, s).

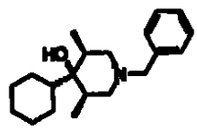
Preparación alternativa:

Se introdujo clorometiltrimetilsilano (100 ml, 730 mmol) y *terc*-butilamina (250 ml, 2400 mmol) en una bomba cerrada herméticamente y se calentó con agitación enérgica durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la suspensión de las sales hidrocloruro producidas y el exceso residual de *terc*-butilamina se vertieron en una solución de hidróxido sódico 4 M (500 ml) y se agitó enérgicamente durante 1 hora. La capa acuosa se separó y la capa orgánica se agitó enérgicamente con agua (3x 500 ml) (el exceso de *terc*-butilamina es muy soluble en agua, el producto *terc*-butil-trimetilsilanilmetil-amina sólo es ligeramente soluble). La capa orgánica residual se secó sobre sulfato sódico para dar *terc*-butil-trimetilsilanilmetilamina esencialmente pura (105,4 g), que se usó directamente en la preparación 23 sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) 0,05 (s, 9H), 1,05 (s, 9H), 1,95 (s, 2H).

Preparación 6

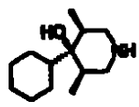
(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Bencil-4-ciclohexil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



Se disolvió (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona [preparada de acuerdo con la preparación 14; también descrita en J. *Med. Chem.* 7, 726, 1964] (36 g, 166 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (331 ml) en un matraz secado a la llama en una atmósfera de nitrógeno seco. La solución se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota cloruro de ciclohexilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano) (2,42 ml, 4,84 mmol) durante 2 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase lentamente la temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó por la adición cuidadosa de agua (1 l) y se diluyó con acetato de etilo (1 l). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 1 l) y después con salmuera. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y de la filtración, la solución se evaporó hasta un residuo oleoso amarillo (aproximadamente 50 g). Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice en dos lotes, eluyendo con acetona al 10% en hexano. Esto produjo el intermedio *N*-bencil piperidinol deseado que contenía aproximadamente 8% de 1-bencil-3,5-dimetil-piperidin-4-ona residual, estimado por ^{1}H RMN.

Preparación 7

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-Ciclohexil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



A una solución de (3*R*,4*s*,5*S*)-1-bencil-4-ciclohexil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol de la preparación 6 (23 g, 76 mmol) en metanol (762 ml) se le añadió formiato amónico (24,07 g, 381 mmol) e hidróxido de paladio (35%, 40,25 g) seguido de cloruro de hidrógeno 5 M en metanol (20 ml). El matraz de reacción se equipó con un condensador y se calentó en un baño de aceite a 60°C durante 2 horas. Después, la mezcla se filtró a través de Celite®, lavando la torta del filtro con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y después se basificó con una solución de hidróxido sódico 5 M y se extrajo con acetato de etilo (aprox. 600 ml). La capa orgánica se lavó cuatro veces con una solución de hidróxido sódico 5 M y (la capa orgánica resultante) se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la

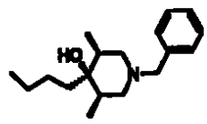
320

filtración, la evaporación de la capa acuosa produjo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (11 g, 68%). LC-MS 212 [MH^+]; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,84 (6H, d), 0,83-0,85 [1H, m (oscurecido)], 1,16 (6H, m), 1,63-1,83 (6H, m), 2,62-2,29 (4H, m).

La estereoquímica relativa del producto se estableció por cristalografía de rayos X y está de acuerdo con la estereoquímica presentada en la bibliografía para (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol [J. *Med. Chem.* 1964, 7, 726]

Preparación 8

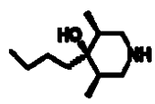
(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Bencil-4-butil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



Se disolvió (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona [preparada de acuerdo con la preparación 14; también descrita en J. *Med. Chem.* 1964, 7, 726] (500 mg, 2,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) y se introdujo en un matraz de fondo redondo secado a la llama en una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota cloruro de *n*-butilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano) (2,42 ml, 4,84 mmol) mediante una jeringa y después se dejó que la solución alcanzase la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se inactivó por la adición de agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con agua antes de secarse sobre sulfato sódico anhidro y de evaporarse. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetona al 15% en diclorometano aumentando la polaridad del disolvente con un gradiente de hasta acetona al 30% en diclorometano, para producir el compuesto del título (300 mg, 47%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 0,78 (6H, d), 0,91 (3H, t), 1,00-1,20 (2H, m), 1,26-1,33 (2H, m), 1,47-1,52 (2H, m), 1,80-1,85 (2H, m), 1,98-2,03 (2H,m), 2,48-2,51 (2H, m), 3,43 (2H, s), 7,21-7,30 (5H, m).

Preparación 9

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-Butil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



Se disolvió (3*R*,4*s*,5*S*)-1-Bencil-4-butil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol (de la

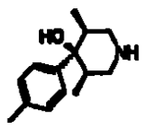
321

preparación 8) (300 mg, 1,1 mmol) en metanol (10 ml). Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (525 mg) seguido de formiato amónico (237 mg, 5,5 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 2 M (1,1 ml, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante una noche antes de enfriarse a temperatura ambiente. Después, la mezcla se filtró a través de Celite® lavando la torta con metanol (500 ml). El filtrado se evaporó y el residuo se diluyó con agua, el pH se ajustó a aprox. 12 por la adición de una solución saturada de carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, después se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 37%).

^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 0,77 (6H, d), 0,79-0,81 (2H, m), 0,91 (3H, t), 1,11-1,96 (8H, m), 2,57-2,64 (2H, m).

Preparación 10

(3*R*,4a,5*S*)-3,5-Dimetil-4-(4-metilfenil)piperidin-4-ol



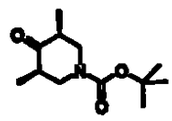
A una solución de 4-bromotolueno (0,80 ml, 6,5 mmol) en ciclohexano (2 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno seco se le añadió n-butillitio (2,5 M en hexanos) (2,5 ml, 6,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C en una atmósfera de nitrógeno seco durante 2 horas. Después se añadió (3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (de la preparación 11) (300 mg, 1,3 mmol) en tolueno (4,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0°C en una atmósfera de nitrógeno seco durante 2,5 horas y después se inactivó a 0°C con agua (10 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico 2 M (10 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml) y la capa orgánica se desechó. La capa acuosa se basificó a pH 11 con una solución 2 M de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas (de la extracción de la fase acuosa solamente) se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (136 mg, 47%).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 0,55 (6H, m), 2,00 (3H, m), 2,35 (3H, s), 5,80 (5H, m), 7,10 (4H, m); LRMS (APCI) 220 (100%) [MH^+]; HRMS $C_{14}H_{22}O$ [MH^+] requiere 220,1695 encontrado 220,1693.

Preparación 11

322

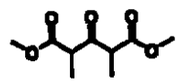
(3*R*,5*S*)-3,5-Dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se disolvió (3*R*,5*S*)-1-Bencil-3,5-dimetil-piperidin-4-ona (de la preparación 14) en etanol (200 ml) y se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,08 g, 23 mmol), seguido de hidróxido de paladio sobre carbono (al 20% sobre carbono, 200 mg) y la mezcla de reacción se colocó bajo una presión de 40 atmósferas de hidrógeno y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite® y Arbocel® y se concentró al vacío para producir un aceite amarillo que cristalizó tras un periodo de reposo para producir el compuesto del título (5,2 g, 90%) con una pureza suficiente para usarse directamente en la siguiente etapa (preparación 10). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,03 (6H, *d*), 1,49 y 1,52 [9H, 2 x *s* (Rotámeros)], 2,48-2,76 (4H, *m*), 4,24-4,53 (2H, *m*).

Preparación 12

2,4-Dimetil-3-oxopentanodioato de dimetilo

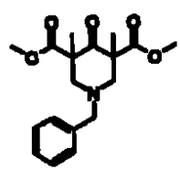


Se añadió carbonato potásico (malla 325) (298,8 g, 2160 mmol) a una solución de 3-oxopentanodioato de dimetilo (150,62 g, 865 mmol) en tetrahidrofurano (1,33L). La suspensión se calentó a 45°C. Se añadió lentamente yodometano (107,7 ml, 1,73 mol) a una velocidad tal como para mantener la temperatura por debajo de 60°C. La suspensión se agitó entre 50-60°C durante 1 hora antes de enfriarse a 20°C y después se filtró. La torta del filtro se lavó con tetrahidrofurano (500 ml) y los filtrados combinados se concentraron a sequedad al vacío. El 2,4-dimetil-3-oxopentanodioato de dimetilo bruto (179 g) se obtuvo en forma de un aceite viscoso amarillo claro con un rendimiento cuantitativo. La ^{1}H RMN indicó que el material era una mezcla tautomérica enol y ceto y se usó en la preparación 13 sin purificación adicional.

MS (APCI$^-$): 201 (M+H); ^{1}H RMN (400MHz, CDOD) 1,25 (s, 6H), 3,65 (s, 6H).

Preparación 13

1-Bencil-3,5-dimetil-4-oxopiperidin-3,5-dicarboxilato de dimetilo

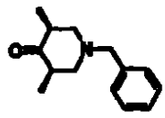


Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 M (69 ml, 68,8 mmol) a una solución refrigerada (9°C) de 2,4-dimetil-3-oxopentanodioato de dimetilo [de la preparación 12] (69,6 g, 344 mmol) y bencilamina (37,6 ml, 344 mmol) en metanol (1,8 l). Se añadió formaldehído, solución al 37% en agua (56,8 ml, 760 mmol) y la solución se agitó durante 3 días a temperatura ambiente y después se concentró a sequedad. El 1-bencil-3,5-dimetil-4-oxopiperidin-3,5-dicarboxilato de dimetilo bruto (125,7 g) se obtuvo en forma de un aceite pardo claro. La GC-MS indicó que el material tenía una pureza de 91% y se usó en la preparación 14 sin purificación adicional.

GC-MS: 333 (M+); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27- 7,38 (m, 5H), 3,64 (s, 6H), 3,62 (s, 2H), 3,48 (d, 2H), 2,21 (d, 2H), 1,26 (s, 6H).

Preparación 14

(3*R*,5*S*)-1-Bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona



Una mezcla del 1-bencil-3,5-dimetil-4-oxopiperidin-3,5-dicarboxilato de dimetilo bruto (786,0 g, aproximadamente 2,3 mol) y una solución de ácido clorhídrico 1 M (11,5 l) se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C y se añadió lentamente una solución acuosa al 25% en peso de hidróxido sódico (1,92 kg). La mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 4l) y los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad para dar la (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona bruta (475 g) en forma de un aceite pardo claro. La ^{1}H RMN indicó que era una mezcla diastereomérica 6:1 de diastereómero deseado:no deseado.

Se purificaron 205 g del producto bruto anterior sobre gel de sílice (4,7 kg) eluyendo con hexano /acetato de etilo (20:1 a 7:1) para producir 94,8 g de la (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetil-piperidin-4-ona pura (relación diastereomérica > 19:1) y 44,8 g del material menos puro (relación diastereomérica 8:1). Ambos materiales eran aceites incoloros.

Datos analíticos para (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona: GC-MS: 217 (M+); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27-7,38 (m, 5H), 3,60 (s, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,04 (t, J =11,6Hz, 2H) 0,93 (d, J = 6,6Hz, 6H).

Método alternativo:

Una mezcla de éster metílico del ácido 1-bencil-3,5-dimetil-4-oxo-piperidin dicarboxílico bruto de la preparación 13 (786,0 g, aprox. -2300 mmol) y ácido clorhídrico acuoso 1 M (11,5L) se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C y se añadió lentamente hidróxido sódico acuoso al 25% en peso. La mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 4l). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad para dar 1-bencil-3,5-dimetil-piperidin-4-ona (475 g) en forma de aceite pardo claro. La ^{1}H RMN indicó una mezcla diastereomérica 6:1 *cis*:*trans*.

Una porción de la mezcla diastereomérica bruta (15 g) se purificó usando un sistema de purificación automático que empleó un cartucho de sílice Redisep de fase normal (330 g), caudal de disolvente de 100 ml/min, con elución de gradiente lineal de ciclohexano/acetato de etilo - acetato de etilo al 2-3% durante 25 minutos, gradiente lineal de acetato de etilo al 3-14% durante 10 minutos, completando la elución con acetato de etilo al 14%. Esto la produjo (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona pura (10,2 g, 99%+ por LC-MS).

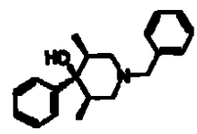
LC-MS (ESI$^+$): 218 (M+H);

Como alternativa, la mezcla *cis*/*trans* bruta podría enriquecerse en el componente *cis* deseado antes de la purificación por el siguiente procedimiento:

La mezcla *cis*:*trans* bruta de 1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona (típicamente 6:1 de *cis*:*trans*) (45 g) se añadió a una solución al 5% de metóxido sódico en metanol (500 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió cloruro amónico acuoso saturado (30 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos más a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a sequedad y después se redisolvió en diclorometano (500 ml). Los sólidos insolubles se retiraron por filtración y el disolvente se evaporó posteriormente para dar una mezcla enriquecida 98:4 de *cis*:*trans* según mostró el análisis por ^{1}H RMN (recuperación de masa cuantitativa). Un tiempo de reacción más largo no proporcionó un enriquecimiento adicional. Si se requiere, el producto *cis* puro puede recuperarse posteriormente por purificación cromatográfica como se ha descrito anteriormente.

Preparación 15

(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Bencil-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



Se disolvió (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona (preparada como en la preparación 14; también descrita en J. *Med. Chem.* 7, 726, 1964) (5 g, 23 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (77 ml) en un matraz secado a la llama en una atmósfera de nitrógeno seco. La solución se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota feniliitio (solución 2 M en ciclohexano-éter) (34,6 ml, 69 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase lentamente la temperatura ambiente durante una noche y después se inactivó por la adición cuidadosa de agua (50 ml). La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó y después se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera. Después, la capa orgánica se secó (sulfato sódico), se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10%-50% en hexanos (1 l) para producir (3*R*,4*s*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol con una pureza >90%.

LRMS: 296 (MH^+); ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 0,52 (6H, d), 2,09-2,24 (4H, m), 2,67-2,71 (2H,m), 3,54 (2H, s), 7,22-7,38.

Método alternativo:

Se añadió gota a gota feniliitio en éter diisopropílico (2 M, 34,5 ml, 690 mmol) a una solución agitada de (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona de la preparación 14 (10,0 g, 46 mmol) en éter dietílico anhidro (150 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos más a -78 °C, antes de añadir una solución de cloruro amónico acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente.

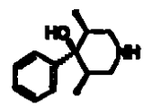
La capa orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 200 ml) y se secó sobre sulfato sódico y después se filtró. Después, el disolvente se evaporó para dar el (3*R*,4*s*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol bruto (12,8 g) en forma de un sólido blanco. El compuesto bruto era >95% puro por ^1H RMN y se usó directamente en la preparación 21.

LC-MS (ESI^+): 296 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 0,51 (d, 6H), 2,18 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 3,6 (s, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,35 (m, 9H).

Preparación 16

326

(3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-Dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol



Se disolvió (3*R*,4*s*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol de la preparación 15 en metanol (156 ml) y formiato amónico (4,9 g, 78 mmol) y después se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (8 g) seguido de una solución de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico (11 ml, 22 mmol). El matraz se equipó con un condensador de agua y la reacción se calentó a 60°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® lavando la torta con 1 l más de metanol. Los filtrados combinados se evaporaron y el residuo se disolvió en una cantidad mínima de agua, que se hizo básica (a pH 11) por la adición de una solución de carbonato sódico saturado. La mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (3,23 g, 68%).

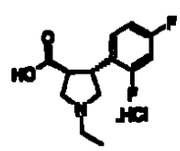
^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 0,52 (6H, d), 2,03-2,10 (2H, m), 2,71-2,77 (2H, m), 2,83-2,88 (2H, dd), 7,22-7,38 (5H, m).

Método alternativo:

Se disolvió (3*R*,4*s*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol, de la preparación 15 (15 g, 51 mmol) en metanol y se añadió $Pd(OH)_2$/(C) al 20% en agua (1,5 g). La mezcla se hidrogenó a 50°C/50 psi (344,73 kPa) durante 18 horas. Después, la mezcla se filtró a través de agente de filtración Arbocel y el metanol se evaporó para dar (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol bruto en forma de un sólido blanco. La recristalización del material bruto en acetonitrilo dio (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol analíticamente puro en forma de agujas blancas (9,6 g).

Preparación 17

Hidrocloruro del ácido (3*S**,4*R**)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-carboxílico



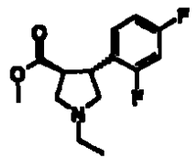
A una solución agitada de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-

carboxilato de metilo de la preparación 18 (5,9 g, 22 mmol) en éter dietílico (59 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco se le añadió trimetilsilanolato potásico (2,36 g, 26 mmol) en una única porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 durante 3 horas. Después se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (20 ml) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno seco a temperatura ambiente durante 18 horas y después se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco que contenía residuos de cloruro potásico (7,0 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1,25 (3H, m), 3,25 (5H, m), 3,8 (2H, m), 4,10 (1H, m), 7,20 (2H, m), 7,80 (1H, m); LRMS (APCI) 256 (100%) [MH^+]; HRMS $C_{13}H_{16}F_2O_2$ [MH^+] requiere 256,1144 encontrado 256,1142.

Preparación 18

(3*S**,4*R**)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-carboxilato de metilo



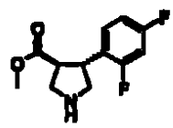
A una solución agitada de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo de la preparación 19 (10,5 g, 43 mmol) en tetrahidrofurano (215 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco se le añadió yodoetano (3,8 ml, 48 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (8,3 ml, 48 mmol) en porciones únicas. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco durante 72 horas, después se inactivó por la adición de agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con una mezcla 2:1 de pentano:acetato de etilo aumentando la polaridad a 1:1. Esto produjo el compuesto del título en forma de un aceite transparente (7,9 g, 68%).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1,15 (3H, m), 2,45 (1H, m), 2,55 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,95 (3H, m), 3,15 (1H, m), 3,65 (3H, s), 3,85 (1H, m), 6,80 (2H, m), 7,40 (1H, m); LRMS (APCI) 270 (100%) [MH^+].

Preparación 19

(3*S**,4*R**)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

320

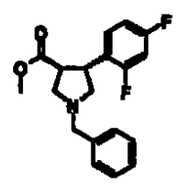


A una suspensión de (3*S*,4*R*)-1-bencil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo de la preparación 20 (15 g, 45 mmol) en etanol (225 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno seco se le añadió paladio al 10% sobre carbono (tipo Degussa) (1,5 g) y la mezcla de reacción se colocó bajo una presión de 50 psi (344,73 kPa) de hidrógeno y se calentó a 40°C durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite naranja (10,8 g, 98%).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2,85 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,30 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,65 (4H, m), 6,80 (2H, m), 7,20 (1H, m); LRMS (APCI) 242 (100%) [MH^+]; HRMS $C_{12}H_{14}F_2O_2$ [MH^+] requiere 242,0987 encontrado 242,0986.

Preparación 20

(3*S**,4*R**)-1-bencil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



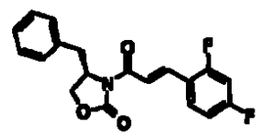
Una solución de ácido trifluoroacético (2,42 ml, 31,5 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió a 0-5 °C a una solución agitada de *N*-bencil-*N*-(metoximetil)trimetilsililamina (45,1 g, 190 mmol) y (2*E*)-3-(2,4-difluorofenil)acrilato de metilo (de la preparación 3) (25,1 g, 126 mmol) en diclorometano (100 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la solución orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y después con salmuera. La solución orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de tolueno:tetrahidrofurano (11:1) para producir el compuesto del título (31,6 ml, 71%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2,80 (1H, m), 3,05 (3H, m), (3,25 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,65 (1H, m), 4,20 (2H, s), 6,55 (5H, m), 6,80 (2H, m), 7,40 (1H, m); LRMS (APCI) 332 (100%) [MH^+].

329

Preparación 21

(4*S*)-4-Bencil-3-[(2*E*)-3-(2,4-difluorofenil)prop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona



Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (19 ml, 216 mmol) en diclorometano (50 ml) a una suspensión agitada y enfriada con hielo de ácido 2,4-difluorocinámico (20,0 g, 108 mmol) en diclorometano (400 ml) y *N*,*N*-dimetilformamida (0,4 ml) durante 0,5 horas (los gases residuales de la reacción se eliminaron con una solución de hidróxido sódico concentrado). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente con diclorometano (2 x 50 ml). El cloruro del ácido resultante se redisolvió en diclorometano (50 ml) y esta solución se añadió gota a gota en una atmósfera de nitrógeno a una suspensión agitada enérgicamente de cloruro de litio (23,0 g, 540 mmol), trietilamina (76 ml, 540 mol) y (S)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona (18,3 g, 103 mmol) en diclorometano (400 ml) durante 30 minutos. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml) y se trató con una solución de ácido cítrico al 5% (500 ml). Después, la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y la evaporación del diclorometano dio el producto bruto en forma de un aceite naranja. El material bruto se redisolvió en diclorometano (100 ml) y la solución resultante se pasó a través de una capa de sílice, eluyendo con diclorometano. Finalmente, el filtrado (1 l) se concentró para producir 30,8 g del producto en forma de un sólido blanco.

MS m/z ($APCI^+$): 344 [MH^+]; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400MHz) δ 2,85 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,68 (m, 5H), 7,68 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H).

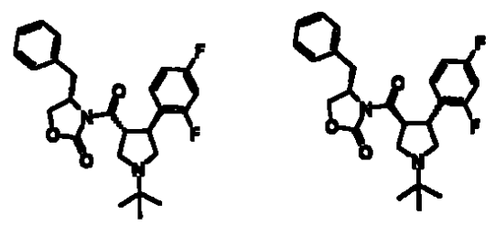
Preparación 22a

(4*S*)-4-Bencil-3-[[(3*R*,4*S*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona

y

330

Preparación 22b (4*S*)-4-Bencil-3-[[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona



Una solución agitada de (*S*)-4-bencil-3-[3-(2,4-difluoro-fenil)-acriloil]-oxazolidin-2-ona de la preparación 21 (1,70 g, 4,95 mmol) y *N*-(metoximetil)-2-metil-*N*-[(trimetilsilil)metil]propan-2-amina de la preparación 4 (1,60 g, 5,94 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,075 ml, 1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se trató con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y evaporación del diclorometano dio la mezcla bruta de diastereoisómeros.

La separación por cromatografía en columna sobre gel de sílice con pentano:acetato de etilo 80/20 a 10/90 v/v, elución en gradiente, produjo en primer lugar 0,74 g (1,67 mmol) de (4*S*)-4-bencil-3-[[(3*R*,4*S*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un aceite incoloro, y después 0,82 g (1,85 mmol) de (4*S*)-4-bencil-3-[[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un sólido blanco.

(4*S*)-4-bencil-3-[[(3*R*,4*S*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona-MS m/z (APCI$^+$): 443 [MH$^+$]; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400MHz) δ 1,12 (s, 9H), 2,77 (dd, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,17-3,47 (m, 1H), 4,15 (m, 3H), 4,65 (m, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,82 (t, 1H), 7,17-7,42 (m, 6H).

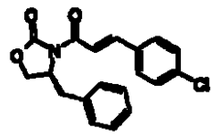
(4*S*)-4-bencil-3-[[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona-MS m/z (APCI$^+$): 443 [MH$^+$]; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400MHz) 1,12 (s, 9H), 2,72 (dd, 1H), 2,83 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,36 (t, 1H), 4,14 (m, 3H), 4,29 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,24 (m,

331

3H), 7,43 (m, 1H). La estereoquímica absoluta y relativa de (4*S*)-4-bencil-3-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-1,3-oxazolidin-2-ona se determinó por análisis de rayos X obtenido en acetato de etilo/pentano.

Preparación 23

(4*S*)-4-Bencil-3-[(2*E*)-3-(4-clorofenil)prop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona



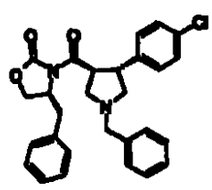
Se añadió gota a gota una solución de cloruro de oxalilo (10,82 ml, 124 mmol) en diclorometano (50 ml) a una solución enfriada de ácido (2E)-3-(4-clorofenil)acrílico (11,33 g, 62,0 mmol) en diclorometano (110 ml) y *N*,*N*-dimetilformamida (0,4 µl, 0,01 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 24 horas, la solución se añadió gota a gota a una solución enfriada de (4*S*)-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona (9,49 g, 53,6 mmol), trietilamina (39,2 ml, 282 mmol) y cloruro de litio (11,95 g, 282 mmol) en diclorometano (110 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas y después se añadió agua (50 ml). La mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml) y se añadió una solución de ácido cítrico al 5% (2 x 150 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano como eluyente produjo el producto deseado en forma de un sólido blanco, 14,6 g (74%).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 2,86 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 7,21-7,41 (m, 7H), 7,57 (d, 2H), 7,87 (2 x d, 2H)

LRMS (APCI) 342 [MH^+]

Preparación 24

(4*S*)-4-Bencil-3-{[(3*S*,4*R*)-1-bencil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-1,3-oxazolidin-2-ona



332

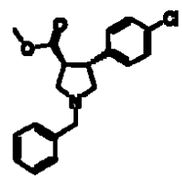
A una solución enfriada de (4*S*)-4-bencil-3-[(2*E*)-3-(4-clorofenil)prop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona de la preparación 23 (5 g, 14,62 mmol) y *N*-bencil-1-metoxi-*N*-[(trimetilsilil)metil]metanamina (5,24 ml, 20,47 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (60 µl, 0,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se añadió una solución de hidrogenocarbonato sódico (80 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío para dar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:pentano (10:50-50:50) como eluyente produjo el producto deseado (que es el diastereómero que eluye en segundo lugar) en forma de sólido cristalino blanco, 733 mg (11%).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 2,63-2,82 (m, 3H), 3,09-3,25 (m, 3H), 3,67 (dd, 2H), 3,98-4,28 (m, 4H), 4,65 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,17-7,39 (m, 12H)

LRMS (APCI) 475 [MH^+]

Preparación 25

(3*S*,4*R*)-1-Bencil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



A una solución agitada de (4*S*)-4-bencil-3-[[(3*S*,4*R*)-1-bencil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona de la preparación 24 (2,51 g, 5,28 mmol) y carbonato de dimetilo (2,22 ml, 26,4 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió metóxido sódico (1,42 g, 26,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y se diluyó con diclorometano (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:pentano (5:95-20:80) como eluyente para producir el producto deseado en forma de un aceite incoloro, 1,61 g (79%).

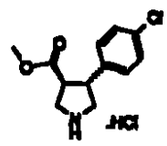
^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 2,67-3,17 (m, 5H), 3,65 (s, 3H), 3,53-3,75 (m, 3H), 7,20-7,40 (m, 9H)

LRMS (APCI) 330 [MH^+]

333

Preparación 26

Hidrocloruro de (3S,4*R*)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



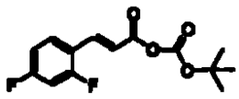
A una solución de (3*S*,4*R*)-1-bencil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo de la preparación 25 (0,93 g, 2,8 mmol) en diclorometano (9 ml) enfriada en un baño de hielo se le añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,46 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió trietilamina (0,43 ml, 3,1 mmol) seguido de más cloroformiato de 1-cloroetilo (0,31 ml, 2,8 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas antes de diluirse con diclorometano, se lavó con agua (20 ml) y ácido cítrico acuoso al 5% (20 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se retiró al vacío y el aceite residual se calentó a reflujo en metanol (20 ml) durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter dietílico y se filtró para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco, 0,874 g.

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 3,64 (s, 3H), 3,31-3,83 (m, 6H), 7,36 (s, 4H)

LRMS (APCI) 240 [MH^+]

Preparación 27

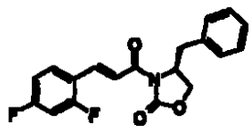
(2*E*)-3-(2,4-Difluorofenil)prop-2-enoil carbonato de *terc*-butilo



A una solución agitada de ácido (2*E*)-3-(2,4-difluorofenil)acrílico (42,0 g, 230 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (400 ml) se le añadió trietilamina (37,5 ml, 270 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a -70°C. Se añadió gota a gota cloruro de trimetil acetilo (30 ml, 250 mmol) durante 20 minutos y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por cromatografía de capa fina indicó que el producto deseado se había formado y se usó directamente en la siguiente etapa.

Preparación 28

(4*S*)-4-Bencil-3-[(2*E*)-3-(2,4-difluorofenil)prop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona

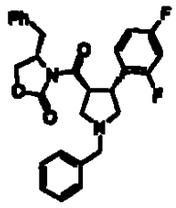


Se añadió gota a gota n-butillitio (2,5M en hexanos) (100 ml, 250 mmol) a una solución agitada de (S)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona (43,55 g, 250 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (350 ml) a 0°C. La solución resultante se enfrió a -78 °C durante 30 minutos y se añadió gota a gota a una solución con agitación de (2E)-3-(2,4-difluorofenil)prop-2-enoil carbonato de *terc*-butilo de la preparación 27 mediante una cánula a -78 °C. La suspensión resultante se dejó calentar a 0°C y se añadió una solución saturada de cloruro amónico (75 ml), seguido de agua (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar una suspensión. A la suspensión se le añadieron ciclohexano (178,5 ml) y *terc*-butil metil éter (126 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido blanco resultante se recogió por filtración y se secó en una estufa de vacío a 40°C para dar el producto deseado, 45,48 g (61%).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 2,82 (dd, 1H), 3,34 (dd, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,20-7,33 (m, 3H), 7,65 (m, 2H), 7,98 (m, 3H).

Preparación 29

(4*S*)-4-Bencil-3-[[(3*S*,4*R*)-1-bencil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona



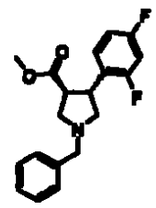
A una solución agitada de (4*S*)-4-bencil-3-[(2E)-3-(2,4-difluorofenil)prop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona de la preparación 28 (46,83 g, 140 mmol) en diclorometano (300 ml) se le añadió *N*-metoximetil-N-(trimetilsililmetil)bencilamina (50,2 ml, 210 mmol) a temperatura ambiente. La solución se enfrió a -12°C y se añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (1,05 ml) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 24 horas y

se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (180 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (180 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir el residuo bruto. La purificación del residuo por cromatografía en columna usando tolueno:metil *terc*-butil éter (12:1) seguido de diclorometano:metil *terc*-butil éter (19:1) como eluyente produjo el compuesto del título (que es el diastereómero que eluye en segundo lugar), 63,0 g (49%).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 2,75 (m, 3H), 3,12 (t, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,70 (c, 2H) 4,13 (m, 2H), 4,27 (c, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,84 (t, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,24-7,41 (m, 8H).

Preparación 30

(3*S*,4*R*)-1-Bencil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



Se añadió triflato de samario (6,32 g, 10 mmol) a una solución agitada de (4*R*)-4-bencil-3-{[(3*S*,4*R*)-1-bencil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-1,3-oxazolidin-2-ona de la preparación 29 (63 g, 130 mmol) en metanol (350 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y el disolvente se retiró al vacío. Se añadió diclorometano (290 ml) seguido de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (140 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se filtró y se lavó con diclorometano (250 ml) y agua (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el residuo bruto. El residuo se suspendió en ciclohexano caliente (300 ml) y se agitó hasta que tuvo lugar la formación de un sólido. La mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 24 horas. El sólido se filtró y se lavó con ciclohexano frío (150 ml). El filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto deseado, 38 g (87%).

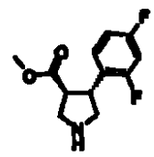
^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 2,67 (t, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,93 (t, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,65 (t, 1H), 3,84 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,80 (t, 1H), 7,23 (m, 2H),

7,29-7,38 (m, 5H).

$[\alpha]^{25}_D$ = -38 (c = 0,5, MeOH)

Preparación 31

(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

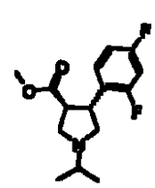


Se añadió hidróxido de paladio (al 20% sobre carbono, 1 g) a una solución de (3*S*,4*R*)-1-bencil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo de la preparación 30 (10 g, 30 mmol) en etanol (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hidrogenó a 50 psi (344,73 kPa) durante 24 horas y después se filtró a través de Arbocel® lavando con etanol (50 ml). El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro, 7,19 g (98%).

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 2,60 (s, 1H), 2,91 (t, 1H), 3,06 (c, 1H), 3,31-3,44 (m, 1H), 3,50 (t, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 6,76 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,20 (m, 1H). LRMS (EI) 242 [MH^+].

Preparación 32

(3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-carboxilato de metilo



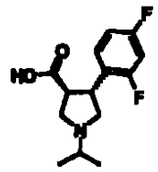
Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,32 g, 6,22 mmol) y ácido acético (235 µl, 4,14 mmol) a una solución de acetona (304 µl, 4,14 mmol) y (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo de la preparación 31 (1 g, 4,14 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y se diluyó con diclorometano (10 ml). Se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (2 x 20 ml) seguido de salmuera (20 ml). Las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el residuo bruto. La purificación del residuo por cromatografía en columna usando diclorometano:metanol (99:1-98:2) como eluyente produjo el producto deseado, 1,01 g (86%).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,10-1,13 (m, 6H), 2,48 (m, 1H), 2,72 (t, 1H), 3,00 (c,

1H), 3,05-3,12 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,83 (c, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,82 (t, 1H), 7,37 (c, 1H). LRMS (APCI) 284 [MH^+].

Preparación 33

Ácido (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-carboxílico



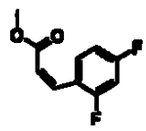
Se añadió hidróxido de litio (171 mg, 7,14 mmol) a una solución de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-carboxilato de metilo de la preparación 32 (1,01 g, 3,59 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en agua (20 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M (3,59 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para producir el producto deseado en forma de una espuma, 686 mg (71%).

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 1,42 (m, 6H), 3,31 (m, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 7,03 (t, 2H), 7,55 (m, 1H).

LRMS (EI) 270 [MH^+].

Preparación 34

(2*Z*)-3-(2,4-difluorofenil)acrilato de metilo



A una solución de 18-corona-6 (30 g, 110 mmol), bis(2,2,2-trifluororetil)(metoxicarbonilmetil)fosfonato (6 ml, 28 mmol) en tetrahidrofurano a -78°C se le añadió hexametildisilazida potásica (0,5 M en tolueno) (50 ml, 25 mmol) seguido de 2,4-difluorobenzaldehído (4 g, 28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 8 horas y se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de cloruro amónico (200 ml). Las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el residuo bruto. La purificación del residuo por cromatografía en columna

338

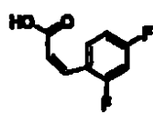
usando pentano:acetato de etilo (99:1-98:2) como eluyente produjo el producto deseado en forma de un aceite incoloro, 5,1 g (91%).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 3,70 (s, 3H), 6,05 (d, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,69 (c, 1H).

LRMS (APCI) 199 [MH^+]

Preparación 35

Ácido (2Z)-3-(2,4-Difluorofenil)acrílico

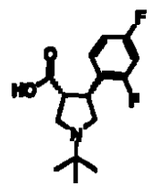


Una solución de (2Z)-3-(2,4-difluorofenil)acrilato de metilo de la preparación 34 (1,3 g, 6,56 mmol) e hidróxido de litio 1M (314 mg, 13,1 mmol) en tetrahidrofurano (51 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en agua (10 ml) y se añadió acetato de etilo (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó a pH 2 usando una solución de ácido clorhídrico 2 M (3 ml). La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 30 ml). Estos extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco, 1,03 g (86%).

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD): δ 6,09 (d, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,66 (c, 1H).

Preparación 36

Ácido (3*R**,4*R**)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico



A una solución agitada de ácido (2Z)-3-(2,4-difluorofenil)acrílico de la preparación 35 (400 mg, 2,17 mmol) y ácido trifluoroacético (17 µl, 0,2 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió *N*-(metoximetil)-2-metil-*N*-[(trimetilsilil)metil]propan-2-amina de la preparación 23 (882 mg, 4,35 mmol) durante 30 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo blanco formado se trituró con éter dietílico (5 ml) y el sólido se retiró por filtración

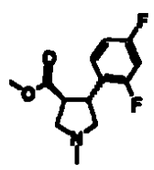
para dar el producto deseado, 400 mg (65%).

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) 1,46 (s, 9H), 3,31 (s, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,89 (t, 1H), 3,97 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,41 (m, 1H).

LCMS (APCI) = 284 [MH^+].

Preparación 37

(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-carboxilato de metilo

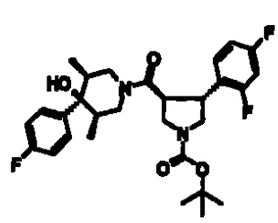


A una solución de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo de la preparación 31 (500 mg, 2,07 mmol) y formaldehído (155 µl, 2,07 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió ácido acético (188 µl, 2,07 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (659 mg, 3,11 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se diluyó con diclorometano (10 ml) y se dividió con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (40 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro, 288 mg (54%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,41 (s, 3H), 2,68 (t, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,01 (c, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,82 (t, 1H), 7,37 (m, 1H).

LRMS: m/z APCI$^+$ 256 [MH^+].

Preparación 38

(3*R*,4*S*)-3-(2,4-difluorofenil)-4-[[(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol de la preparación 41 (265 mg, 1,2 mmol), ácido (3*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la preparación 53 (0,75 mg, 1,4 mmol) y trietilamina (0,48 ml, 3,6 mmol) a diclorometano (25 ml). La suspensión agitada se

3480

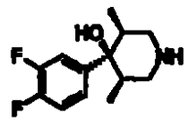
enfrió en una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (50% en acetato de etilo) (0,67 ml, 2 mmol). Después de completarse la adición, la solución homogénea resultante se agitó durante 6 horas más a temperatura ambiente. La solución se lavó con una solución acuosa de carbonato potásico al 10% (3 x 20 ml) y con ácido cítrico al 3% (3 x 50 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el diclorometano se retiró al vacío y el compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice) con elución en gradiente con acetato de etilo:pentano (10:90) a acetato de etilo:pentano (40:80) para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (529 mg).

^{1}H RMN (CD_3OD, 10 mg/ml, 400MHz) (Rotámeros), 0,21-0,58 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 0,81-1,97 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,93-3,91 (m, 7H), 4,31 (m, 1H), 6,90-7,29 (m, 5H), 7,38-7,85 (m, 2H)

$[\alpha]^{25}_D$ = -82,7 (c = 0,3, MeOH)

Preparación 39

(3R,4s,5S)-4-(3,4-Difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



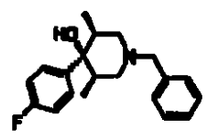
Una solución de 3,4-difluorobromobenceno (4,45 g, 21 mmol) en éter dietílico (25 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota n-butillitio (2,5 M en hexanos) (8,10 ml, 20 mmol) con agitación, manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 4 horas. Se añadió gota a gota (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona de la preparación 14 (5,90 g, 20 mmol) en éter dietílico (25 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió una solución de cloruro amónico saturado (40 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La capa de éter se separó, se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se evaporó a sequedad. El producto bruto se disolvió en metanol (100 ml) y la solución se hidrogenó a 50 psi (344,73 kPa) y 50°C sobre paladio al 20% sobre carbono durante 18 horas. La mezcla se filtró usando Celite® y el filtrado se evaporó a sequedad. La recristalización del producto bruto en acetonitrilo produjo el producto deseado en forma de un sólido, 1,58 g (24%).

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 0,60 (d, 6 H), 2,21 (m, 2 H), 3,10 (m, 4H), 7,38 (d,

2H), 7,05-7,20 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,30-7,50 (m, 1H) LRMS: m/z APCI$^+$ 242 [MH$^+$]

Preparación 40

(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Bencil-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



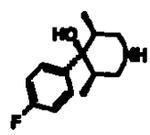
Una solución de 4-fluorobromobenceno (4,51 g, 0,024 mol) en éter dietílico (20 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota n-butillitio (8,40 ml, 21 mmol) (2,5 M en hexanos) con agitación, manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución resultante de 4-fluorofenillitio se añadió después gota a gota a una solución de (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona [de la preparación 14] (6 g, 19 mmol) en éter dietílico (20 ml) a -78 °C, manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de cloruro amónico (40 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se evaporó a sequedad. El producto bruto se usó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 0,51 (d, 6H), 2,18 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,35 (m, 7H)

LRMS (APCI) 314 [MH$^+$]

Preparación 41

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-Fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



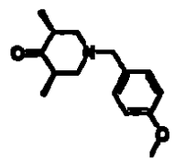
Una solución de (3*R*,4*s*,5*S*)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol de la preparación 40 (5,0 g, 16 mmol) en metanol (100 ml) se hidrogenó a 50 psi (344,73 kPa) y 50°C sobre paladio al 20% sobre carbono (1,1 g) durante 18 horas. Después, la mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a sequedad. La recristalización del producto bruto en acetonitrilo produjo el producto deseado en forma de un sólido, (3,81 g)

342

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 0,54 (d, 6H), 2,18 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 7,05 (m, 2H), 7,20-7,45 (m, 2H),
LRMS (APCI) 224 [MH^+]

Preparación 42

(3*R*,5*S*)-1-(4-Metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ona

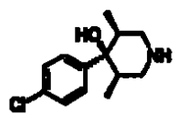


Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 M (69 ml) a una solución de 2,4-dimetil-3-oxopentanodioato de dimetilo de la preparación 12 (69,6 g, 344 mmol) y 4-metoxibencilamina (44,81 ml, 344 mmol) en metanol (1,8L). Se añadió una solución acuosa al 37% de formaldehído (56,8 ml, 760 mmol). La solución se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente y después se evaporó a sequedad. Se añadió éster dimetílico del ácido 1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetil-4-oxo-piperidin dicarboxílico (126,2 g) a una solución de ácido clorhídrico 1 M (1735 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C y se añadió lentamente una solución acuosa al 20% en peso de hidróxido sódico (400 ml, 2,0 mol). La mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad para dar el producto bruto en forma de un aceite pardo claro que, según indicó la ^{1}H RMN del material bruto era una mezcla 6:1 *cis:trans*. Una porción de la mezcla diastereomérica bruta (15 g) se purificó usando un sistema de purificación cromatográfica automatizado usando una columna con un cartucho de sílice Redisep® de fase normal (330 g), caudal de disolvente de 100 ml/min, con elución de gradiente lineal de ciclohexano/acetato de etilo 2-3% durante 35 minutos, gradiente lineal de acetato de etilo al 3-14% durante 10 minutos y completando la elución con acetato de etilo al 14%. Esto produjo el isómero *cis* puro en forma de un aceite amarillo pálido que solidificó tras un periodo de reposo (10,2 g, 99%+ por LCMS).

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 0,91 (d, 6H), 2,02 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,85 (d, 2H), 7,25 (d, 2H)
LRMS (APCI) 248 [MH^+]

Preparación 43

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-Clorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



Una solución de 4-cloroyodobenceno (4,6 g, 25 mmol) en éter dietílico anhidro (200 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota n-butillitio (2,5 M en hexanos) (15,2 ml, 20 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, se añadió gota a gota la solución de 4-clorofenillitio a una solución de (3*R*,5*S*)-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ona de la preparación 42 (5,0 g, 20 mmol) en éter dietílico (25 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas más y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con cloruro amónico saturado (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se evaporó a sequedad para dar el intermedio bruto. Este producto bruto se disolvió en diclorometano seco (150 ml), se añadió trietilamina (4,0 ml, 29 mmol) y la solución se enfrió a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. A la solución agitada se le añadió gota a gota cloroformiato de 1-cloroetilo (3,21 ml, 30 mmol) y después de completarse la adición, la mezcla se agitó durante 3 horas más a temperatura ambiente.

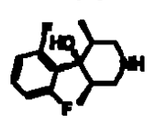
Después, la mezcla se lavó con una solución acuosa de carbonato potásico al 10% (3 x 25 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo bruto se calentó a reflujo en metanol (150 ml) durante 3 horas y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml), se añadió carbonato potásico sólido (5 g) y la mezcla heterogénea se agitó durante 1 hora. El carbonato potásico sólido se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. Después, el producto bruto se recristalizó en acetonitrilo para dar el producto deseado en forma de agujas blancas finas (3,90 g).

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 0,60 (m, 6H), 2,25 (m, 2H), 3,10 (m, 4H) 7,38 (d, 2H), 7,55 (m, 4H)

LRMS (APCI) 240 [MH^+]

Preparación 44

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-(2,6-Difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



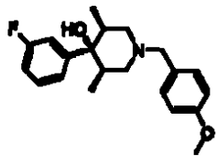
Se añadió gota a gota *terc*-butillitio (1,7M en pentano) (9,62 ml, 16,4 mmol) a una solución agitada de 2,6-difluorobromobenceno (3,0 g, 15,5 mmol) a -78 °C. La solución se agitó durante 3 horas más a -78 °C. Después se añadió gota a gota una solución de (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona, preparación 14 (2,16 g, 12 mmol) en éter dietílico (30 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución de cloruro amónico saturado (20 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se disolvió en metanol (100 ml) y la solución se hidrogenó (50 psi (344,73 kPa) y 50°C sobre paladio al 20% sobre carbono) durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto bruto recristalizó en acetonitrilo para producir el producto deseado (1,78 g) en forma de agujas blancas finas.

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) (Rotámeros) δ 0,60 (d, 6H), 2,21 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,05-7,20 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,31-7,50 (m, 1,20H)

LRMS (APCI) 242 [MH^+]

Preparación 45

(3*R*,4a,5*S*)-4-(3-Fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



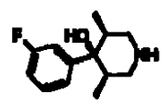
A una solución agitada de 3-fluoroyodobenceno (1,91 g, 8,0 mmol) en éter dietílico anhidro (10 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexanos) (7,2 ml, 18 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 3 horas y después se añadió gota a gota (3*R*,5*S*)-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ona de la preparación 42 (1,85 g, 7,5 mmol) en éter dietílico (10 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -60°C. Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió una solución de cloruro amónico saturado (25 ml), la mezcla se agitó durante 30 minutos y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml) y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. La recristalización en acetato de etilo:ciclohexano produjo el producto deseado (2,88 g).

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 0,51 (d, 6H), 2,18 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 7,12 (m, 3H), 7,35 (m, 5H)

LRMS (APCI) 344 [MH^+]

Preparación 46

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-(3-Fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



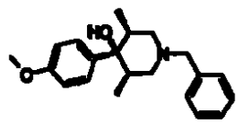
Una solución de (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(3-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol de la preparación 45 (2,5 g, 7,3 mmol) en metanol (25 ml) se hidrogenó (50 psi (344,73 kPa) y 50°C sobre paladio al 20% sobre carbono) durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a sequedad. La recristalización del producto bruto en acetonitrilo produjo el compuesto del título (1,52 g).

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 0,59 (d, 6H), 2,10 (m, 2H), 2,85 (m, 5H), 6,95 (m, 1H), 7,35 (m, 2H)

LRMS (APCI) 224 [MH^+]

Preparación 47

(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Bencil-4-(4-metoxifenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



Se añadió *terc*-butillitio (1,7M en pentano) (33,0 ml, 56 mmol) a éter dietílico anhidro (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de 4-metoxiyodobenceno (6,89 g, 29 mmol) en éter dietílico anhidro (25 ml) a la solución de *terc*-butillitio manteniendo la temperatura entre -78 °C y -60°C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos más a -78 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después se añadió gota a gota la solución de 4-metoxifenillitio resultante a una solución de (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona de la preparación 14 (4,0 g, 18 mmol) en éter dietílico anhidro (70 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloruro amónico saturado (20 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para dar el producto bruto, que se recristalizó en ciclo-

346

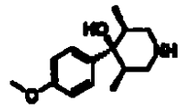
hexano/acetato de etilo para dar el producto puro (7,1 g)

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 0,51 (d, 6H), 2,12 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,85 (m, 3H), 7,25 (m, 6H)

LRMS (APCI) 326 [MH^+]

Preparación 48

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-Metoxifenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



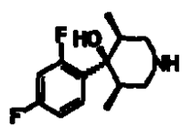
Una solución de (3*R*,4*s*,5*S*)-1-bencil-4-(4-metoxifenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol (7,1 g, 21 mmol), de la preparación 47 en metanol (100 ml) se hidrogenó en paladio sobre carbono (1,0 g) (50 psi (344,73 kPa) y 50°C) durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a sequedad para dar el producto bruto. La recristalización en acetonitrilo produjo el compuesto deseado (3,1 g) que se usó directamente sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 0,52 (d, 6H), 2,00 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 6,82 (d, 2H), 7,20-7,60 (m, 2H).

LRMS (APCI) 235 [MH^+]

Preparación 49

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-(2,4-Difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



Una solución de 2,4-difluorobromobenceno (4,51 g, 22 mmol) en éter dietílico (20 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota n-butillitio (2,5M en hexanos) (8,40 ml, 21 mmol) con agitación, manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 4 horas. Después se añadió gota a gota (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona, de la preparación 14 (6.00 g, 19 mmol) en éter dietílico (25 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de cloruro amónico (40 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La capa de éter se separó, se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se evaporó a sequedad. El producto se disolvió en metanol (100 ml) y la solución se hidrogenó (50 psi (344,73 kPa) y 50°C sobre paladio al 20% sobre

carbono) durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a sequedad.

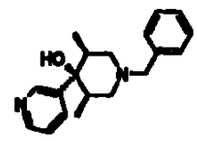
La recristalización del producto bruto en acetonitrilo produjo el producto deseado (1,78 g) en forma de agujas blancas finas.

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 0,80 (d, 6H), 2,21 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,05-7,20 (a, 1.OOH), 7,25 (m, 1H), 7,31-7,50 (m, 1,20H)

LRMS (APCI) 242 [MH^+]

Preparación 50

(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Bencil-3,5-dimetil-4-piridin-3-ilpiperidin-4-ol

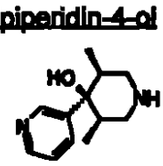


Se añadió una solución fría de 3-bromopiridina (2,4 ml, 25 mmol) en éter dietílico seco (2 ml) a una solución de n-butillitio (2,5 M en hexano) (10 ml, 25 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió una solución de (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona, de la preparación 14 (5,42 mg, 25 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se dejó calentar a -20°C, se añadió una solución saturada de cloruro amónico (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con éter dietílico (4 x 50 ml). El sólido se redisolvió en diclorometano:metanol (90:10) y la solución se lavó con salmuera. Las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para producir el producto deseado, 4,35 g (61%).

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 0,56 (d, 6H), 2,07-2,43 (a, 4H), 2,79 (a, 2H), 3,63 (a, 2H), 7,25-7,46 (m, 5H), 7,65 (a, 1H), 7,84 (a, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,68 (a, 1H) LRMS (APCI+) = 297 [MH^+]

Preparación 51

(3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-Dimetil-4-piridin-3-ilpiperidin-4-ol



Una mezcla de (3*R*,4*s*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetil-4-piridin-3-ilpiperidin-4-ol de la preparación 50 (3,0 g, 10,12 mmol) e hidróxido de paladio al 20% en peso sobre

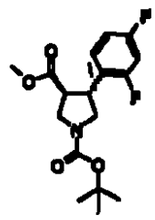
carbono (0,45 g) en etanol (50 ml) se hidrogenó a 40°C y 40 psi (275,79 kPa) durante 14 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado en forma de una espuma blanquecina, 2,05 g

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ= 0,57 (d, 6H), 2,12 (m, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,94 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,51-7,99 (a, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,67 (a, 1H)

LRMS (APCI+) = 207 [MH^+]

Preparación 52

3-Metil-(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo



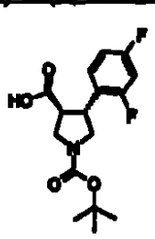
A una solución de (3*S*,4*R*)-1-bencil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo de la preparación 30 (1,0 g, 3,01 mmol), 1-metilciclohexa-1,4-dieno (1,25 ml, 11,12 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,72 g, 3,31 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono (0.1 g) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Arbocel®. El filtrado se concentró al vacío para dar el residuo bruto que se repartió entre acetato de etilo (80 ml) y una solución de ácido cítrico al 10% (5 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro, 940 mg.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,40 (s, 9H), 3,14-3,25 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 1H), 3,48-3,59 (m, 4H), 3,68-3,89 (m, 3H), 6,71-6,82 (m, 2H), 7,15 (m, 1H)

LRMS (APCI) 242 [MH^+-BOC +1]

Preparación 53

Ácido (3*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico



Se añadió gota a gota hidróxido de litio (130 mg, 23,5 mmol) a una solución agitada (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de de *1-terc*-butil 3-metilo de la preparación 52 (930 mg, 2,72 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas, se concentró al vacío y se diluyó con agua (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 25 ml). La capa acuosa se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 2 M (2,7 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con diclorometano para dar el producto deseado, 775 mg (87%).

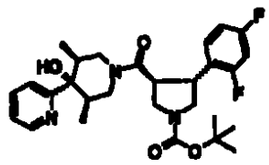
^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (s, 9H), 3,23-3,46 (m, 2H), 3,56-3,65 (m, 1H), 3,74-3,93 (m, 3H), 6,75-6,87 (m, 2H), 7,20 (m, 1H)

LRMS (APCI) 228 [MH^+-BOC +1]

LRMS (APCI-) = 326 [M-1]

Preparación 54

(3*R*,4*S*)-3-(2,4-Difluorofenil)-4-[[(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



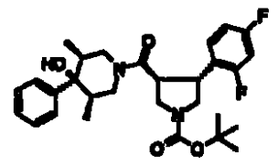
Una solución de (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol de la preparación 74 (835 mg, 4 mmol), ácido (3*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonilo)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la preparación 53 (1,32 g, 4 mmol), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (776 mg, 4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (62 mg, 0,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo bruto se repartió entre agua (15 ml) y acetato de etilo (15 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el residuo bruto. La purificación del residuo por cromatografía en columna usando acetato de etilo:pentano (10:90-40:60) como eluyente dio el producto deseado en forma de una espuma blanca, 380 mg (43%).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) (Rotámeros) δ 0,27-0,52 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 0,81-1,97 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,93-3,24 (m, 2H), 3,38-4,14 (m, 7H), 4,41 (m, 1H), 5,50 (m,

1H), 6,82 (m, 1H), 6,87-7,36 (m, 3H), 7,71 (m, 1H), 8,47 (m, 1H).
LRMS (APCI) 516 [MH^+].

Preparación 55

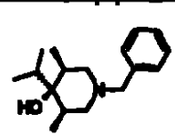
(3*R*,4*S*)-3-(2,4-Difluorofenil)-4-[[(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de ácido (3*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonilo)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la preparación 53 (1000 mg, 3 mmol), (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol, de la preparación 16 (522 mg, 2,54 mmol) y trietilamina (706 µl, 0,73 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (50% en acetato de etilo) (1,5 ml, 2,54 mmol) a 0°C y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (70 ml) y se añadió una solución saturada de carbonato potásico (2 x 50 ml) seguido de una solución de ácido cítrico al 10% (1 x 50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (1 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el residuo bruto. La purificación del residuo por cromatografía en columna usando acetato de etilo:pentano (10:90-40:60) como eluyente produjo el producto deseado en forma de una espuma blanca, 560 mg (43%).
^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) (Rotámeros) δ 0,41-0,62 (m, 6H), 0,94-1,24 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,65-2,07 (m, 1H), 2,59-3,02 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,40-4,15 (m, 7H), 4,42 (d, 1H), 6,76-6,85 (m, 2H), 7,16-7,41 (m, 6H)
LRMS (APCI) 515 [MH^+].

Preparación 56

(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Bencil-4-isopropil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



A una solución de (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona de la preparación 14 (500 mg, 2,3 mmol) se le añadió isopropil litio (0,7 M en pentano) (3,6 ml, 2,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se calentó lentamente a 0°C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos más.

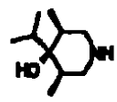
Después se le añadió una solución saturada de cloruro amónico (6 ml) a -10°C. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (6 ml) y agua (6 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (6 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para dar el residuo bruto. La purificación del residuo por cromatografía en columna usando diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (100:0-99:1-96:4:0,4) como eluyente dio el producto deseado, 244 mg (41%).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 0,82 (d, 6H), 0,99 (d, 6H), 1,88-2,03 (m, 4H), 2,08 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 7,19-7,34 (m, 5H)

LRMS (APCI) 262 [MH^+], 244 [MH^+-H_2O]

Preparación 57

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-Isopropil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



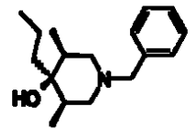
Una solución de (3*R*,4*s*,5*S*)-1-bencil-4-isopropil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol de la preparación 56 (1,42 g, 5,44 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (210 mg) en etanol (25 ml) se hidrogenó a 40°C y a 40 psi (275,79 kPa) durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y se lavó con etanol (25 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el residuo bruto que se recristalizó en acetonitrilo para producir el producto deseado en forma de agujas pardas, 390 mg (42%)

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 0,83 (d, 6H), 0,99 (d, 6H), 1,74 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 2,64 (m, 4H)

LRMS (APCI) 172 [MH^+].

Preparación 58

(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Bencil-3,5-dimetil-4-propilpiperidin-4-ol



A una solución agitada de (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona de la preparación 19 (1,0 g, 4,6 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) se le añadió cloruro de propilmagnesio (2 M en éter dietílico) (7,5 ml, 15 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se añadió una solución saturada de cloruro amónico (20 ml) y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente. La

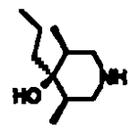
mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 40 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el residuo bruto. La purificación del residuo por cromatografía en columna usando diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (98:2:0-95:5:0,5) como eluyente produjo el producto deseado, 790 mg (66%).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 0,80 (d, 6H), 0,90 (t, 3H), 1,20 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 7,19-7,36 (m, 5H).

LRMS (APCI) 262 [MH^+], 244 [MH^+-H_2O].

Preparación 59

(3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-Dimetil-4-propilpiperidin-4-ol



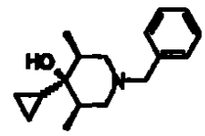
Una solución de (3*R*,4*s*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetil-4-propilpiperidin-4-ol de la preparación 58 (780 mg, 3 mmol) e hidróxido de paladio (al 20% sobre carbono, 130 mg) en etanol (10 ml) se hidrogenó a 40°C y 40 psi (275,79 kPa) durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y se lavó con etanol (10 ml). El filtrado se concentró al vacío para producir el producto deseado, 504 mg (98%).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 0,80 (d, 6H), 0,91 (t, 3H), 1,21 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 2,70 (m, 5H)

LRMS (APCI) 172 [MH^+].

Preparación 60

(3*R*,4*s*, 5*S*)-1-Bencil-4-ciclopropil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



A una solución agitada de (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona de la preparación 19 (1,0 g, 4,6 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se le añadió bromo(ciclopropil)magnesio (0,5M en tetrahidrofurano) (28 ml, 14 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se añadió una solución saturada de cloruro amónico (40 ml) y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y las fases se separaron. La fase

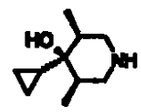
acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el residuo bruto. La purificación del residuo por cromatografía en columna usando diclorometano:metanol (100:0-96:4) como eluyente produjo el producto deseado en forma de un líquido incoloro, 780 mg (65%).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 0,35 (m, 4H), 0,52 (m, 1H), 0,90 (d, 6H), 1,95 (m, 4H), 2,58 (d, 2H), 3,50 (s, 2H), 7,20-7,37 (m, 5H)

LRMS (APCI+) = 260 [MH^+], 242 [MH^+-H_2O]

Preparación 61

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-Ciclopropil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



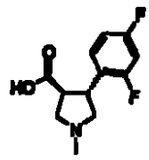
Una solución de (3*R*,4*s*,5*S*)-1-bencil-4-ciclopropil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol de la preparación 60 (780 mg, 3 mmol) e hidróxido de paladio (20% sobre carbono) (140 mg) en etanol (10 ml) se hidrogenó a 40°C y 40 psi (275,79 kPa) durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y se lavó con etanol (10 ml). El filtrado se concentró al vacío para producir el producto deseado, 480 mg (94%).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 0,35 (m, 4H), 0,55 (m, 1H), 0,92 (d, 6H), 1,72 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 2,65 (m, 4H)

LRMS (APCI+) = 170 [MH^+], 152 [MH^+-H_2O]

Preparación 62

Ácido (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-carboxílico



A una solución de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-carboxilato de metilo de la preparación 37 (800 mg, 3,13 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le hidróxido de litio (150 mg, 6,27 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y el disolvente se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en agua (20 ml) y se dividió con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó usando una solución de ácido clorhídrico 2 M (3,13 ml). La fase acuosa se evaporó y el residuo se destiló

azeotrópicamente con tolueno (6 x 20 ml) para producir un residuo oleoso (1000 mg) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

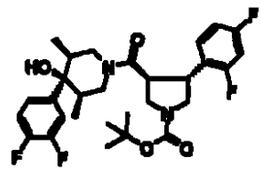
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 3,05 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,50-3,81 (m, 3H), 3,91 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 7,62 (m, 1H).

LRMS (APCI+): 242 [MH^+]

LRMS (APCI-): 240 (M-1)

Preparación 63

(3*R*,4*S*)-3-(2,4-Difluorofenil)-4-[[(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



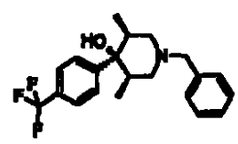
Una solución de ácido (3*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la preparación 53 (160 mg, 0,49 mmol) y (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(3,4-difluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol de la preparación 39 (100 mg, 0,42 mmol), anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (50% en acetato de etilo) (244 µl, 0,41 mmol) y trietilamina (120 µl, 0,82 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se añadió una solución saturada de carbonato potásico (2 x 20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para producir el producto deseado en forma de una espuma blanca, 257 mg (77%).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) (Rotámeros) δ 0,44-0,61 (4 x d, 6H), 1,47 (s, 9H), 2,59 (t, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,51-3,91 (m, 6H), 4,44 (d, 2H), 6,82 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 3H).

LRMS (APCI+): 551 (MH^+)

Preparación 64

(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Bencil-3,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 33% a partir de (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona, preparación 14 y 4-bromo-

355

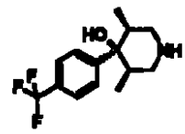
trifluorometilbenceno siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 40, con la excepción de que el compuesto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando pentano:acetato de etilo (4:1) como eluyente.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 0,54 (d, 6H), 1,58 (s, 1H), 2,12 (t, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,71 (dd, 2H), 3,55 (s, 2H), 7,27-7,36 (m, 7H), 7,59 (d, 2H).

LRMS (APCI) 364 [MH^+]

Preparación 65

(3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-Dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol



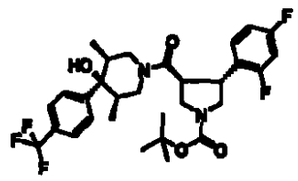
Una mezcla de (3*R*,4*s*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol de la preparación 64 (527 mg, 1,45 mmol), paladio al 20% sobre carbono (65 mg) y dihidrotolueno (570 µl , 5,4 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y se lavó con etanol (100 ml). El disolvente se retiró al vacío para producir el compuesto deseado en forma de una espuma parda, 501 mg (87%).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 0,53 (d, 6H), 1,74 (s, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,91 (dd, 2H), 7,26-7,70 (m, 4H).

LRMS (APCI) 274 [MH^+]

Preparación 66

(3*R*,4*s*)-3-(2,4-difluorofenil)-4-{{(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonilo}pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-Butilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 94% a partir de ácido (3*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonilo)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la preparación 53 y (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol de la preparación 65 siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 38.

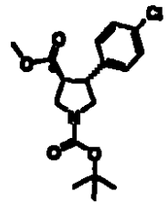
^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) (Rotámeros) δ: 0,43-0,60 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 2,63 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,45-3,90 (m, 6H), 4,44 (d, 2H), 6,82 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 7,16-

7,32 (m, 2H), 7,58 (m, 2H).

LRMS (EI) 583 [MH^+]

Preparación 67

(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 3-metilo



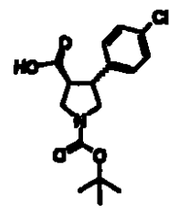
A una solución de hidrocloruro de (3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo de la preparación 26 (870 mg, 2,8 mmol) y trietilamina (780 µl, 5,6 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (610 mg, 2,8 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución de ácido cítrico al 5% (3 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para producir el producto deseado en forma de un aceite incoloro con un rendimiento cuantitativo.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (s, 9H), 3,07-3,25 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,29 (d, 1H)

LRMS (APCI) 340 [MH^+], 240 [MH^+-BOC+1]

Preparación 68

Ácido (3*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxílico



A una solución de 3-metil-(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo de la preparación 67 (0,98 g, 2,88 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,21 g, 8,64 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y el disolvente se retiró al vacío. El residuo bruto se disolvió en agua (8 ml) y se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 M (8,65 ml). La suspensión se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para

producir el producto deseado en forma de un sólido blanco, 705 mg (75%).

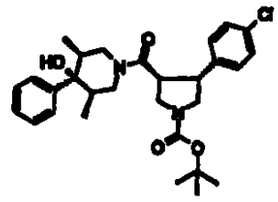
^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (s, 9H), 3,17 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,29 (d, 2H)

LRMS (APCI) 226 [MH^+-BOC+1]

LRMS (APCI-) = 324 [M-1]

Preparación 69

(3*R*,4*S*)-3-(4-clorofenil)-4-[[(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



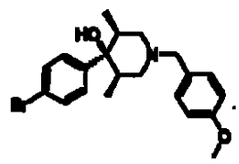
A una solución de ácido (3*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonilo)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxílico de la preparación 68 (250 mg, 0,76 mmol), (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol, de la preparación 16 (190 mg, 0,91 mmol) y trietilamina (320 µl, 2,28 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (50% en acetato de etilo) (540 µl, 1,10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas, se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 M (20 ml) y la solución se agitó durante 10 minutos. Las fases se separaron, la fase orgánica se diluyó con acetato de etilo (3 ml) y se añadió una solución de hidróxido sódico 1 M (6 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando pentano:acetato de etilo (90:10-50:50) como eluyente para producir el producto deseado en forma de una espuma blanca, 370 mg (95%).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) (Rotámeros) δ 0,32-0,59 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 0,64-2,05 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,79-3,15 (2xq, 1H), 3,30-4,01 (m, 7H), 4,42 (m, 1H), 7,16-7,40 (m, 9H)

LRMS (APCI) 513 [MH^+], 457 [MH^+-t-Bu +1], 413 [MH^+-BOC +1]

Preparación 70

(3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-Bromofenil)-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



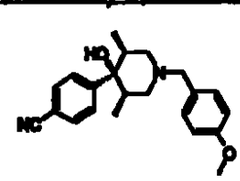
Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5M en hexanos) (7,89 ml, 195 mmol) a una solución de 1,4-dibromobenceno (4,9 g, 20 mmol) en éter dietílico (150 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 3 horas y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota 1-(4-metoxi-bencil)-*trans*-3,5-dimetil-piperidin-4-ona (5,0 g, 20 mmol) en éter dietílico (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más. La mezcla se inactivó con cloruro amónico saturado (50 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-bromofenil)-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol bruto (7,9 g), que se usó directamente sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 0,51 (d, 6H), 2,18 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 7,12 (m, 3H), 7,35 (m, 5H)

LRMS (APCI) = 404 [MH^+]

Preparación 71

4-[(3*R*,4*s*,5*S*)-4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il]benzonitrilo



Una solución de (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-bromofenil)-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol de la preparación 70 (3,50 g, 8 mmol), cianuro potásico (1,05 g, 16 mmol), tris(trifenilfosfonio)paladato(1-) (0,462 g, 0,4 mmol) y yoduro de cobre (1,52 g, 8 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se filtró a través de Celite®. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. La concentración al vacío dio el residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:hexano (3:97-15:85) como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,51 g).

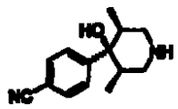
^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 0,51 (d, 6H), 2,25 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 7,12 (m, 4H), 7,52 (d, 2H), 8,10 (m, 2H).

359

LRMS (APCI) 351 [MH^+]

Preparación 72

4-[(3*R*,4*s*,5*S*)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-4-il]benzonitrilo



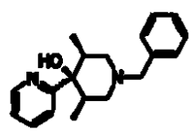
A una solución de (3*R*,4*s*,5*S*)-4-(4-isocianofenil)-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol de la preparación 71 (2,50 g, 7,1 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió trietilamina (2,0 ml, 14 mmol) a -15°C. A la solución agitada se le añadió 1-cloroformiato de cloroetilo (1,50 ml, 14 mmol) manteniendo la temperatura a -15 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío para dar un residuo bruto que se calentó a reflujo en metanol (150 ml) durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml). Se añadió carbonato potásico (5 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora, después se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo bruto se recristalizó en acetonitrilo para producir el compuesto puro en forma de agujas blancas finas (1,23 g).

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 0,60 (d, 6H), 2,25 (m, 2H), 3,1 (m, 4H), 7,62 (d, 2H), 8,15 (d, 2H)

LRMS (APCI) = 232 [MH^+]

Preparación 73

(3*R*,4*s*,5*S*)-1-Bencil-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol



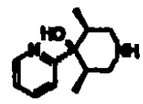
Una solución de 2-bromopiridina (4,10 ml, 0,024 mol) en éter dietílico (50 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M/hexanos) (10,10 ml, 25,3 mmol) con agitación, manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 3 horas. Después se añadió gota a gota una solución de (3*R*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetilpiperidinona de la preparación 14 (6,10 g, 28,0 mmol) en éter dietílico (50 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -65°C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió una solución de cloruro amónico saturado (40 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La capa

de éter se separó, se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto deseado en forma de un aceite naranja, 7,31 g

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ= 0,43 (d, 6H), 2,09-2,30 (m, 4H), 2,71 (d, 2H), 3,59 (s, 2H), 5,48 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,22-7,42 (m, 6H), 7,71 (t, 1H), 8,48 (d, 1H)
LRMS (APCI+) = 297 [MH^+]

Preparación 74

(3*R*,4*s*,5*S*)-3, 5-Dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol

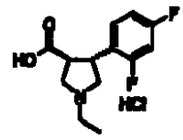


Una mezcla de (3*R*,4*s*,5*S*)-1-bencil-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol de la preparación 73 (3,0 g, 10,12 mmol) e hidróxido de paladio (al 20% sobre carbono) (0,45 g) en etanol (50 ml) se hidrogenó a 40°C y 40 psi (275,79 kPa) durante 14 horas. La mezcla de reacción de dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó con una presión de 40 psi (275,79 kPa) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró al vacío para dar el residuo bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (97,5:2,5:0,25-90:10:1) como eluyente produjo el producto deseado, 2,05 g (99%).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 0,43 (d, 6H), 2,00 (m, 2H), 2,84 (m, 4H), 5,50 (a, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 8,49 (d, 1H) LRMS (ESI+) = 207 [MH^+], 413 [$2MH^+$]

Preparación 75

Hidrocloruro del ácido (3*S*,4*R*)-4-(2,4-Difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-carboxílico



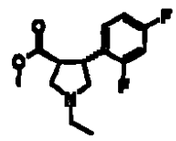
Se añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (10 ml) a (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-carboxilato de metilo de la preparación 76 (500 mg, 1,85 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío y el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 50 ml). Esto dio el compuesto del título en forma de una espuma blanquecina,-500 mg.

361

^{1}H-RMN (400MHz, CD_3OD): δ 1,10 (t, 3H), 2,51-2,62 (m, 2H), 2,69 (t, 1H), 2,86 (t, 1H), 3,05 (t, 1H), 3,10-3,13 (m, 2H), 3,92 (c, 1H), 6,80-6,86 (m, 2H), 7,45 (c, 1H).
LRMS (APCI) = 256 [MH^+]

Preparación 76

(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-etilpirrolidin-3-carboxilato de metilo



Una mezcla de (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo de la preparación 31 (500 mg, 2,07 mmol), tosilato de etilo (519 mg, 2,59 mmol) y carbonato potásico (573 mg, 4,15 mmol) se calentó en acetonitrilo a 70°C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (30 ml) y se dividió con bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml). Después, la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el disolvente se retiró al vacío. El procedimiento anterior se realizó por duplicado. Los productos brutos de las dos reacciones se combinaron y purificaron por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con diclorometano:metanol (99:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido, 968 mg.

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 1,14 (t, 3H), 2,55-2,62 (m, 1H), 2,63-2,68 (m, 1H), 2,70-2,73 (m, 1H), 2,95- 3,05 (m, 2H), 3,11 (t, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,89 (c, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,83 (t, 1H), 7,37 (c, 1H).
LRMS (EI) = 270 [MH^+]

De acuerdo con una realización preferida, los compuestos y compuestos intermedios de acuerdo con la presente invención y especialmente los compuestos e intermedios ejemplificados anteriormente en este documento se proporcionan en forma aislada pura. Como se ha definido en este documento, forma aislada pura significa que tales compuestos y/o intermedios carecen sustancialmente de compuestos con características estereo-específicas alternativas. Como se define en este documento, sustancialmente significa que al menos 90%, preferiblemente al menos 92%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y especialmente al menos 99% del compuesto está presente en la forma estereo-específica deseada.

DATOS

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 12, 20, 16, 48, 1, 5, 6, 22, 13, 9, 10, 50, 14, 17, 19, 53, 40, 15, 52, 51, 8, 33, 31, 34, 35, 36, 42, 44 y 47, se han ensayado y se ha descubierto que muestran potencias funcionales de menos de aproximadamente 150 nM en el receptor de MC4 cuando se ensayan usando el método de ensayo descrito en el Protocolo E.

En la Tabla 5 se ilustran los datos de EC_{50} de MCR1, MCR3, MCR4 y MCR5 para los compuestos de la invención generados usando los métodos de ensayo descritos en los Protocolos A, B, C y D, así como su selectividad relativa por MCR4 frente a MCR3, MCR1 y MCR5.

Tabla 5

Ej nº (nM)	MCR4 EC_{50} (nM)	MCR3 EC_{50} (nM)	MCR1 EC_{50} (nM)	MCR5 EC_{50} (nM)	Selectividad MCR3/ MCR4	Selectividad MCR1/ MCR4	Selectividad MCR5/ MCR4
1	25	1389	8100	6710	56	324	268
2	68	8380	-	-	123	-	-
3	44	2620	-	-	60	-	-
4	45	-	-	-	-	-	-

Los datos de EC_{50} de MCR1, MCR3, MCR4 y MCR5 para los compuestos de la invención generados usando los métodos de ensayo descritos en los Protocolos A, B, D y E, así como su selectividad relativa por MCR4 frente a MCR3, MCR1 y MCR5 se ilustran en la Tabla 6.

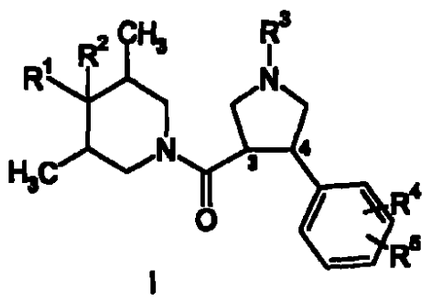
Tabla 6

Ej nº	MCR4 EC_{50} (nM)	MCR1 EC_{50} (nM)	MCR5 EC_{50} (nM)	Selectividad MCR1/MCR4	Selectividad MCR5/MCR4
1	9,6	1197	2738	125	285
6	19	541	1586	28	83
22	23	-	17754	-	772
13	27	8403	16861	311	624
31	3,6	10687	956	2969	266
34	4	-	-	-	-
12	75	667	20000	9	267
35	1,5	1270	20000	847	13.333
15	6,3	-	3505	-	556
16	54	-	-	-	-
5	9,6	1197	2738	125	285

364

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



I

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, isómero o profármaco del mismo

en la que R^1 se selecciona entre: grupos -alquilo (C_1-C_8), -alquenilo (C_2-C_8), -alquinilo (C_2-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -cicloalquenilo (C_5-C_8), -alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), arilo, -alquilarilo (C_1-C_2), heterociclilo o grupos alquil (C_1-C_2)-heterocíclicos

donde cada uno de los grupos R^1 anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: alquilo (C_1-C_4), -$(CH_2)_m$cicloalquilo (C_3-C_8), halógeno, -$(CH_2)_mOR^6$, -CN, -$C(O)OR^6$, -$(CH_2)_mNR^7SO_2R^6$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 o OCH_2CF_3 donde m = 0, 1 ó 2;

R^2 es H, OH o OCH_3;

R^3 se selecciona entre: grupos H, -alquilo (C_1-C_8), -alquenilo (C_2-C_8), -alquinilo (C_2-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -cicloalquenilo (C_5-C_8), -alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), arilo, -alquilarilo (C_1-C_2), heterociclilo o grupos -alquil (C_1-C_2) heterocíclicos

donde cada uno de los últimos diez grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -OH, -alquilo (C_1-C_4), -$(CH_2)_n$cicloalquilo (C_3-C_5), halógeno, -CN, -$(CH_2)_nOR^6$ o -$(CH_2)_nNR^7R^6$ donde n = 0, 1 ó 2;

R^4 se selecciona entre: -H, -alquilo (C_1-C_4), -alquenilo (C_2-C_4), -alquinilo (C_2-C_4), -$(CH_2)_p$cicloalquilo (C_3-C_5), -$(CH_2)_p$ciclo-alquenilo(C_5), halógeno, -$(CH_2)_pOR^6$, -$(CH_2)_pNR^7R^6$, -CN, -$C(O)R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^7R^6$, -$(CH_2)_pNR^7SO_2R^6$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 o OCH_2CF_3 donde p = 0, 1 ó 2;

R^5 se selecciona entre: grupos -alquilo (C_1-C_4), -alquenilo (C_2-C_4), -alquinilo (C_2-C_4), -$(CH_2)_p$cicloalquilo (C_3-C_8), -$(CH_2)_p$ciclo-alquenilo (C_5), halógeno, -$(CH_2)_pOR^6$, -$(CH_2)_pNR^7R^6$, -CN, -$C(O)R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^7R^6$, -$(CH_2)_pNR^7SO_2R^6$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 o OCH_2CF_3 donde p = 0, 1 ó 2;

o R^4 y R^5 pueden formar conjuntamente un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros condensado;

cada uno de R^6, R^7 y R^8 se selecciona independientemente entre H, CH_3 o CH_2CH_3;

y donde los grupos heterocíclicos de R^1 y R^3 se seleccionan independientemente entre sistemas de anillo de 4 a 10 miembros que contienen hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^1 se selecciona entre: grupos -alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo, -alquilarilo (C_1-C_2), heterociclilo o grupos -alquil (C_1-C_2)heterocíclicos y donde R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo (C_1-C_4), -$(CH_2)_mOR^6$, -$(CH_2)_m$cicloalquilo (C_3-C_8), halógeno, OCH_3, OCH_2CH_3, CN, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 o OCH_2CF_3 donde m = 1 ó 2

y donde cuando R^1 es un grupo heterocíclico o un grupo -alquil (C_1-C_2) heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos se seleccionan independientemente entre sistemas de anillo monocíclico de 5 a 6 miembros que contienen hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S y combinaciones de los mismos.

3. A compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R^1 se selecciona entre: grupos -alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo, -alquilarilo (C_1-C_2), heterociclilo, o grupos -alquil (C_1-C_2)heterocíclicos

donde cada uno de los grupos R^1 anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -alquilo (C_1-C_4), halógeno, -$(CH_2)_mOR^6$, CN, CF_3 o OCF_3, donde m = 1 ó 2;

R^2 es OH;

R^3 se selecciona entre: grupos H, -alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), arilo, -alquilarilo (C_1-C_2), heterociclilo, o grupos -

alquil (C_1-C_2)heterocíclicos

donde cada uno de los últimos siete grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -OH, -alquilo (C_1-C_4), -$(CH_2)_n$cicloalquilo (C_3-C_5), halógeno, CN, -$(CH_2)_nOR^6$ o -$(CH_2)_nNR^7R^8$ donde n = 0, 1 ó 2;

R^4 se selecciona entre: grupos -H, -alquilo (C_1-C_4), -$(CH_2)_p$cicloalquilo (C_3-C_8), halógeno, -$(CH_2)_pOR^6$, -$(CH_2)_pNR^7R^8$, -CN, -$C(O)R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^7R^8$, -$(CH_2)_pNR^7SO_2R^8$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 o OCH_2CF_3 donde p = 0, 1 ó 2;

R^5 se selecciona entre: grupos -alquilo (C_1-C_4), -$(CH_2)_p$cicloalquilo (C_3-C_8), halógeno, -$(CH_2)_pOR^6$, $(CH_2)_pNR^7R^8$, CN, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $CONR^7R^8$, $(CH_2)_pNR^7SO_2R^8$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 o OCH_2CF_3 donde p = 0, 1 ó 2;

cada uno de R^6, R^7 y R^8 se selecciona independientemente entre H, CH_3 o CH_2CH_3;

donde el grupo heterocíclico de R^3 se selecciona entre sistemas de anillo monocíclico de 5 a 6 miembros que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O o N y combinaciones de los mismos,

y donde el grupo heterocíclico de R^1 se selecciona entre sistemas de anillo monocíclico de 5 a 6 miembros que contienen hasta 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre O o N.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R^3 es un grupo H, -alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_2)arilo o un grupo heterocíclico y donde cada uno de los cinco últimos grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -alquilo (C_1-C_4), -$(CH_2)_n$cicloalquilo (C_3-C_5), halógeno, -CN o -$(CH_2)_nOR^6$ donde n = 0 ó 1 y donde R^6 es H, CH_3 o CH_2CH_3

y donde cuando R^3 es un grupo heterocíclico, dicho grupo heterocíclico se selecciona entre sistemas de anillo monocíclico de 5 a 6 miembros que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O o N y combinaciones de los mismos.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R^1 se selecciona entre -alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo o grupos heterocíclicos y donde cada uno de los grupos R^1 anteriores está opcional-

mente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -alquilo (C_1-C_4), halógeno, -OR^6 o CN;

R^2 es -OH;

R^3 se selecciona entre grupos H, -alquilo (C_2-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8) o grupos heterocíclicos y donde cada uno de los últimos cuatro grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -OH, -alquilo (C_1-C_4), -$(CH_2)_n$cicloalquilo (C_3-C_8), halógeno, -CN, -OR^6 o -$(CH_2)_nNR^7R^8$ donde n = 0, 1 ó 2;

R^4 se selecciona entre: H, F o Cl;

R^5 se selecciona entre: F o Cl;

cada uno de R^6, R^7 y R^8 se selecciona independientemente entre H, CH_3 o CH_2CH_3;

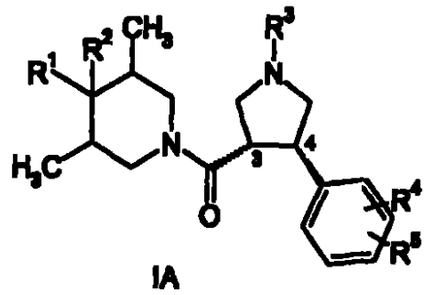
donde el grupo heterocíclico de R^3 se selecciona entre sistemas de anillo monocíclico de 6 miembros que contienen hasta 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O o N y combinaciones de los mismos

y donde el grupo heterocíclico de R^1 se selecciona entre sistemas de anillo monocíclico de 6 miembros que contienen hasta 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre O o N.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el grupo heterocíclico de R^1, cuando está presente, es un sistema de anillo monocíclico de 6 miembros que contiene 1 heteroátomo N.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los grupos heterocíclicos de R^3, cuando están presentes, son un sistema de anillo monocíclico de 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos N.

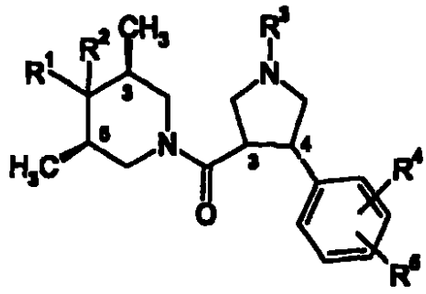
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la fórmula general (1A)



IA

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en este documento y donde la estereoquímica de los grupos en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina está en configuración *trans* entre sí.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la fórmula general (1B)

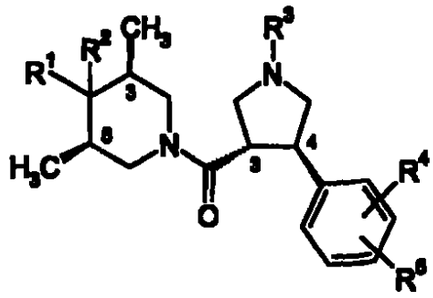


IB

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en este documento y donde la estereoquímica de los grupos metilo en las posiciones 3 y 5 del anillo de piperidina está en configuración *cis* entre sí.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la fórmula general (1B), donde la estereoquímica de los grupos en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina está en configuración *trans* entre sí.

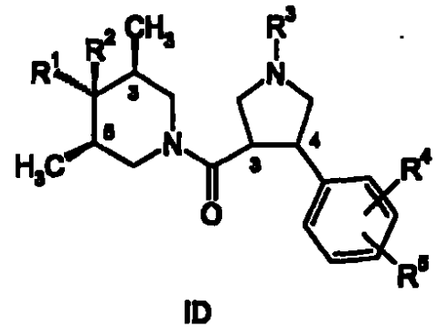
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la fórmula general (1C)



IC

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en este documento, y donde la estereoquímica de los grupos en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina está en configuración *trans* entre sí y donde la estereoquímica de los grupos metilo en las posiciones 3 y 5 del anillo de piperidina está en configuración *cis* entre sí.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la fórmula general (1D)



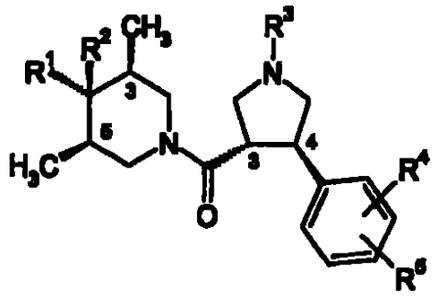
ID

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en este documento y donde la estereoquímica de los grupos metilo en las posiciones 3 y 5 del anillo de piperidina está en configuración *cis* entre sí y en la que el grupo R^1 en la posición 4 está en posición *trans* con respecto a los grupos metilo en las posiciones 3 y 5 del anillo de piperidina y el grupo R^2 está en posición *cis* con respecto a los grupos metilo.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la fórmula general (1D), en el que la estereoquímica de los grupos en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina está en configuración *trans* entre sí.

370

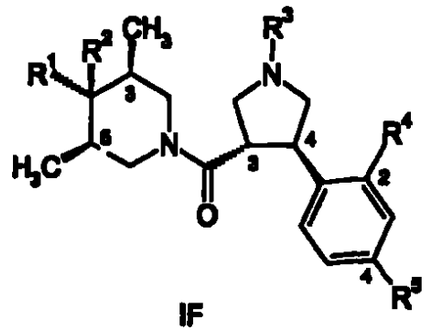
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la fórmula general (1E)



IE

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en este documento, y donde la estereoquímica de los grupos en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina está en configuración *trans* entre sí y en la que la estereoquímica de los grupos metilo en las posiciones 3 y 5 del anillo piperidina está en configuración *cis* entre sí y donde el grupo R^1 en la posición 4 está en posición *trans* con respecto a los grupos metilo en las posiciones 3 y 5 del anillo de piperidina y el grupo R^2 está en posición *cis* con respecto a los grupos metilo.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la fórmula general (1F)



IF

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en este documento y donde la estereoquímica de los grupos en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina está en configuración *trans* entre sí y donde la estereoquímica de los grupos metilo en las posiciones 3 y 5 del anillo de piperidina son *cis* entre sí y donde el grupo R^1 en la posición 4 está en posición *trans* con respecto a los grupos metilo en las posiciones 3 y 5 del anillo de piperidina y el grupo R^2 está en

posición *cis* con respecto a los grupos metilo y donde R^4 y R^5 están en las posiciones 2 y 4 del anillo de fenilo.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R^1 se selecciona entre -alquilo (C_1-C_4), -cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo o piridilo donde R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CH_3, CH_2CH_3, halógeno, OCH_3, OCH_2CH_3, CN, CF_3 o OCF_3.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R^1 se selecciona entre grupos n-propilo, i-propilo, n-butilo, metoximetilo, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, piridin-2-ilo o piridin-3-ilo.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R^1 se selecciona entre grupos piridin-2-ilo, fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o 3,4-difluorofenilo.

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R^3 es -H, -alquilo (C_2-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil(C_1-C_2)cicloalquilo(C_3-C_6) o heterocicilo, donde cada uno de los últimos cuatro grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -alquilo (C_1-C_4) o $-OR^6$ donde R^6 es -H, CH_3 o CH_2CH_3, y donde cuando R^3 es un grupo heterocíclico, dicho grupo heterocíclico es un sistema de anillo monocíclico de 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos N.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R^3 se selecciona entre: grupos hidrógeno, etilo, i-propilo, n-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, 2-metoxietilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopentilmetilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, pirazinilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o tetrahidropiran-4-ilo.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

322

en el que R^4 se selecciona entre H, F o Cl y R^5 se selecciona entre F o Cl.

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el grupo fenilo que tiene sustituyentes R^4 y R^5 es: un grupo fenilo 2,4-sustituido en el que cada uno de los grupos R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre F o Cl; o, un grupo fenilo 4-monosustituido en el que R^4 es H y R^5 es F o Cl.

23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el grupo fenilo que tiene sustituyentes R^4 y R^5 se selecciona entre grupos 4-clorofenilo o 2,4-difluorofenilo.

24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 23, que tiene la fórmula general (IF).

25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores de fórmula general (IC), en el que:

R^1 es un grupo fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo o piridin-2-ilo;

R^2 es OH;

R^3 es H;

R^4 se selecciona entre: H o F y R^5 se selecciona entre: F o Cl.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25 seleccionado entre los compuestos de los ejemplos 12, 16, 24 y 48 o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos.

27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 de fórmula general (IC), en el que:

R^1 es un grupo fenilo o piridin-2-ilo;

R^2 es OH;

R^3 es un grupo heterocíclico seleccionado entre: grupos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, pirazinilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo o tetrahidropiran-4-ilo;

377

tanto R^4 como R^6 son F.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 seleccionado entre los compuestos de los ejemplos número 31, 34, 35, 42 y 47 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos.

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 de fórmula general (IC), en el que:

R^1 es fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, piridin-2-ilo;

R^2 es OH;

R^3 es t-Bu, i-Pr, Et; y

R^4 y R^6 son F.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29 seleccionado entre los compuestos de los ejemplos 1, 5, 6, 8, 9, 10, 13, 15, 22, 40, 50, 51, 52 y 53 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos.

31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores seleccionado entre: los compuestos de los ejemplos número 1, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 22, 24, 31, 34, 35, 40, 42, 47, 48, 50, 51, 52 y 53 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos.

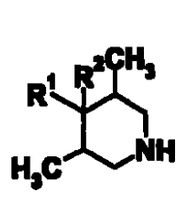
32. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores seleccionado entre: los compuestos de los ejemplos número 1, 5, 9, 12, 13 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre (3*R*,4*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol también conocido como [1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)-pirrolidin-3-il]-(4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenil-piperidin-1-il)-metanona y sales de ácidos farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo.

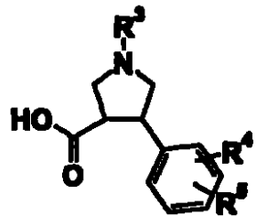
34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre

hidrocloruro de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-4-ol y [1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)-pirrolidin-3-il]-(4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenil-piperidin-1-il)-metanona, sal HCl.

35. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente en este documento en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 mediante una reacción de acoplamiento de los compuestos (II) y (III)



II



III

donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente en este documento.

36. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I), (IA), (B), (IC), (ID), (IE) o (IF) o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o derivado del mismo junto con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

37. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales.

38. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 en la que el agente terapéutico adicional es uno o más agentes seleccionados entre: inhibidores de PDE5; inhibidores de NEP; agonistas o moduladores selectivos de D3 o D4; moduladores de receptores de estrógenos y/o agonistas de estrógenos y/o antagonistas de estrógenos; agentes de sustitución de testosterona, testosterona o un implante de testosterona; estrógenos, estrógenos y medroxiprogesterona o acetato de medroxiprogesterona (MPA), o estrógenos y agente de terapia de sustitución hormonal de metil testosterona.

39. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 en la que el agente terapéutico adicional es un inhibidor de PDE5 o un inhibidor de NEP.

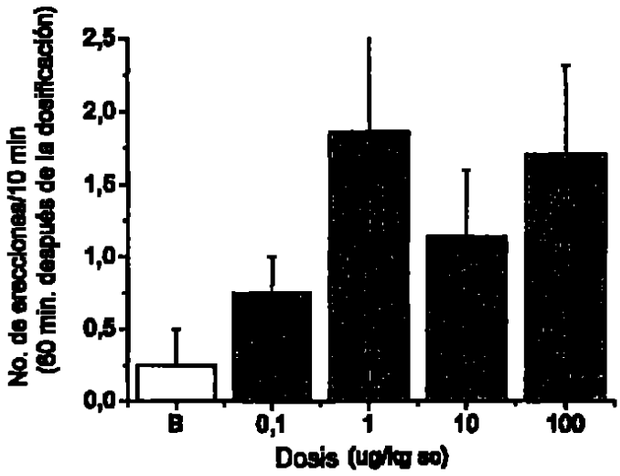
40. Un compuesto de fórmula (I), (IA), (B), (IC), (ID), (IE) o (IF) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 39, para uso como un medicamento.

41. Un compuesto de fórmula (I), (IA), (B), (IC), (ID), (IE) o (IF) o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o derivado del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 39, para uso en el tratamiento de una disfunción sexual femenina, disfunción eréctil masculina, obesidad o diabetes.

42. El uso de un compuesto de fórmula (I), (IA), (B), (IC), (ID), (IE) o (IF) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 39, para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una disfunción sexual femenina, disfunción eréctil masculina, obesidad o diabetes.

43. Un método para tratar una disfunción sexual femenina, disfunción eréctil masculina, obesidad o diabetes, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (IA), (B), (IC), (ID), (IE) o (IF) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 39.

Figura 1 / 10


No. de erecciones/10 min
(60 min. después de la dosificación)
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
B
0,1
1
10
100
Dosis (ug/kg sc)

377

Figura 2 / 10

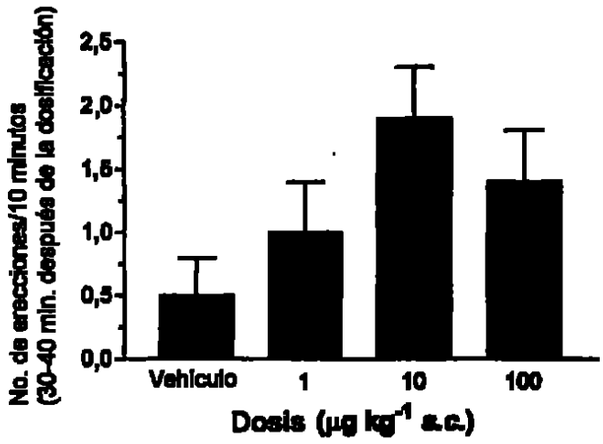


Figura 3 / 10

Gráfico ORTEP de la estructura cristalina del compuesto del Ejemplo 5

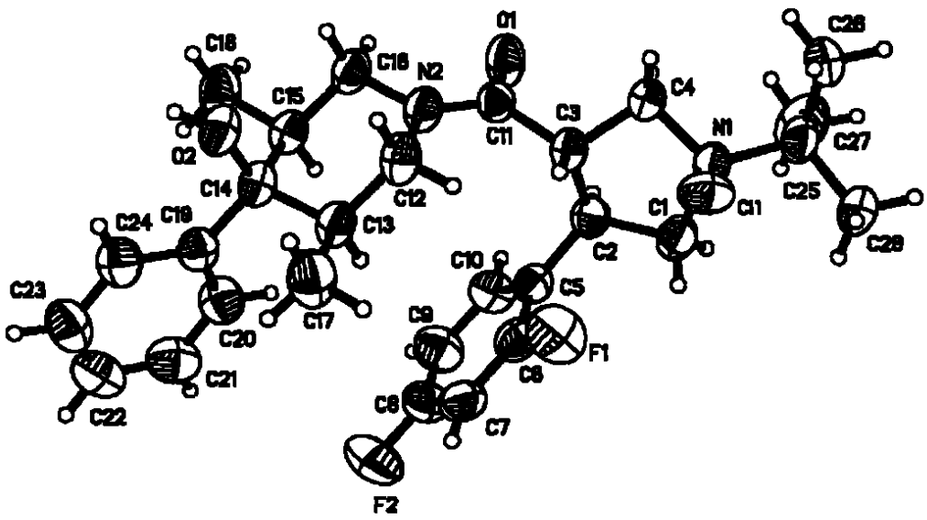


Figura 4 / 10

Gráfico ORTEP de la estructura cristalina del compuesto de la Preparación 16

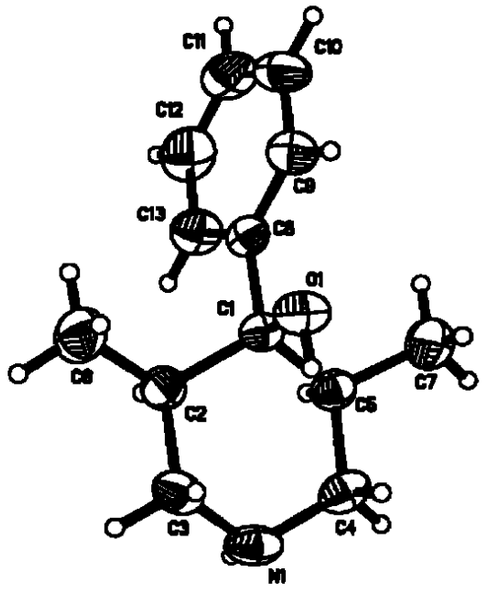
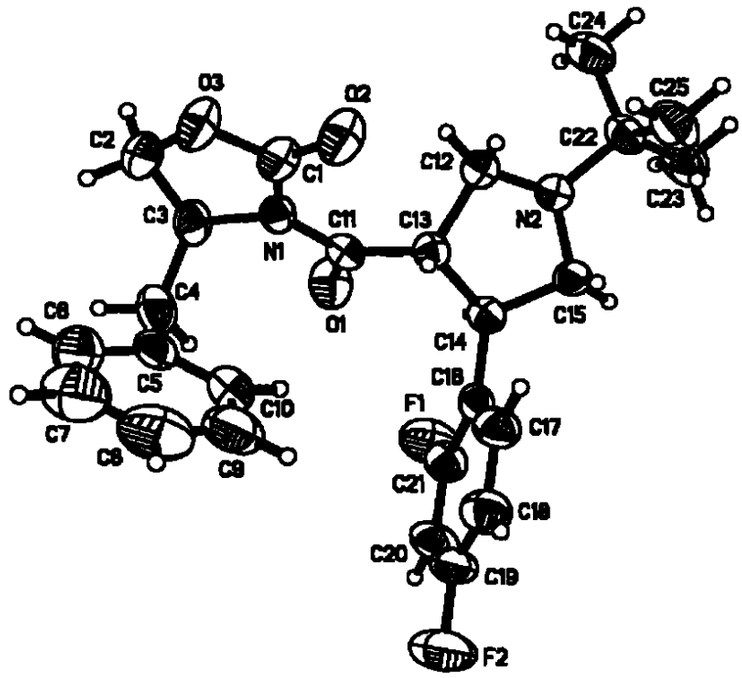


Figura 5 / 10

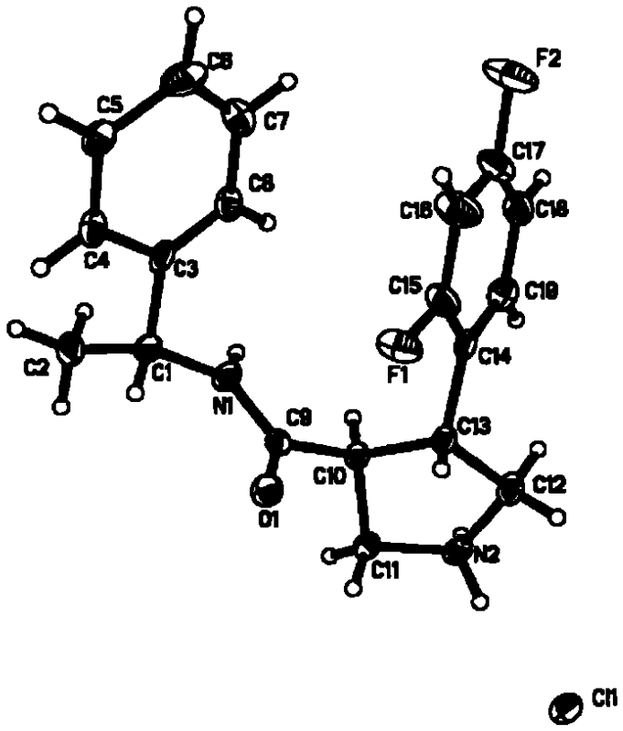
Gráfico ORTEP de la estructura cristalina del compuesto de la Preparación 22b



381

Figura 6 / 10

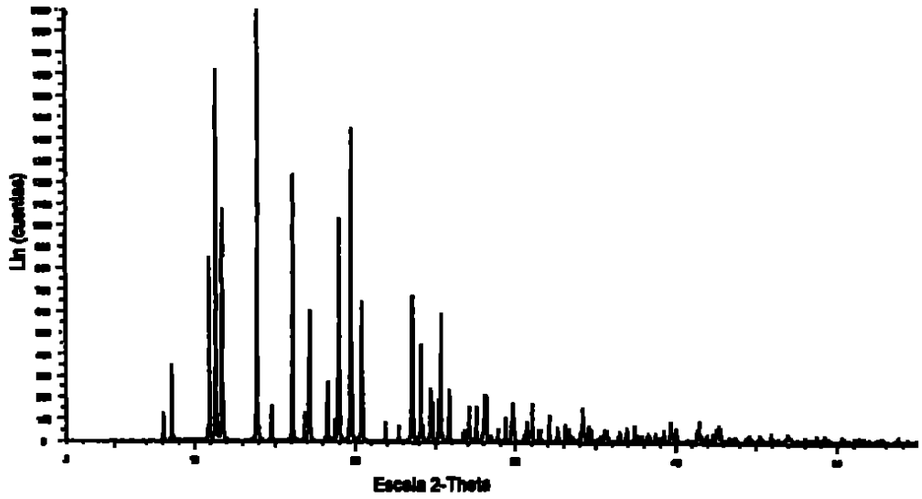
Gráfico ORTEP de la unidad asimétrica de la estructura cristalina del hidrocloruro de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-N-(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida



382

Figura 7 / 10

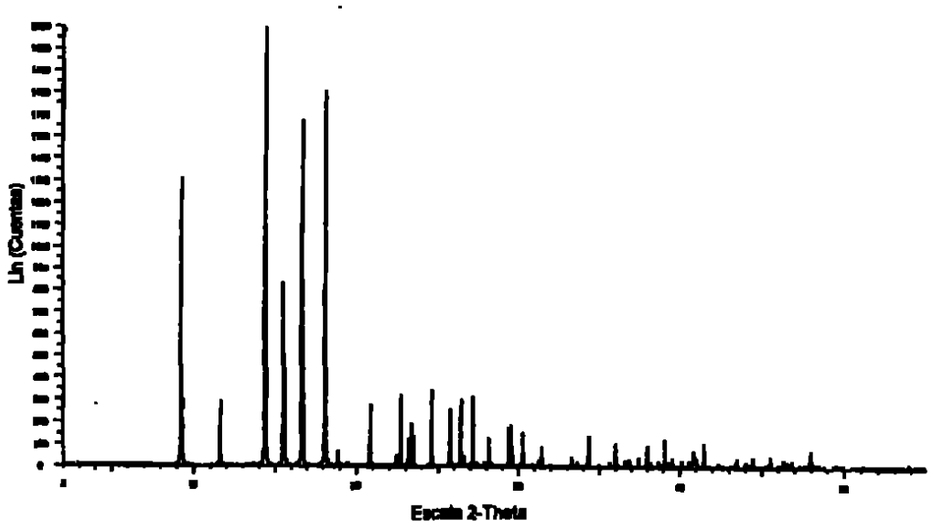
Patrón PXRD Simulado para el Compuesto del Ejemplo 5



383

Figura 8 / 10

Patrón PXRD Simulado para el Compuesto de la Preparación 16



384

Figura 9 / 10

Patrón PXRD Simulado para el Compuesto de la Preparación 22b

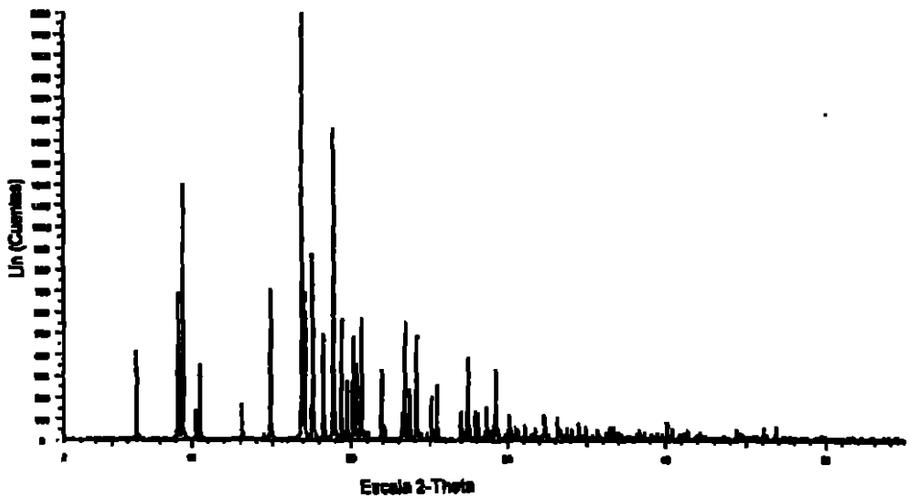
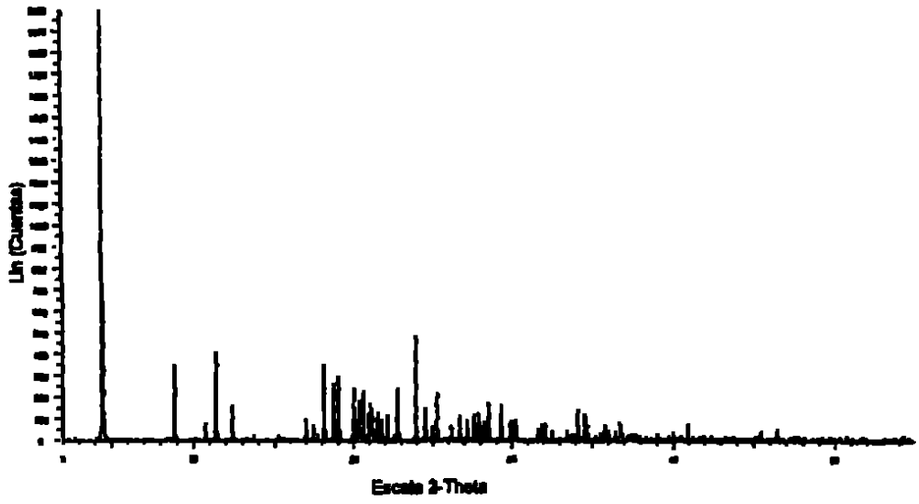


Figura 10 / 10

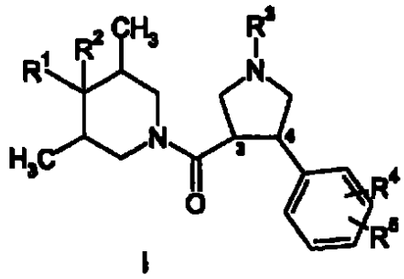
Patrón PXRD Simulado para el Hidrocloruro de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-N-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxamida



386

RESUMEN

La presente invención se refiere a una clase de agonistas de melanocortina CR4 de fórmula general (I)



I

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente y especialmente a compuestos agonistas selectivos de MCR4, a su uso en medicina, a composiciones que los contienen, a procesos para su preparación y a intermedios usados en tales procesos.

TRATADO DE C PERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
RUDDOCK, Keith, S.
Pfizer Global Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich,
Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña

Sello de de la Oficina de Patentes Europea Pharma 12 de abril de 2006

Fecha de expedición: 11.04.2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32058A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/000208
Fecha de presentación internacional: 26.01.2005
Fecha de prioridad: 04.02.2004
Solicitante: PFIZER LIMITED.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.

2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.

3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. **RECORDATORIO**

   Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.1) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

   Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de

informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas
Tel: +31 70 340-2040, Tx : 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: Janzing, M
Tel: + 31 70 340-4140

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32058A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/000208
Fecha de presentación internacional: 26.01.2005
Fecha de prioridad: 04.02.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. C07D 401/06, C07D 401/14, A61K 31/454, A61P 15/00.
Solicitante: PFIZER LIMITED.

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 6 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
   a. ☒ (*remitido al solicitante y a la oficina internacional*) un total de 2 hojas, descritas a continuación:
      ☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

      ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

   b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

☒	Recuadro I	Base de este informe
☐	Recuadro II	Prioridad
☒	Recuadro III	Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
☐	Recuadro IV	Falta de unidad de Invención
☒	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
☐	Recuadro VI	Ciertos documentos citados
☐	Recuadro VII	Defectos en la Solicitud Internacional
☐	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 11.02.2005
Fecha de elaboración de este reporte: 11.04.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas
Tel: +31 70 340-2040, Tx : 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: Allard, M.
Tel: + 31 70 340-2002

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de (*las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):*

Descripción, Páginas

1 – 161	tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 (parte), 2-43	tal como se presentaron inicialmente
1 (parte)	recibidas el 04.11.2005 con carta del 02.11.2005.
44	recibidas el 16.02.2006 con carta del 16.02.2006.

Dibujos, hojas

1/10 - 10/10	tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

392

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/fig.
☐ la lista de secuencias (especificar):
☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

☐ al conjunto de la solicitud internacional,
☒ a las reivindicaciones Nos. 43 (en relación solo con la aplicación industrial)

debido a que:

☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 43 en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.

☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel ☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidas y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

---

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-44
	No:	Reivindicaciones -
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones 1-44
	No:	Reivindicaciones -
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-42, 44
	No:	Reivindicaciones -

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (HOJA ANEXA)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000208

394

Re punto I.

Se debería notar que aunque la reivindicación 44 ha sido presentada después de la terminación de la Búsqueda Internacional, debería parecer que el tema de la reivindicación mencionada carece al alcance de dicha Búsqueda, y que por lo tanto la reivindicación 44 esta incluida en el presente reporte.

Re punto III.

La reivindicación 43 relacionada con la materia considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones establecidas en la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por lo tanto, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

Re punto IV.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 02/068387 A (MERCK & CO., INC ET AL) 6 de Septiembre de 2002 (2002-09-06)

D2: WO 02/068388 A (MERCK & CO., INC.) 6 de Septiembre de 2002 (2002-09-06)

Novedad (Articulo 33(2) del PCT)

Ninguno de los documentos disponibles del arte previo divulga piperidinilcarbonil-pirrolidinas de acuerdo con la formula I de la presente solicitud, en donde el anillo de piperidina es sustituido por dos grupos metil en las posiciones 3 y 5: la materia de las reivindicaciones 1-44 es por lo tanto, novedosa.

Nivel inventivo (Articulo 33(3) del PCT)

El tema de las reivindicaciones 1-44 también involucra un nivel inventivo:

Los documentos D1 y/o D2, los cuales pueden ser vistos como la representación más cercana del arte previo, describe piperidinilcarbonil-pirrolidinas útiles como receptores agonistas melanocortin-4.

En la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y/o D2 el problema objetivo que oculta la actual solicitud puede ser en el abastecimiento de un receptor de agonistas melanocortin-4 mejorado.

Este problema de hecho, es considerado para ser resuelto por la actual solicitud en la luz de la comparación biológica de datos presentados en la carta de fecha 02.11.2005.

Para resolver el problema que la presente solicitud propone esencialmente, sustituir las posiciones 3 y 5 del anillo de piperdine de los compuestos divulgados en el documento D1 y/o D2 por grupos metil.

Nada en el arte anterior disponible o del conocimiento general de la persona experimentada sugerido que semejante modificación estructural de los compuestos del arte anterior llevaría a los compuestos con una actividad mejorada

Los intermedios de la reivindicación 44, los cuales contienen elementos estructurales esenciales de los compuestos finales, pueden beneficiar el carácter inventivo de dichos compuestos finales.

Aplicación industrial (Articulo 33(4) del PCT)

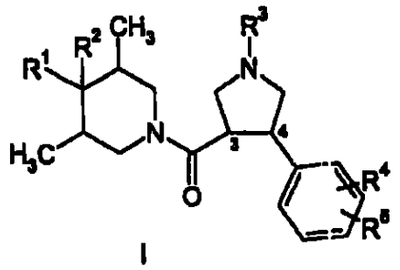
Los compuestos, composiciones y métodos de las reivindicaciones 1-42 y 44 pueden ser usados en la industria farmacéutica.

Para la evaluación de la presente reivindicación 43 sobre la pregunta si son industrialmente aplicables o no, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT.

REIVINDICACIONES

396

1. Un compuesto de fórmula general (I)



I

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, isómero del mismo

en la que R^1 se selecciona entre: grupos -alquilo (C_1-C_6), - alquenilo (C_2-C_6), - alquinilo (C_2-C_6), - cicloalquilo (C_3-C_8), - cicloalquenilo (C_5-C_8), - alquil (C_1-C_2) - cicloalquilo (C_3-C_8), arilo, - alquilarilo (C_1-C_2), heterociclico ó grupos alquil (C_1-C_2) -heterocíclicos

donde cada uno de los grupos R^1 anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: alquilo (C_1-C_4), - $(CH_2)_m$ cicloalquilo (C_3-C_5), halógeno, $(CH_2)_mOR^6$, -CN, $C(O)OR^6$, - $(CH_2)_mNR^7SO_2R^8$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 ó OCH_2CF_3 donde m = 0, 1 ó 2;

R^2 es H, OH ó OCH_3;

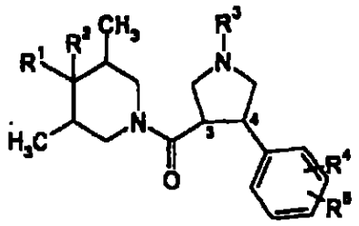
R^3 se selecciona entre: grupos H, - alquilo (C_1-C_6), - alquenilo (C_2-C_6), - alquinilo (C_2-C_6), - cicloalquilo (C_3-C_8), - cicloalquenilo (C_5-C_8), - alquil (C_1-C_2) - cicloalquilo (C_3-C_8), arilo, - alquilarilo (C_1-C_2), heterociclico ó grupos alquil (C_1-C_2) -heterocíclicos

donde cada uno de los últimos diez grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -alquilo (C_1-

C_4), - $(CH_2)_n$cicloalquilo (C_3-C_5), halógeno, -CN, -$(CH_2)_nOR^6$ ó -$(CH_2)_nNR^7R^8$ donde n = 0, 1 ó 2;

R4 se selecciona entre: -H, -alquilo (C_1-C_4), - alquenilo (C_2-C_4), -alquinilo (C_2-C_4), -$(CH_2)_p$cicloalquilo (C_3-C_5), -$(CH_2)_p$ciclo-alquenilo(C_5), halógeno, -$(CH_2)_pOR^6$, $(CH_2)_pNR^7R^8$, -CN, -$C(O)R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^7R^8$, -$(CH_2)_pNR^7SO_2R^8$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 ó OCH_2CF_3 donde p = 0, 1 ó 2;

44. Un compuesto de formula (v)



(V)

En donde R^1, R^2, R^4 y R^5 son como se describen en la reivindicación 1, y R^3 es un grupo *t*-butoxicarbonilo.

06/148

PATENT COOPERATION TREATY

399

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

RUDDOCK, Keith, S.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT
12 APR 2006

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	11.04.2006
Applicant's or agent's file reference: PC32058A	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB2005/000208	26.01.2005	04.02.2004

Applicant
PFIZER LIMITED

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

   The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

   Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

   For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

   The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized Officer
European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Janzing, M Tel. +31 70 340-4140

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

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 PC32058A	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/IB2005/000208	International filing date *(day/month/year)* 26.01.2005	Priority date *(day/month/year)* 04.02.2004

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC
INV. C07D401/06 C07D401/14 A61K31/454 A61P15/00

Applicant
PFIZER LIMITED

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 2 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 607 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 celectronic 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 report
   - ☐ 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	Date of completion of this report
11.02.2005	11.04.2006

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 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized officer
Allard, M
Telephone No. +31 70 340-2002

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT N PATENTABILITY

International application No. PCT/IB2005/000208

401

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

1-161	as originally filed

Claims, Numbers

1(part), 2-43	as originally filed
1(part)	received on 04.11.2005 with letter of 02.11.2005
44	received on 16.02.2006 with letter of 16.02.2006

Drawings, Sheets

1/10-10/10	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/IB2005/000208

402

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. 43 (as to industrial applicability only)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 43 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/IB2005/000208

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	1-44
	No:	Claims	-
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-44
	No:	Claims	-
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-42,44
	No:	Claims	-

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item I.

It should be noted that although claim 44 has been filed after completion of the International Search, it would appear that the subject-matter of said claim falls within the scope of said Search, and that therefore claim 44 is included in the present report.

Re Item III.

Claim 43 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 IV.

Reference is made to the following documents:

D1: WO 02/068387 A (MERCK & CO., INC. ET AL) 6 September 2002 (2002-09-06)
D2: WO 02/068388 A (MERCK & CO., INC.) 6 September 2002 (2002-09-06)

Novelty (Article 33(2) PCT)

None of the available prior art documents discloses piperidinylcarbonyl-pyrrolidines according to formula I of the present application, wherein the piperidine ring is substituted by two methyl groups in positions 3 and 5: the subject-matter of claims 1-44 is therefore novel.

Inventive step (Article 33(3) PCT)

The subject-matter of claims 1-44 also involves an inventive step:

D1 and/or D2, which can both be seen as representing the closest prior art, describe piperidinylcarbonyl-pyrrolidines useful as melanocortin-4 receptor agonists.

In the light of the teachings of D1 and/or D2 the objective problem underlying the present

application can be seen in the provision of improved melanocortin-4 receptor agonists.

This problem is indeed considered as being solved by the present application in the light of the comparative biological data filed with letter of 02.11.2005.

To solve this problem the present application proposes essentially to substitute the positions 3 and 5 of the piperidine ring of the compounds disclosed in D1 and/or D2 by methyl groups.

Nothing in the available prior art or from the skilled person's general knowledge suggests that such a structural modification of the compounds of the prior art would lead to compounds with an improved activity.

The intermediates of claim 44, which contain the essential structural elements of the final compounds, can benefit from the inventive character of said final compounds.

Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

The compounds, compositions and methods of claims 1-42 and 44 can be used in the pharmaceutical industry.

For the assessment of the present claim 43 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States.

106

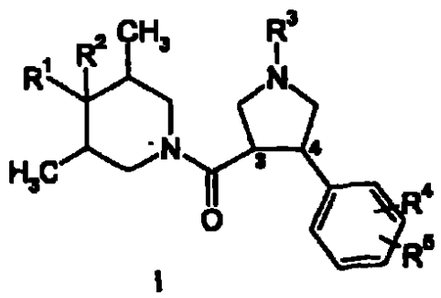
Claims

EPO - DG 1

04. 11. 2005

(87)

1. A compound of the general formula (I)



I

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, isomer ~~or prodrug~~ thereof

wherein R^1 is selected from: -(C_1–C_8)alkyl, -(C_2–C_8)alkenyl, -(C_2–C_8)alkynyl, -(C_3-C_8)cycloalkyl, -(C_5-C_8)cycloalkenyl, -(C_1-C_2)alkyl(C_3-C_8)cycloalkyl, aryl, -(C_1-C_2)alkylaryl, heterocyclic, or -(C_1-C_2)alkylheterocyclic groups

wherein each of the foregoing R^1 groups is optionally substituted by one or more groups selected from: -(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_m$(C_3-C_6)cycloalkyl, halogen, -$(CH_2)_mOR^6$, -CN, -$C(O)OR^6$, -$(CH_2)_mNR^7SO_2R^8$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 or OCH_2CF_3 wherein m = 0, 1 or 2;

R^2 is H, OH or OCH_3;

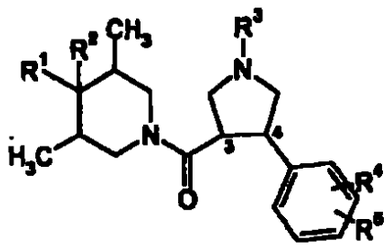
R^3 is selected from: H, -(C_1–C_8)alkyl, -(C_2–C_8)alkenyl, -(C_2–C_8)alkynyl, -(C_3-C_8)cycloalkyl, -(C_5-C_8)cycloalkenyl, -(C_1-C_2)alkyl(C_3-C_8)cycloalkyl, aryl, -(C_1-C_2)alkylaryl, heterocyclic, or -(C_1-C_2)alkylheterocyclic groups

wherein each of latter ten R^3 groups is optionally substituted by one or more groups selected from: -OH, -(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_n$(C_3-C_6)cycloalkyl, halogen, -CN, -$(CH_2)_nOR^6$ or -$(CH_2)_nNR^7R^8$ wherein n = 0, 1 or 2;

R^4 is selected from: -H, -(C_1-C_6)alkyl, -(C_2–C_6)alkenyl, -(C_2–C_4)alkynyl, -$(CH_2)_p$(C_3-C_6)cycloalkyl, -$(CH_2)_p$(C_5)cyclo-alkenyl, halogen, -$(CH_2)_pOR^6$, -$(CH_2)_pNR^7R^8$, -CN, -$C(O)R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^7R^8$, -$(CH_2)_pNR^7SO_2R^8$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 or OCH_2CF_3 groups wherein p = 0, 1 or 2;

407

44. A compound of formula (V)



(V)

wherein R^1, R^2, R^4 and R^5 are as described in claim 1, and R^3 is a *t*-butoxycarbonyl group.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

408

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-073031- 00000-0000
Fec: 2006-07-26 12:52:43 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYM
Eve: 370 FABENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 407

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A PCT

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 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 y 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 se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No 27 00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E mail info@sic gov co
www sic gov co
Bogotá D C Colombia

409

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-073031- -00000-0000
Fec: 2006-07-28 12:52:43 Dep: 2020 NUEVACREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII
Eve: 370 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 407

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 04-09-06

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: PFIZER INC
Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América.
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

(3) **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

(4) **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000208 Fecha Enero 26, 2005
Publicación Internacional No. WO 2005/077935 Fecha Agosto 25, 2005

(6) **Título (54)** **PIPERIDINILCARBONIL-PIRROLIDINAS Y SU USO COMO AGONISTAS DE MELANOCORTINA.**

Clasificación Internacional (51) C07D 401/06, 401/14, A61K 31/454, A61P 15/00.

Prioridad SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Febrero 4, 2004	0402492.3
GB	Junio 3, 2004	0412417.8
GB	Noviembre 19, 2004	0425530.3

(8) **Comprobante de pago No.** 06-54.710 **Fecha** Julio 18, 2006

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2005/000208

ANDREW ANTONY CALABRESE
Ramsgate Road,
Sándwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

DAVID SEBASTIEN FRADET
Ramsgate Road,
Sándwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Francesa

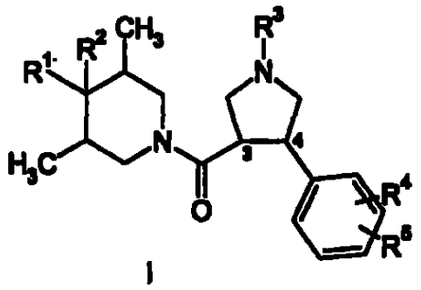
DAVID HEPWORTH
Ramsgate Road,
Sándwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

MARK LANSDELL
Ramsgate Road,
Sandwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

411 307

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



I

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, isómero o profármaco del mismo

en la que R^1 se selecciona entre: grupos -alquilo (C_1-C_8), -alquenilo (C_2-C_8), -alquinilo (C_2-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -cicloalquenilo (C_5-C_8), -alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), arilo, -alquilarilo (C_1-C_2), heterociclilo o grupos alquil (C_1-C_2)-heterocíclicos

donde cada uno de los grupos R^1 anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: alquilo (C_1-C_4), -$(CH_2)_m$cicloalquilo (C_3-C_8), halógeno, -$(CH_2)_mOR^6$, -CN, -$C(O)OR^6$, -$(CH_2)_mNR^7SO_2R^8$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 o OCH_2CF_3 donde m = 0, 1 ó 2;

R^2 es H, OH o OCH_3;

R^3 se selecciona entre: grupos H, -alquilo (C_1-C_8), -alquenilo (C_2-C_8), -alquinilo (C_2-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -cicloalquenilo (C_5-C_8), -alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), arilo, -alquilarilo (C_1-C_2), heterociclilo o grupos -alquil (C_1-C_2) heterocíclicos

donde cada uno de los últimos diez grupos R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -OH, -alquilo (C_1-C_4), -$(CH_2)_n$cicloalquilo (C_3-C_6), halógeno, -CN, -$(CH_2)_nOR^6$ o -$(CH_2)_nNR^7R^8$ donde n = 0, 1 ó 2;

R^4 se selecciona entre: -H, -alquilo (C_1-C_4), -alquenilo (C_2-C_4), -alquinilo (C_2-C_4), -$(CH_2)_p$cicloalquilo (C_3-C_5), -$(CH_2)_p$ciclo-alquenilo(C_5), halógeno, -$(CH_2)_pOR^6$, -$(CH_2)_pNR^7R^8$, -CN, -$C(O)R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^7R^8$, -$(CH_2)_pNR^7SO_2R^8$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 o OCH_2CF_3 donde p = 0, 1 ó 2;

412

R^5 se selecciona entre: grupos -alquilo (C_1-C_4), -alquenilo (C_2-C_4), -alquinilo (C_2-C_4), -$(CH_2)_p$cicloalquilo (C_3-C_6), -$(CH_2)_p$cicloalquenilo (C_5), halógeno, -$(CH_2)_pOR^6$, -$(CH_2)_pNR^7R^8$, -CN, -$C(O)R^6$, -$C(O)OR^6$, -$C(O)NR^7R^8$, -$(CH_2)_pNR^7SO_2R^8$, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 o OCH_2CF_3 donde p = 0, 1 ó 2;

o R^4 y R^5 pueden formar conjuntamente un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros condensado;

cada uno de R^6, R^7 y R^8 se selecciona independientemente entre H, CH_3 o CH_2CH_3;

y donde los grupos heterocíclicos de R^1 y R^3 se seleccionan independientemente entre sistemas de anillo de 4 a 10 miembros que contienen hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^1 se selecciona entre: grupos -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo, -alquilarilo (C_1-C_2), heterociclilo o grupos -alquil (C_1-C_2)heterocíclicos y donde R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo (C_1-C_4), -$(CH_2)_mOR^6$, -$(CH_2)_m$cicloalquilo (C_3-C_6), halógeno, OCH_3, OCH_2CH_3, CN, CF_3, CH_2CF_3, OCF_3 o OCH_2CF_3 donde *m* = 1 ó 2

y donde cuando R^1 es un grupo heterocíclico o un grupo -alquil (C_1-C_2) heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos se seleccionan independientemente entre sistemas de anillo monocíclico de 5 a 6 miembros que contienen hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S y combinaciones de los mismos.

3. A compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R^1 se selecciona entre: grupos -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo, -alquilarilo (C_1-C_2), heterociclilo, o grupos -alquil (C_1-C_2)heterocíclicos

donde cada uno de los grupos R^1 anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -alquilo (C_1-C_4), halógeno, -$(CH_2)_mOR^6$, CN, CF_3 o OCF_3, donde m = 1 ó 2;

R^2 es OH;

R^3 se selecciona entre: grupos H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_2)-cicloalquilo (C_3-C_8), arilo, -alquilarilo (C_1-C_2), heterociclilo, o grupos -

409

413

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apodarado(a) y/o Representante de
PFIZER INC

REFERENCIA	Radicación No.	6 73031
	Solicitud internacional	IB2005/000208
	Fecha inicio fase nacional	04/09/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	16478

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 SET. 2006
adpal