CSA045044

QF

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. 09-53154

54. TÍTULO : **"DERIVADOS DE HETEROARIL-PIRROLIDINIL- Y -PIPERIDINIL-CETONA"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 205/04**

71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO: BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 22 MAY 2006

(FORMA P 10).

Ju pap Excelente

Fv. 19-07-2007

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-053154- -00000-0000
Fecha: 2009-05-22 16:35:11 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 308

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza. Lugar de Constitución: Suiza. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: IYER, Pravin; LIN, Clara Jeou Jen; LUCAS, Matthew C.; LYNCH, Stephen M.; MADERA, Ann Marie; OZBOYA, Kerem Erol; WEIKERT, Robert James y SCHOENFELD, Ryan Craig. Dirección: 1929 Crisanto Avenue, Apt. 721, Mountain View, California 94040; 136 Kellogg Avenue, Palo Alto, California 94301; 1106 Munich Terrace, Sunnyvale, California 94089; 3115 Dovela Way, San Jose, California 95118; 7892 Gate Way, Dublin, Califirnia 94568; 222 Escuela Avenue #42, Mountain View, California 94040; 1027 Doeg Road, Boulder Creek, California 95006 y 3594 Sunnyvale Court San Jose, California 95117. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/063736 Fecha: 11/12/07

Publicación Internacional No. WO 2008/074703 A1 Fecha: 26/06/08

⑥ Título (54) **"DERIVADOS DE HETEROARIL-PIRROLIDINIL- Y -PIPERIDINIL-CETONA"**

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 205/04 A61K 31/4523

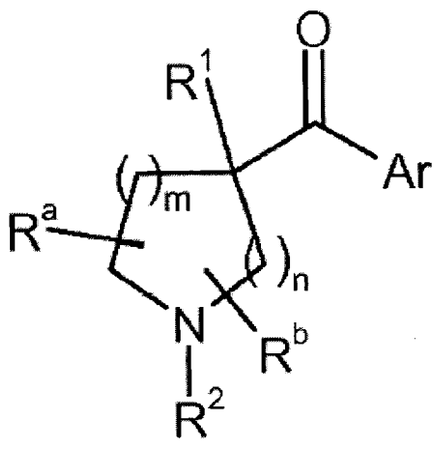
⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	19/12/06	60/875,969
	US	19/10/07	60/999,561

⑨ Comprobante de Pago No. 09-25,797 **Fecha:** Abril 1 de 2009

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [X] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [X] Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] 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.
- [X] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros:Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación, solicitud de adición del inventor Ryan Craig SCHOENFELD, Anexo explicativo a las reivindicaciones presentadas en fase internacional y Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase internacional.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



I;

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 25,797
FECHA : ABRIL 1 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-053154- -00000-0000
Fecha: 2009-05-22 16:35:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 308

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LI[redacted]A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79464066	01/04/2009	36,635,000.00

***** 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	540,000.00
		TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RE[redacted]SABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza
   Este documento público
2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea) 6. el 18 de agosto 2004
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt
8. bajo el No 8835/13376
9. Sello
   Cancillería de Estado
   de la ciudad de Basel (Basilea)
10. Firma
    Fdo.: firma ilegible
    Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
21 MAY 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA

María Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2586511

COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2009 SET -3 P 12:12

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista

Bogotá, D.C. 21 MAY 2009

ALIRIO VIQUES
NOTARIO CUARENTA Y CINCO (E.P.)

Los abajo firmados, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2004.

F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C. 21 MAY 2009
ALIRIO VIVESCAS NOTARIO

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea {ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de **Suiza**, domiciliada en la ciudad de **Basilea, Suiza**, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de **Suiza**; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en **Suiza**, ciudad de **Basilea**, con fecha 19 Junio 1997 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel {ss

On this 17th day of August, 2004, personally came Fridolin Klausner and Denise Strebel both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the **Switzerland**, domiciled at the City of **Basel**, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of **Switzerland**; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

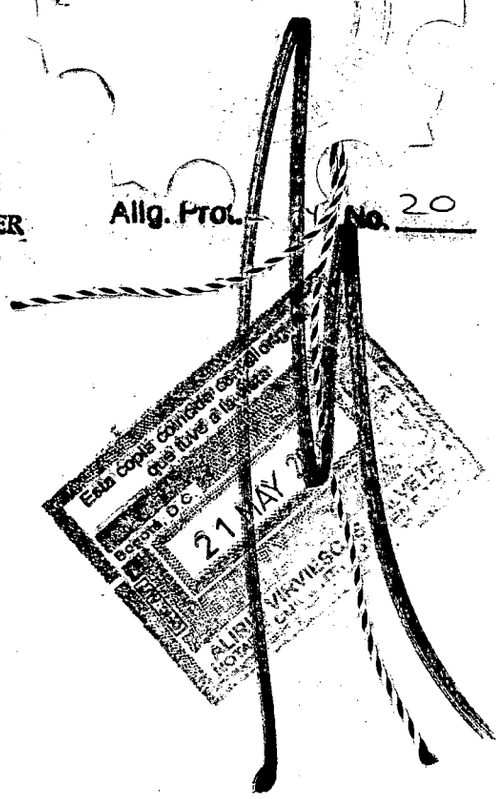
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at **Suiza**, ciudad de **Basel**, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

17.08.2004
2 Fr.
Dr. PETER KUSTER

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Allg. Prot. No. 20



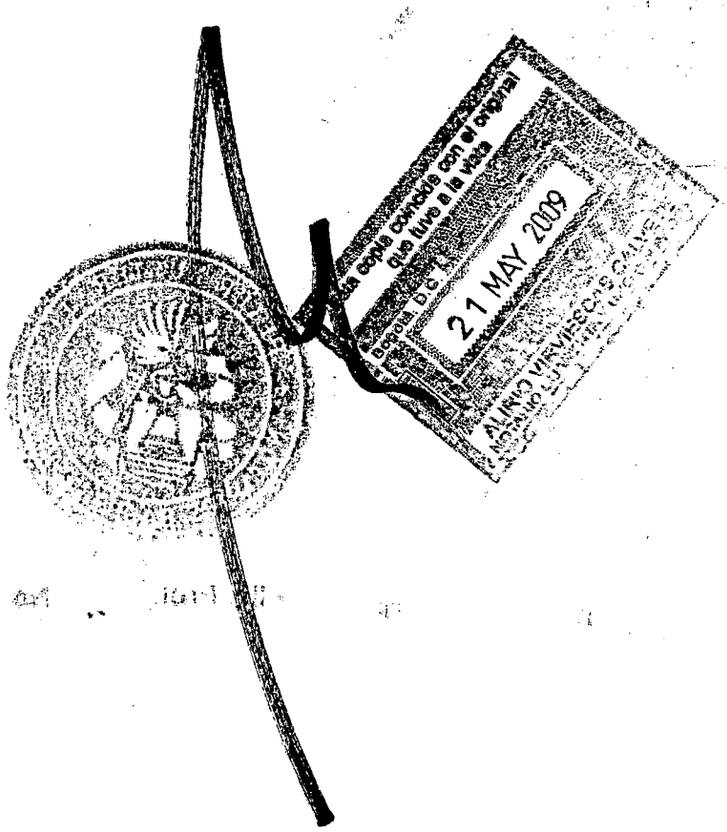
OFFICIAL AUTHENTICATION

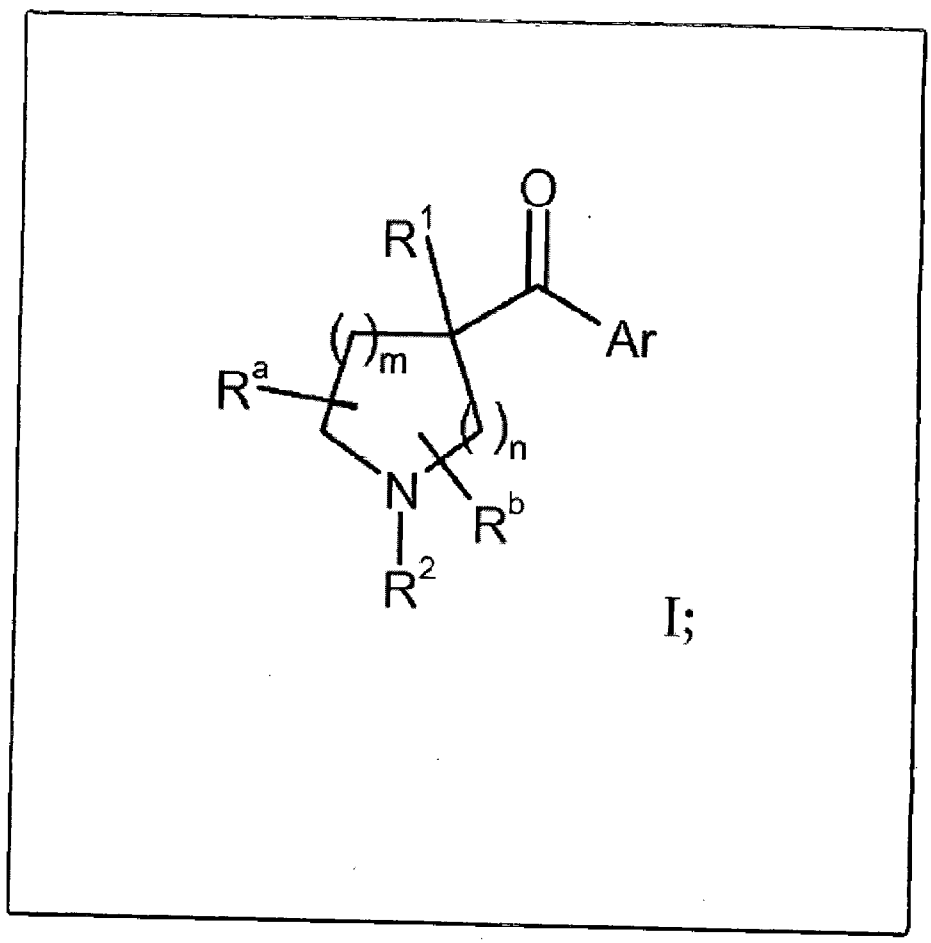
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
   .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....
   .....

Certified

5. in Basel (Bâle) 6. on 18. Aug. 2004
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. No. 8835 / 13 776
9. Seal / stamp: STATE CHANCERY * BASLE-CITY *
10. Signature:
    .....
    Ruedi Eggs





I;

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. S.A.
ABOGADOS
CALLE 72 No. 5-83 5o. PISO
APARTADO AEREO 12304
PBX. 326 4270 - 606 9700
TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No.PCT/EP2007/063736

ARTE FINAL (1)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 22-05-09

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
60/875,969	19-12-06	US
60/999,561	19-10-07	US

(51) Int Cl: C07D 205/04

(71) Solicitante(s) **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

(72) Inventor(es) IYER, Pravin; LIN, Clara Jeou Jen; LUCAS, Matthew C. LYNCH, Stephen M.; MADERA, Ann Marie; OZBOYA, Kerem Erol; WEIKERT, Robert James y SCHOENFELD, Ryan Craig.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 19-07-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **11/12/07**
No. de solicitud ***PCT/EP2007/063736***

(87) Publicación internacional
Fecha: **26/06/08**
N° publicación: ***WO 2008/074703 A1***

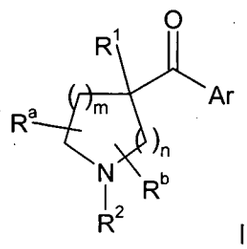
(54) Titulo:

"DERIVADOS DE HETEROARIL-PIRROLIDINIL- Y -PIPERIDINIL-CETONA"

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

El uso de un compuesto de la fórmula I:



I;

o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo,
en la que:

m es un número de 0 a 3;
n es un número de 0 a 2;
Ar es:
indolilo opcionalmente sustituido;
indazolilo opcionalmente sustituido;
azaindolilo opcionalmente sustituido;
azaindazolilo opcionalmente sustituido;
2,3-dihidro-indolilo opcionalmente sustituido;
1,3-dihidro-indol-2-on-ilo opcionalmente sustituido;
benzotiofenilo opcionalmente sustituido;
bencimidazolilo opcionalmente sustituido;
benzoxazolilo opcionalmente sustituido;
bencisoxazolilo opcionalmente sustituido;
benzotiazolilo opcionalmente sustituido;
bencisotiazolilo opcionalmente sustituido;
quinolinilo opcionalmente sustituido;
1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo opcionalmente sustituido;
quinolin-2-on-ilo opcionalmente sustituido;
isoquinolinilo opcionalmente sustituido;
naftalenilo opcionalmente sustituido;
piridinilo opcionalmente sustituido;
tiofenilo opcionalmente sustituido;
pirrolilo opcionalmente sustituido; o
fenilo opcionalmente sustituido;

R^1 es:

alquilo C_{1-6};
alquenilo C_{2-6};
alquinilo C_{2-6};
hetero-alquilo C_{1-6};
halo-alquilo C_{1-6};
halo-alquenilo C_{2-6};
cicloalquilo C_{3-7};
(cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6};
(alquil C_{1-6})-(cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6};
alcoxi C_{1-6};
alquilsulfonilo C_{1-6};
alquilsulfanilo C_{1-6};
arilo opcionalmente sustituido;
heteroarilo opcionalmente sustituido;
heterociclil-alquilo C_{1-6};
aril-alquilo C_{1-3}, cuya porción arilo está opcionalmente sustituida;
heteroaril-alquilo C_{1-3}, cuya porción heteroarilo está opcionalmente sustituida;
ariloxi;
aril-alcoxi C_{1-6};
heteroariloxi; o
heteroaril-alcoxi C_{1-6};

R^2 es:

hidrógeno; o
alquilo C_{1-6}; y

R^a y R^b con independencia entre sí son:

hidrógeno;
alquilo C_{1-6};
alcoxi C_{1-6};
halógeno;
hidroxi; o
oxo;

o R^a y R^b forman, juntos, un alquileno C_{1-2};

con la condición de que cuando m es 1, n es 2 y Ar es fenilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 no sea metilo ni etilo, y en donde opcionalmente sustituidos significa uno a cuatro sustituyentes, seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, heteroalquilo, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalquilalquilo, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, alquilsulfoniloxi, tiofenilo, pirazolilo, piridinilo, morfolinocarbonilo,-$(CH_2)_q$-$S(O)_rR^f$; -$(CH_2)_q$-NR^gR^h; -$(CH_2)_q$-$C(=O)$-NR^gR^h;-$(CH_2)_q$-$C(=O)$-$C(=O)$-NR^gR^h; -$(CH_2)_q$-SO_2-NR^gR^h;-$(CH_2)_q$-$N(R^f)$-$C(=O)$-R^i;-$(CH_2)_q$-$C(=O)$-R^i; o -$(CH_2)_q$-$N(R^f)$-SO_2-R^g, donde q es 0 o 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo, y cada R^i es independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxi o alcoxi, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la depresión, la ansiedad o ambos.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 22/05/09
(51) Clasificación Internacional : C07D 205/04

(71)Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es) IYER, Pravin; LIN, Clara Jeou Jen; LUCAS, Matthew C.; LYNCH, Stephen M.; MADERA, Ann Marie; OZBOYA, Kerem Erol; WEIKERT, Robert James y SCHOENFELD, Ryan Craig.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	60/875,969	**19-12-06**	**US**
	60/999,561	**19-10-07**	**US**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 19-07-09
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **11/12/07**
No. de solicitud ***PCT/EP2007/063736***

(87) Publicación internacional
Fecha: **26/06/08**
N° publicación: ***WO 2008/074703 A1***

(54) Titulo: **"DERIVADOS DE HETEROARIL-PIRROLIDINIL- Y -PIPERIDINIL-CETONA"**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 22/05/09
(51) Clasificación Internacional : C07D 205/04

(71) Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

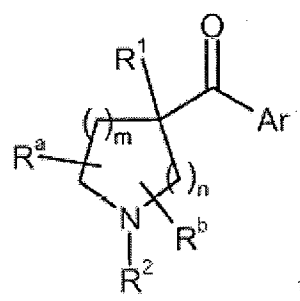
(72) Inventor(es) IYER, Pravin; LIN, Clara Jeou Jen; LUCAS, Matthew C.; LYNCH, Stephen M.; MADERA, Ann Marie; OZBOYA, Kerem Erol; WEIKERT, Robert James y SCHOENFELD, Ryan Craig.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
	60/875,969	**19/12/06**	**US**
	60/999,561	**19/10/07**	**US**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 19-07-09
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **11/12/07**
No. De solicitud ***PCT/EP2007/063736***

(87) Publicación internacional:
Fecha: **26/06/08**
No. Publicación : **WO 2008/074703 A1**

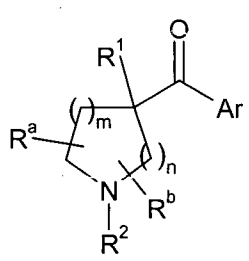


I;

(54) Titulo: **"DERIVADOS DE HETEROARIL-PIRROLIDINIL- Y -PIPERIDINIL-CETONA"**

(57) Resumen:
Reivindicación número 1:

El uso de un compuesto de la fórmula I:



I;

o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo,
en la que:

m es un número de 0 a 3;
n es un número de 0 a 2;
Ar es:
indolilo opcionalmente sustituido;
indazolilo opcionalmente sustituido;
azaindolilo opcionalmente sustituido;
azaindazolilo opcionalmente sustituido;
2,3-dihidro-indolilo opcionalmente sustituido;
1,3-dihidro-indol-2-on-ilo opcionalmente sustituido;
benzotiofenilo opcionalmente sustituido;
bencimidazolilo opcionalmente sustituido;
benzoxazolilo opcionalmente sustituido;
bencisoxazolilo opcionalmente sustituido;
benzotiazolilo opcionalmente sustituido;
bencisotiazolilo opcionalmente sustituido;
quinolinilo opcionalmente sustituido;
1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo opcionalmente sustituido;
quinolin-2-on-ilo opcionalmente sustituido;
isoquinolinilo opcionalmente sustituido;
naftalenilo opcionalmente sustituido;
piridinilo opcionalmente sustituido;
tiofenilo opcionalmente sustituido;
pirrolilo opcionalmente sustituido; o
fenilo opcionalmente sustituido;

R^1 es:
alquilo C_{1-6};
alquenilo C_{2-6};
alquinilo C_{2-6};
hetero-alquilo C_{1-6};
halo-alquilo C_{1-6};
halo-alquenilo C_{2-6};
cicloalquilo C_{3-7};
(cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6};
(alquil C_{1-6})-(cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6};
alcoxi C_{1-6};
alquilsulfonilo C_{1-6};
alquilsulfanilo C_{1-6};
arilo opcionalmente sustituido;
heteroarilo opcionalmente sustituido;
heterociclil-alquilo C_{1-6};
aril-alquilo C_{1-3}, cuya porción arilo está opcionalmente sustituida;
heteroaril-alquilo C_{1-3}, cuya porción heteroarilo está opcionalmente sustituida;
ariloxi;
aril-alcoxi C_{1-6};
heteroariloxi; o
heteroaril-alcoxi C_{1-6};

R^2 es:
hidrógeno; o
alquilo C_{1-6}; y

R^a y R^b con independencia entre sí son:
hidrógeno;
alquilo C_{1-6};
alcoxi C_{1-6};
halógeno;
hidroxi; o
oxo;
o R^a y R^b forman, juntos, un alquileno C_{1-2};

con la condición de que cuando m es 1, n es 2 y Ar es fenilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 no sea metilo ni etilo, y en donde opcionalmente sustituidos significa uno a cuatro sustituyentes, seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, heteroalquilo, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalquilalquilo, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, alquilsulfoniloxi, tiofenilo, pirazolilo, piridinilo, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$; $-(CH_2)_q-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$; $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$; o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, donde q es 0 o 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo, y cada R^i es independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxi o alcoxi,
para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la depresión, la ansiedad o ambos.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/063736

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D205/04 C07D207/08 C07D211/30 C07D401/06 C07D401/10
C07D403/06 C07D403/14 C07D405/06 C07D409/06 C07D409/14
C07D417/06 C07D417/14 C07D451/02 C07D487/04 A61K31/4523

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)
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	US 2 248 018 A (OTTO EISLEB) 1 July 1941 (1941-07-01) Claims 5-6; page 2, example 3.	1,5,7, 11,17,21
X	BE 601 228 A (JANSSEN) 3 July 1961 (1961-07-03) the whole document -& DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002476303 Database Accession no.: 416091, 419271, 419303, 423263, 423789, 427230, 488911 (BRNs). abstract	1,7,11, 16,17,21

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family 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
14 April 2008	02/05/2008

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	Weisbrod, Thomas

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/063736

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002476304 Database accession no. 4862588, 4866683 (BRNs) abstract & J. MED. CHEM., vol. 35, no. 3, 1992, pages 490-501, -----	1,10,12, 16,17
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002476305 Database accession no.: 4535993, 4536170, 4634720, 4637155, 4704658, 4710690 (BRNs) abstract & J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 18, 1981, pages 815-820, -----	1,5,7, 11,16,17
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002476306 Database accession no. 1457768 (BRN) abstract & HELV. CHIM. ACTA, vol. 55, 1972, page 748, -----	1,5,12, 16,17
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002476307 Database accession no. 1461034 (BRN) abstract & J. AM. CHEM. SOC., vol. 99, 1977, page 1858, -----	1,7,11, 17
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002476308 Database accession no. 1537486 (BRN) abstract & ACTA POL. PHARM., vol. 27, 1970, page 213, -----	1,5,7, 11,13, 16,17,21
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002476309 Database accession no. 4850623 (BRN) abstract & J. MED. CHEM., vol. 13, 1970, pages 644-648, ----- -/--	1,5,7, 11,16, 17,21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/063736

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002476310 Database accession no. 4874480 (BRN) abstract & J. MED. CHEM., vol. 35, no. 1, 1992, pages 189-194, -----	1,5,7, 11,16, 17,21
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002476311 Database accession no. 5545495 (BRN) abstract & J. AM. CHEM. SOC., vol. 105, no. 16, 1983, pages 5390-5398, -----	1,5,9, 12,13, 16,17,19
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002476312 Database accession no. 7895161 (BRN) abstract & BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 7, no. 19, 1997, pages 2531-2536, -----	1,5,7, 11,16, 17,21
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002476313 Database accession no. 8426647 (BRN) abstract & CHEM. PHARM. BULL., vol. 47, no. 7, 1999, pages 983-987, -----	1,5,9, 12,16, 17,19
X	US 2004/034019 A1 (TOMLINSON RONALD [US] ET AL) 19 February 2004 (2004-02-19) Claims 1, 10, 11; page 35, compound 242. -----	1,9,12, 22
X	WO 2004/024720 A (MERCK & CO INC [US]; BAKSHI RAMAN KUMAR [US]; NARGUND RAVI P [US]; PAL) 25 March 2004 (2004-03-25) Pages 68-69, piperidine intermediate 27. -----	1,7,11, 16,17,21
X	WO 2005/047253 A (LG LIFE SCIENCES LTD [KR]; YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP]; LEE KOO [KR]) 26 May 2005 (2005-05-26) Page 31, table 2: intermediate 7; with regard to "Pyd" cf. page 29, line 6. -----	1,7,11, 16,17,21
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/063736

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/19073 A (MERCK SHARP & DOHME [GB]; CHAMBERS MARK STUART [GB]; HOBBS SARAH CHRIS) 29 May 1997 (1997-05-29) Abstract; claims 1, 9; page 2, lines 11-21; page 43, example 9.	1,7,11, 13,16, 17,21,22
X	RHODEN, J. B. ET AL.: "Structure-activity studies of 3'-4'-dichloro-meperidine analogues at dopamine and serotonin transporters" BIOORG. MED. CHEM., vol. 13, no. 19, 1 October 2005 (2005-10-01), pages 5623-5634, XP005038817 ISSN: 0968-0896 Scheme 2 and table 3: compound 12; page 5632, compound 12 and 12 x HCl.	1,5,7, 11,17, 22,23
A	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; PIOTR, J. ET AL.: "Analgesic activity and opiate receptor affinity of new derivatives of N-butylpiperidine" XP002476314 retrieved from STN Database accession no. 1981:435457 Abstract: compound (III) (CAS-RN 77172-81-7). & POLISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND PHARMACY , 32(2), 141-8 CODEN: PJPPAA; ISSN: 0301-0244, 1980,	1-23
P,X	ISAACSON, J. ET AL.: "Expeditious Access to Unprotected Racemic Pyroglutamic Acids" J. ORG. CHEM., vol. 72, no. 10, 11 May 2007 (2007-05-11), pages 3913-3916, XP002476302 Scheme 1 and xxperimental section: compound 4.	1,2,9, 12,16
A	SKOLNICK, P. ET AL.: "Antidepressant-like actions of DOV 21,947: A triple reuptake inhibitor" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 461, no. 2-3, 14 February 2003 (2003-02-14), pages 99-104, XP002306753 ISSN: 0014-2999 cited in the application the whole document	1-23

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/063736

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BEER, B. ET AL.: "DOV 216,303, A TRIPLE REUPTAKE INHIBITOR: SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETIC PROFILE". JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, LIPPINCOTT CO, HAGERSTOWN, MD, US, vol. 44, no. 12, 2004, pages 1360-1367, XP008055430 ISSN: 0091-2700 cited in the application the whole document	1-23
A	WO 03/017927 A (DOV PHARMACEUTICAL INC [US]) 6 March 2003 (2003-03-06) Abstract; claims.	1-23

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/063736

Box No. 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 23 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 compounds.

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 No. 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 allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers 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 and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/063736

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2248018 A	01-07-1941	NONE	
BE 601228 A	03-07-1961	DE 1445080 A1	21-11-1968
		GB 931789 A	17-07-1963
		NL 130088 C	
		NL 262366 A	
		US 3097209 A	09-07-1963
US 2004034019 A1	19-02-2004	NONE	
WO 2004024720 A	25-03-2004	AU 2003268493 A1	30-04-2004
		CA 2498272 A1	25-03-2004
		EP 1539735 A1	15-06-2005
		JP 2006505531 T	16-02-2006
WO 2005047253 A	26-05-2005	KR 20050045927 A	17-05-2005
WO 9719073 A	29-05-1997	AU 712257 B2	04-11-1999
		AU 7580796 A	11-06-1997
		EP 0861245 A1	02-09-1998
		US 5973156 A	26-10-1999
WO 03017927 A	06-03-2003	AT 355838 T	15-03-2007
		BR 0212147 A	24-08-2004
		CA 2458217 A1	06-03-2003
		CN 1575170 A	02-02-2005
		CN 101050199 A	10-10-2007
		DE 60218703 T2	06-12-2007
		DK 1427411 T3	02-07-2007
		EP 1427411 A2	16-06-2004
		ES 2284968 T3	16-11-2007
		HU 0401515 A2	28-12-2004
		JP 2005504049 T	10-02-2005
		MX PA04001643 A	31-05-2004
		NO 20040794 A	17-05-2004
		NZ 531606 A	26-08-2005
		RU 2300522 C2	10-06-2007
		US 2003181508 A1	25-09-2003
		US 2003045567 A1	06-03-2003
		ZA 200401545 A	10-03-2005

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
26 June 2008 (26.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/074703 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 205/04 (2006.01) *C07D 409/06* (2006.01)
C07D 207/08 (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)
C07D 211/30 (2006.01) *C07D 417/06* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) *C07D 451/02* (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *A61K 31/4523* (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/063736

(22) International Filing Date:
11 December 2007 (11.12.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/875,969 19 December 2006 (19.12.2006) US
60/999,561 19 October 2007 (19.10.2007) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzachestrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **IYER, Pravin** [IN/US]; 1929 Crisanto Avenue, Apt. 721, Mountain View, California 94040 (US). **LIN, Clara Jeou Jen** [US/US]; 136 Kellogg Avenue, Palo Alto, California 94301 (US). **LUCAS, Matthew C.** [GB/US]; 1106 Munich Terrace, Sunnyvale, California 94089 (US). **LYNCH, Stephen M.** [US/US]; 3115 Dovela Way, San Jose, California 95118 (US). **MADERA, Ann Marie** [US/US]; 7892 Gate Way, Dublin, California 94568 (US). **OZBOYA, Kerem Erol** [US/US]; 222 Escuela Avenue #42, Mountain View, California 94040 (US). **WEIKERT, Robert James** [US/US]; 1027 Doeg Road, Boulder Creek, California 95006 (US).

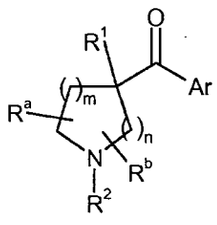
(74) Agent: **POPPE, Regina**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LV, MC, MT, 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*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(54) Title: HETEROARYL PYRROLIDINYL AND PIPERIDINYL KETONE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: Compounds of the formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein m, n, Ar, R^1, R^2, R^a and R^b are defined herein. Also provided are pharmaceutical compositions, methods of using, and methods of preparing the compounds.

WO 2008/074703 A1

Registered / Einschreiben Case 24079 WO

Europäisches Patentamt
Erhardtstrasse 27

80298 München
Germany

Pop:SP

Basel, March 12, 2008

Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Application No.: PCT/EP2007/063736 Case: 24079 WO

In connection with the patent application in reference and pursuant to Rule 92*bis*.1(a)(ii) and (b) PCT, Applicant would like to add the following inventor:

Ryan Craig SCHOENFELD
chemist
US citizen

Address:
3594 Sunnylake Court
San Jose, California 95117
U S A

The inventor is also applicant only for the US designation.

Representative:

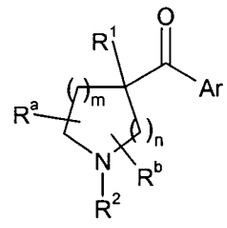
Regina Poppe
(GA 22363)

Representative: Regina Poppe
CH-4070 Basel
Switzerland
Tel. +41 61 - 6887154
Fax +41 61 - 6881395

TRADUCCIÓN DE LOS ANEXOS AL REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de la fórmula I:



I;

o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo,

en la que:

m es un número de 0 a 3;

n es un número de 0 a 2;

Ar es:

indolilo opcionalmente sustituido;

indazolilo opcionalmente sustituido;

azaindolilo opcionalmente sustituido;

azaindazolilo opcionalmente sustituido;

2,3-dihidro-indolilo opcionalmente sustituido;

1,3-dihidro-indol-2-on-ilo opcionalmente sustituido;

benzotiofenilo opcionalmente sustituido;

bencimidazolilo opcionalmente sustituido;

benzoxazolilo opcionalmente sustituido;

bencisoxazolilo opcionalmente sustituido;

benzotiazolilo opcionalmente sustituido;

bencisotiazolilo opcionalmente sustituido;

quinolinilo opcionalmente sustituido;

1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo opcionalmente sustituido;

quinolin-2-on-ilo opcionalmente sustituido;

isoquinolinilo opcionalmente sustituido;

naftalenilo opcionalmente sustituido;

piridinilo opcionalmente sustituido;

tiofenilo opcionalmente sustituido;

pirrolilo opcionalmente sustituido; o

fenilo opcionalmente sustituido;

R^1 es:

alquilo C_{1-6};

alquenilo C_{2-6};

alquinilo C_{2-6};

hetero-alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

halo-alquenilo C_{2-6};

cicloalquilo C_{3-7};

(cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6};

(alquil C_{1-6})-(cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

alquilsulfonilo C_{1-6};

alquilsulfanilo C_{1-6};

arilo opcionalmente sustituido;

heteroarilo opcionalmente sustituido;

heterociclil-alquilo C_{1-6};

aril-alquilo C_{1-3}, cuya porción arilo está opcionalmente sustituida;

heteroaril-alquilo C_{1-3}, cuya porción heteroarilo está opcionalmente sustituida;

ariloxi;

aril-alcoxi C_{1-6};

heteroariloxi; o

heteroaril-alcoxi C_{1-6};

R^2 es:

hidrógeno; o

alquilo C_{1-6}; y

R^a y R^b con independencia entre sí son:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

halógeno;

hidroxi; o

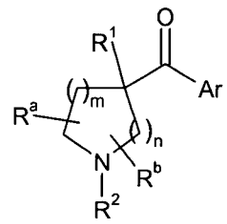
oxo;

o R^a y R^b forman, juntos, un alquileno C_{1-2};

con la condición de que cuando m es 1, n es 2 y Ar es fenilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 no sea metilo ni etilo, y en donde opcionalmente sustituidos significa uno a cuatro sustituyentes, seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, heteroalquilo, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalquilalquilo, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, alquilsulfoniloxi, tiofenilo, pirazolilo, piridinilo, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$; $-(CH_2)_q-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$; $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$; o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, donde q es 0 o 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo, y cada R^i es independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxi o alcoxi,

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la depresión, la ansiedad o ambos.

2. Un compuesto de la fórmula I:



I;

o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo,

en la que:

m es un número de 0 a 3;

n es un número de 0 a 2;

Ar es:

indolilo opcionalmente sustituido;

indazolilo opcionalmente sustituido;

azaindolilo opcionalmente sustituido;

azaindazolilo opcionalmente sustituido;

2,3-dihidro-indolilo opcionalmente sustituido;

1,3-dihidro-indol-2-on-ilo opcionalmente sustituido;

benzotiofenilo opcionalmente sustituido;

bencimidazolilo opcionalmente sustituido;

benzoxazolilo opcionalmente sustituido;

bencisoxazolilo opcionalmente sustituido;

benzotiazolilo opcionalmente sustituido;

bencisotiazolilo opcionalmente sustituido;

quinolinilo opcionalmente sustituido;

1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo opcionalmente sustituido;

quinolin-2-on-ilo opcionalmente sustituido;

isoquinolinilo opcionalmente sustituido;

naftalenilo opcionalmente sustituido;

piridinilo opcionalmente sustituido;

tiofenilo opcionalmente sustituido;

R^1 es:

alquilo C_{1-6};

alquenilo C_{2-6};

alquinilo C_{2-6};

hetero-alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

halo-alquenilo C_{2-6};

cicloalquilo C_{3-7};

(cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6};

(alquil C_{1-6})-(cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

alquilsulfonilo C_{1-6};

alquilsulfanilo C_{1-6};

arilo opcionalmente sustituido;

heteroarilo opcionalmente sustituido;

heterociclil-alquilo C_{1-6};

aril-alquilo C_{1-3}, cuya porción arilo está opcionalmente sustituida;

heteroaril-alquilo C_{1-3}, cuya porción heteroarilo está opcionalmente sustituida;

ariloxi;

aril-alcoxi C_{1-6};

heteroariloxi; o

heteroaril-alcoxi C_{1-6};

R^2 es:

hidrógeno; o

alquilo C_{1-6}; y

R^a y R^b con independencia entre sí son:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

halógeno;

hidroxi; o

oxo;

o R^a y R^b forman, juntos, un alquileno C_{1-2};

con la condición de que cuando m es 1, n es 2 y Ar es fenilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 no sea metilo ni etilo, y en donde opcionalmente sustituidos significa uno a cuatro sustituyentes, seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, heteroalquilo, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalquilalquilo, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, alquilsulfoniloxi, tiofenilo, pirazolilo, piridinilo, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$; $-(CH_2)_q-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$; $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$; o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, donde q es 0 o 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo, y cada R^i es independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxi o alcoxi.

HOJA MODIFICADA 08/10/2008

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que Ar es indolilo opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que Ar es indazolilo opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que Ar es benzotiofenilo opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de la reivindicación 2, en el que Ar es tiofenilo opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de la reivindicación 2, en el que m es 1.

8. El compuesto de la reivindicación 2, en el que n es 1.

9. El compuesto de la reivindicación 2, en el que m es 2.

10. El compuesto de la reivindicación 2, en el que m es 3.

11. El compuesto de la reivindicación 2, en el que n es 2.

12. El compuesto de la reivindicación 2, en el que n es 0.

13. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^1 es:

alquilo C_{3-6};

aril-alquilo C_{1-6};

(cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6};

hetero-alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6}; o

(alquil C_{1-6})-(cicloalquil C_{1-3})-alquilo C_{1-6}.

14. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^1 es:

alquilo C_{3-6};

(cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6}; o

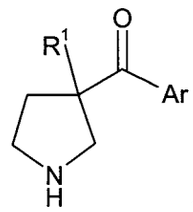
(alquil C_{C1-6})-(cicloalquil C_{1-3})-alquilo C_{1-6}.

15. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^1 es alquilo C_{3-6}.

16. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^2 es hidrógeno.

17. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^a y R^b son hidrógeno.

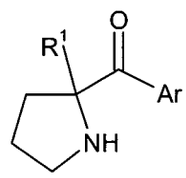
18. El compuesto de la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es de la fórmula VI:



VI;

en la que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la reivindicación 2.

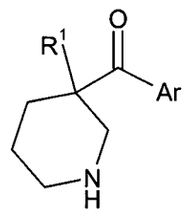
19. El compuesto de la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es de la fórmula VII:



VII;

en la que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la reivindicación 2.

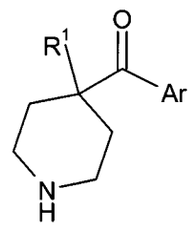
20. El compuesto de la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es de la fórmula VIII:



VIII;

en el que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la reivindicación 2.

21. El compuesto de la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es de la fórmula IX:



IX;

en la que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la reivindicación 2.

22. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la reivindicación 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

POPPE, Regina
Grenzacherstrasse 124
CH-4058 Basle
SUISSE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	01.12.2008

Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTIFICATION
Case 24079	

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2007/063736	11.12.2007	19.12.2006

Applicant
F.HOFFMANN-LA ROCHE AG et al

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 inventions 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 D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Ullrich, Josef Tel. +49 89 2399-8048

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 Case 24079	**FOR FURTHER ACTION**	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2007/063736	International filing date *(day/month/year)* 11.12.2007	Priority date *(day/month/year)* 19.12.2006
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D205/04		
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG et al		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 9 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 7 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 electronic 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
2008-06-30	01.12.2008
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Weisbrod, Thomas Telephone No. +49 89 2399-8931

Form PCT/IPEA/409 (Cover Sheet) (April 2005)

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

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

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

   1-171 as originally filed

   Claims, Numbers

   1-22 received on 08.10.2008 with letter of 02.10.2008

   ☐ 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. 23
   - ☐ 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)*:

5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

Box No. II Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
   - ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)).
   - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).

2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

   see separate sheet

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. 1 (part)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

☐ 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 *(specify)*.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1 (part)

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b) and 13*ter*.2.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic 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

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 (part),4-8,10-11,13-15,17-22
	No:	Claims	2-3,9,12,16
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1 (part),4-8,10-11,13-15,17-22
	No:	Claims	2-3,9,12,16
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-22
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item I
Basis of the opinion

In response to the written opinion of the ISA, the applicant has filed an amended set of claims. New second-medical-use claim 1 is based on original claim 1 and original therapeutic-method claim 23. Amended claim 2 corresponds with original compound claim 1 wherein the Ar values "optionally substituted pyrrolyl" and "optionally substituted phenyl" have been deleted. In both, claims 1 and 2, the term "optionally substituted" is now defined according to the paragraph bridging pages 9 and 10 in the description. Original claim 5 has been deleted and the remaining claims renumbered. The amendments comply with Articles 19(2) and 34(2)(b) PCT.

Re Item II
Priority

See item V.2.2 below.

Re Item III
Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The ISA restricted the search in as far as the claims relate to compounds (I) wherein Ar is heterocyclyl or naphthalenyl according to original claims page 172, lines 12-30 (for the reasons cf. item III of the written opinion of the ISA). With regard to the current set of claims, this means that claim 1 has not been completely searched in as far as it relates to compounds (I) wherein Ar = optionally substituted pyrrolyl and optionally substituted phenyl. For such an incompletely searched claim it is not possible to determine whether, and if so to what extend, the matter to which said claim relates is novel and might involve an inventive step. No International Preliminary Examination will thus be carried out with regard to novelty and inventive step for subject-matter which is not covered by the search report (cf. Rule 66.1(e) PCT).

Re Item V
Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following documents.

D1: US-A-2 248 018, 1 July 1941.
D2: BE 601 228 A, 3 July 1961; & DATABASE BEILSTEIN, BRNs 416091, 419271, 419303, 423263, 423789, 427230, 488911.
D3: DATABASE BEILSTEIN, BRNs 4862588, 4866683.
D4: DATABASE BEILSTEIN, BRNs 4535993, 4536170, 4634720, 4637155, 4704658, 4710690.
D5: DATABASE BEILSTEIN, BRN 1457768.
D6: DATABASE BEILSTEIN, BRN 1461034.
D7: DATABASE BEILSTEIN, BRN 1537486.
D8: DATABASE BEILSTEIN, BRN 4850623.
D9: DATABASE BEILSTEIN, BRN 4874480.
D10: DATABASE BEILSTEIN, BRN 5545495.
D11: DATABASE BEILSTEIN, BRN 7895161.
D12: DATABASE BEILSTEIN, BRN 8426647.
D13: US 2004/034019 A1, 19 February 2004.
D14: WO 2004/024720 A, 25 March 2004.
D15: WO 2005/047253 A, 26 May 2005.
D16: WO 97/19073 A, 29 May 1997.
D17: RHODEN, J. B. *ET AL. BIOORG. MED. CHEM.* **2005**, *13*, 5623-5634.
D18: DATABASE CA, Database accession no. 1981:435457.
D19: ISAACSON, J. *ET AL. J. ORG. CHEM.* **11 May 2007**, *72*, 3913-3916.
D20: SKOLNICK, P. *ET AL. EUROP. J. PHARMACOL.* **2003**, *461*, 99-104; cited in the application
D21: BEER, B. *ET AL. J. CLIN. PHARMACOL.* **2004**, *44*, 1360-1367; cited in the application
D22: WO 03/017927 A, 6 March 2003.

2 Novelty

2.1 **D1** to **D17** disclose compounds (I) wherein Ar = optionally substituted pyrrolyl or optionally substituted phenyl. **D13** and **D16** disclose also corresponding pharmaceutical compositions and medical applications (**D13**: preventing neuronal damage, stimulation of nerve growth; **D16**: headache, migraine). **D17** concerns structure-activity studies of certain compounds (I) at dopamine and serotonin transporters. The use of compounds (I) against depression and/or anxiety according to

claim 1 or compounds (I) according to claim 2 are not disclosed in **D1** to **D17**. These documents are thus not relevant to the question of novelty of the current claims. **D18** discloses a tetrahydroisoquinoline (III) from which the present compounds (I) differ through Ar, which may be tetrahydroquinolinyl or isoquinolinyl but not tetrahydroisoquinolinyl. **D20** to **D22** relate to 3,4-dichlorophenyl-3-azabicyclo-[3.1.0]hexane, from which the present compounds (I) differ the through the linear group R^1, which does not form a fused ring as in the compound of said prior art. **D18** and **D20** to **D22** are not relevant to the question of novelty of the application.

2.2 The P-document **D19** shows a compound (I) wherein Ar is indolyl, R^1 is methyl and R^a is oxo (cf. compound 4). Claims 2, 3, 9, 12, and 16 lack novelty vis-à-vis **D19** since compounds with R^a = oxo are not covered by the oldest priority document US 60/875969 of 19.12.2006 (cf. claims therein).

3 Inventive Step

Insofar as the application relates to novel subject-matter the following observations apply to the requirements of inventive step.

The application describes the synthesis of compounds (I) and shows that many examples inhibit the reuptake of serotonin, noradrenaline (= norepinephrine) and dopamine (cf. pages 43-99, table 1; based on examples 23-25 the numeric data in table 1 appear to represent pK_i values). Such SNDRIs or "triple reuptake" inhibitors are at present believed to be useful as a new generation of antidepressants. **D20** and **D21** refer to DOV 21947 and DOV 216303, the (+)-enantiomer respectively the racemate of 3,4-dichlorophenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, and their "triple reuptake" inhibiting activity. In view of one of **D20** or **D21**, the main problem underlying the application is at present seen in the provision of further "triple reuptake" inhibitors. The present compounds (I) differ from DOV 21947 and DOV 216303 at least through R^1 and the resulting absence of the fused cyclopropane ring. **D17** discloses one compound (I) (**D17**, compound 12) and its serotonin and dopamine (dual) reuptake inhibiting activity. Despite of that, none of the cited documents suggests that the searched compounds (I) according to claims 1 and 2 would exhibit "triple reuptake" inhibiting activity. The present claims 1 (part, in as far as covered by the search report), 4-8, 10-11, 13-15, and 17-22 appear thus to involve an inventive step.

Re Item VIII

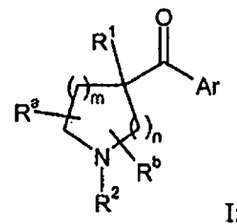
Certain observations on the international application

Contrary to Article 6 PCT, the description is not adapted to the current set of claims. In addition, the passage on page 170, line 30 to page 171, line 2 renders the claims unclear (Article 6 PCT), because it implies that the subject-matter for which protection is sought may be different from what is defined in the claims.

CLAIMS

What is claimed is:

1. The use of a compound of formula I



I;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein:

m is from 0 to 3;

n is from 0 to 2;

Ar is:

optionally substituted indolyl;

optionally substituted indazolyl;

optionally substituted azaindolyl;

optionally substituted azaindazolyl;

optionally substituted 2,3-dihydro-indolyl;

optionally substituted 1,3-dihydro-indol-2-one-yl;

optionally substituted benzothiophenyl;

optionally substituted benzimidazolyl;

optionally substituted benzoxazolyl;

optionally substituted benzisoxazolyl;

optionally substituted benzothiazolyl;

optionally substituted benzisothiazolyl;

optionally substituted quinolinyl;

optionally substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl;

optionally substituted quinolin-2-one-yl;

optionally substituted isoquinolinyl;

optionally substituted naphthalenyl;

optionally substituted pyridinyl;

optionally substituted thiophenyl;

optionally substituted pyrrolyl; or

optionally substituted phenyl;

R^1 is:

C_{1-6}alkyl;

C_{2-6}alkenyl;

C_{2-6}alkynyl;

hetero-C_{1-6}alkyl;

halo-C_{1-6}alkyl;

halo-C_{2-6}alkenyl;

C_{3-7}cycloalkyl;

C_{3-7}cycloalkyl-C_{1-6}alkyl;

C_{1-6}alkyl-C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-6}alkyl;

C_{1-6}alkoxy;

C_{1-6}alkylsulfonyl;

C_{1-6}alkylsulfanyl;

optionally substituted aryl;

optionally substituted heteroaryl;

heterocyclyl-C_{1-6}alkyl;

aryl-C_{1-3}alkyl wherein the aryl portion is optionally substituted;

heteroaryl-C_{1-3}alkyl wherein the heteroaryl portion is optionally substituted;

aryloxy;

aryl-C_{1-6}alkoxy;

heteroaryloxy; or

heteroaryl-C_{1-6}alkoxy;

R^2 is:

hydrogen; or

C_{1-6}alkyl; and

R^a and R^b each independently is:

hydrogen;

C_{1-6}alkyl;

C_{1-6}alkoxy;

halo;

hydroxy; or

oxo;

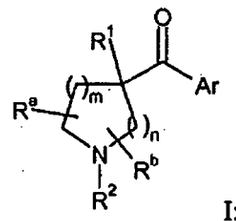
or R^a and R^b together form a C_{1-2}alkylene;

provided that when m is 1, n is 2 and Ar is optionally substituted phenyl, then R^1 is not methyl or ethyl, and

wherein optionally substituted means one to four substituents, selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, cyano, nitro, heteroalkyl, amino, acylamino, mono-alkylamino, di-alkylamino, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, benzyloxy, cycloalkylalkyl, cycloalkoxy, cycloalkylalkoxy, alkylsulfonyloxy, thiophenyl, pyrazolyl, pyridinyl, morpholinocarbonyl,$-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$; $-(CH_2)_q-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$; $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$; or $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$; where q is 0 or 1, r is from 0 to 2, R^f, R^g, and R^h each independently is hydrogen or alkyl, and each R^i is independently hydrogen, alkyl, hydroxy, or alkoxy,

for the manufacture of a medicament for the treatment of depression, anxiety, or both.

2. A compound of formula I



I;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein:

m is from 0 to 3;

n is from 0 to 2;

Ar is:

optionally substituted indolyl;

optionally substituted indazolyl;

optionally substituted azaindolyl;

optionally substituted azaindazolyl;

optionally substituted 2,3-dihydro-indolyl;

optionally substituted 1,3-dihydro-indol-2-one-yl;

optionally substituted benzothiophenyl;

optionally substituted benzimidazolyl;

optionally substituted benzoxazolyl;
optionally substituted benzisoxazolyl;
optionally substituted benzothiazolyl;
optionally substituted benzisothiazolyl;
optionally substituted quinolinyl;
optionally substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl;
optionally substituted quinolin-2-one-yl;
optionally substituted isoquinolinyl;
optionally substituted naphthalenyl;
optionally substituted pyridinyl;
optionally substituted thiophenyl;

R^1 is:

C_{1-6}alkyl;
C_{2-6}alkenyl;
C_{2-6}alkynyl;
hetero-C_{1-6}alkyl;
halo-C_{1-6}alkyl;
halo-C_{2-6}alkenyl;
C_{3-7}cycloalkyl;
C_{3-7}cycloalkyl-C_{1-6}alkyl;
C_{1-6}alkyl-C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-6}alkyl;
C_{1-6}alkoxy;
C_{1-6}alkylsulfonyl;
C_{1-6}alkylsulfanyl;
optionally substituted aryl;
optionally substituted heteroaryl;
heterocyclyl-C_{1-6}alkyl;
aryl-C_{1-3}alkyl wherein the aryl portion is optionally substituted;
heteroaryl-C_{1-3}alkyl wherein the heteroaryl portion is optionally substituted;
aryloxy;
aryl-C_{1-6}alkoxy;
heteroaryloxy; or

heteroaryl-C_{1-6}alkoxy;

R^2 is:

hydrogen; or

C_{1-6}alkyl; and

R^a and R^b each independently is:

hydrogen;

C_{1-6}alkyl;

C_{1-6}alkoxy;

halo;

hydroxy; or

oxo;

or R^a and R^b together form a C_{1-2}alkylene;

provided that when m is 1, n is 2 and Ar is optionally substituted phenyl, then R^1 is not methyl or ethyl, and

wherein optionally substituted means one to four substituents, selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, cyano, nitro, heteroalkyl, amino, acylamino, mono-alkylamino, di-alkylamino, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, benzyloxy, cycloalkylalkyl, cycloalkoxy, cycloalkylalkoxy, alkylsulfonyloxy, thiophenyl, pyrazolyl, pyridinyl, morpholinocarbonyl,$-(CH_2)_q$-$S(O)_rR^f$; $-(CH_2)_q$-NR^gR^h; $-(CH_2)_q$-C(=O)-NR^gR^h; $-(CH_2)_q$-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h; $-(CH_2)_q$-SO_2-NR^gR^h; $-(CH_2)_q$-$N(R^f)$-C(=O)-R^i; $-(CH_2)_q$-C(=O)-R^i; or $-(CH_2)_q$-$N(R^f)$-SO_2-R^g; where q is 0 or 1, r is from 0 to 2, R^f, R^g, and R^h each independently is hydrogen or alkyl, and each R^i is independently hydrogen, alkyl, hydroxy, or alkoxy.

3. The compound of claim 2, wherein Ar is optionally substituted indolyl.

4. The compound of claim2, wherein Ar is optionally substituted indazolyl.

5. The compound of claim 2, wherein Ar is optionally substituted benzothiophenyl.

6. The compound of claim 2, wherein Ar is optionally substituted thiophenyl.

7. The compound of claim 2, wherein m is 1.

8. The compound of claim 2, wherein n is 1.

9. The compound of claim 2, wherein m is 2.

10. The compound of claim 2, wherein m is 3.

11. The compound of claim 2, wherein n is 2

12. The compound of claim 2, wherein n is 0.

13. The compound of claim 2, wherein R^1 is:
C_{3-6}alkyl;
aryl-C_{1-6}alkyl;
C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-6}alkyl;
hetero-C_{1-6}alkyl;
halo-C_{1-6}alkyl; or
C_{1-6}-alkyl-C_{1-3}cycloalkyl-C_{1-6}alkyl.

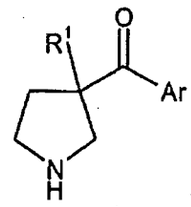
14. The compound of claim 2, wherein R^1 is:
C_{3-6}alkyl;
C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-6}alkyl; or
C_{1-6}-alkyl-C_{1-3}cycloalkyl-C_{1-6}alkyl.

15. The compound of claim 2, wherein R^1 is C_{3-6}alkyl.

16. The compound of claim 2, wherein R^2 is hydrogen.

17. The compound of claim 2, wherein R^a and R^b are hydrogen.

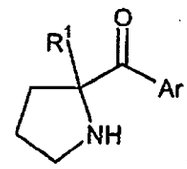
18. The compound of claim 2, wherein said compound is of formula VI:



VI;

wherein Ar and R^1 are as recited in claim 2.

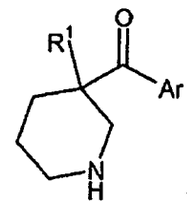
19. The compound of claim 2, wherein said compound is of formula VII:



VII;

wherein Ar and R^1 are as recited in claim2.

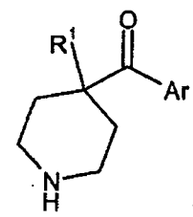
20. The compound of claim 2, wherein said compound is of formula VIII:



VIII;

wherein Ar and R^1 are as recited in claim 2.

21. The compound of claim 2, wherein said compound is of formula IX:



IX;

wherein Ar and R^1 are as recited in claim 2.

22. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 2 and a pharmaceutically acceptable carrier.

MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL

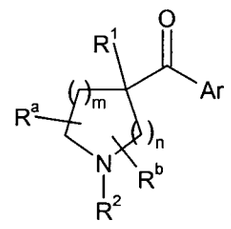
Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado en dicha instancia bajo el Artículo 34 PCT.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE HETEROARIL-PIRROLIDINIL- Y -PIPERIDINIL-CETONA

Resumen-Objeto y Finalidad de la Invención

Compuestos de la fórmula:

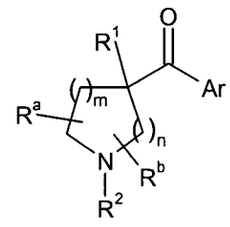


I

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que m, n, Ar, R^1, R^2, R^a y R^b tienen los significados aquí definidos. Se proporcionan composiciones farmacéuticas, métodos de uso y métodos de obtención de los compuestos.

DERIVADOS DE HETEROARIL-PIRROLIDINIL- Y -PIPERIDINIL-CETONA

Esta invención se refiere a compuestos de heteroaril-pirrolidinil- y -piperidinil-cetona de la fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en la que:

m es un número de 0 a 3;

n es un número de 0 a 2;

Ar es:

indolilo opcionalmente sustituido;

indazolilo opcionalmente sustituido;

azaindolilo opcionalmente sustituido;

azaindazolilo opcionalmente sustituido;

2,3-dihidro-indolilo opcionalmente sustituido;

1,3-dihidro-indol-2-on-ilo opcionalmente sustituido;

benzotiofenilo opcionalmente sustituido;

bencimidazolilo opcionalmente sustituido;

benzoxazolilo opcionalmente sustituido;

bencisoxazolilo opcionalmente sustituido;

benzotiazolilo opcionalmente sustituido;

bencisotiazolilo opcionalmente sustituido;

quinolinilo opcionalmente sustituido;

1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo opcionalmente sustituido;

quinolin-2-on-ilo opcionalmente sustituido;

isoquinolinilo opcionalmente sustituido;

naftalenilo opcionalmente sustituido;

piridinilo opcionalmente sustituido;

tiofenilo opcionalmente sustituido;

pirrolilo opcionalmente sustituido; o

fenilo opcionalmente sustituido;

R^1 es:

alquilo C_{1-6};

alquenilo C_{2-6};

alquinilo C_{2-6};

hetero-alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

halo-alquenilo C_{2-6};

cicloalquilo C_{3-7};

(cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6};

(alquil C_{1-6})-(cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

alquilsulfonilo C_{1-6};

alquilsulfanilo C_{1-6};

arilo opcionalmente sustituido;

heteroarilo opcionalmente sustituido;

heterociclil-alquilo C_{1-6};

aril-alquilo C_{1-3}, en el que la porción arilo está opcionalmente sustituida;

heteroaril-alquilo C_{1-3}, en el que la porción heteroarilo está opcionalmente sustituida;

ariloxi;

aril-alcoxi C_{1-6};

heteroariloxi; o

heteroaril-alcoxi C_{1-6};

R^2 es:

hidrógeno; o

alquilo C_{1-6}; y

R^a y R^b con independencia entre sí son:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

halógeno;

hidroxi; u

oxo;

o R^a y R^b forman, juntos, un alquileno C_{1-2};

con la condición de que si m es 1, n es 2 y Ar es fenilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 no es metilo ni etilo.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas, a métodos de uso y a métodos de obtención de los compuestos recién mencionados.

En concreto, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con los inhibidores de reabsorción de monoaminas.

La deficiencia de monoamina se ha relacionado desde hace mucho tiempo con trastornos depresivos, ansiolíticos y diversos (véase, p.ej.: Charney y col., J. Clin. Psychiatry 59, 1-14, 1998; Delgado y col., J. Clin. Psychiatry 67, 7-11, 2000; Resser y col., Depress. Anxiety 12 (supl. 1) 2-19, 2000; y Hirschfeld y col., J. Clin. Psychiatry 61, 4-6, 2000.

En particular, la serotonina (5-hidroxitriptamina) y la norepinefrina se han reconocido como neurotransmisores moduladores clave que desempeñan un papel importante en la regulación del humor. Los inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRI), por ejemplo la fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram, han proporcionado tratamientos de trastornos depresivos (Masand y col., Harv. Rev. Psychiatry 7, 69-84, 1999). Los inhibidores de reabsorción de noradrenalina o norepinefrina, como son la reboxetina, atomoxetina, desipramina y nortriptilina han proporcionado tratamientos eficaces contra trastornos depresivos, de déficit de atención y de hiperactividad (Scates y col., Ann. Pharmacother. 34, 1302-1312, 2000; Tatsumi y col., Eur. J. Pharmacol. 340, 249-258, 1997).

Se ha reconocido que la ampliación de la neutrotransmisión de la serotonina y la norepinefrina es sinergética en la farmacoterapia de trastornos depresivos y ansiolíticos, en comparación con la ampliación únicamente de la neurotransmisión de la serotonina o de norepinefrina solas (Thase y col., Br. J. Psychiatry 178, 234-241, 2001; Tran y col., J. Clin. Psychopharmacology 23, 78-86, 2003). Los inhibidores tanto de la serotonina y como de la norepinefrina, por ejemplo la duloxetina, milnacipran y venlafaxina, se hallan actualmente en desarrollo para el tratamiento de trastornos depresivos y ansiolíticos (Mallinckrodt y col., J. Clin. Psychiatry 5(1), 19-28, 2003; Bymaster y col., Expert Opin. Investig. Drugs 12(4), 531-543, 2003). Los inhibidores duales de reabsorción de la serotonina y de la norepinefrina ofrecen

además un potencial tratamiento de la esquizofrenia y otras sicosis, discinesias, adicción a los fármacos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, conducta obsesiva-compulsiva, trastornos de déficit de atención, ataques de pánico, fobias sociales, trastornos de ingestión de comida, por ejemplo la obesidad, anorexia, bulimia y "comilonas excesivas" ("binge-eating"), estrés, hiperglucemia, hiperlipidemia, diabetes no dependiente de la insulina, trastornos manifestados en ataques, por ejemplo la epilepsia y tratamiento de estados patológicos asociados con la lesión neurológica resultante de la apoplejía, trauma cerebral, isquemia cerebral, lesión craneal y hemorragias. Los inhibidores duales de reabsorción de la serotonina y la norepinefrina ofrecen además tratamientos potenciales de trastornos y estados patológicos del tracto urinario, del dolor y de la inflamación.

En fechas más recientes se ha reconocido que los inhibidores de "reabsorción triple" ("antidepresivos de amplio espectro"), que inhiben la reabsorción de la norepinefrina, de la serotonina y de la dopamina, son útiles para el tratamiento de la depresión y de otras indicaciones del SNC (Beer y col., J. Clinical Pharmacology 44, 1360-1367, 2004; Skolnick y col., Eur. J. Pharmacol. 461 (2-3), 99-104, 14 de feb. de 2003.

Los inhibidores de reabsorción de monoamina se emplean también para el tratamiento del dolor. Se ha encontrado que la serotonina desempeña un papel en el proceso del dolor en el sistema nervioso periférico y que contribuye a la

sensibilización periférica y a la hiperalgesia en la inflamación y en la lesión nerviosa (Sommer y col., Molecular Neurobiology 30(2), 117-125, 2004. Se ha constatado que la duloxetina, un inhibidor de reabsorción de la serotonina-norepinefrina, es eficaz para el tratamiento del dolor en modelos animales (Iyengar y col., J. Pharm. Exper. Therapeutics 311, 576-584, 2004).

Existe, pues, demanda de compuestos que sean eficaces como inhibidores de la reabsorción de la serotonina, inhibidores de la reabsorción de la norepinefrina, inhibidores de la reabsorción de la dopamina y/o inhibidores de la reabsorción dual de la serotonina, norepinefrina y/o dopamina, o inhibidores de la reabsorción triple de la norepinefrina, serotonina y dopamina, así como métodos para la obtención y el uso de tales compuestos para el tratamiento de trastornos depresivos, ansiolíticos, genitourinarios, dolores y de otros tipos. La presente invención satisface esta demanda.

A menos que se diga lo contrario, los términos siguientes que se emplean en esta solicitud, incluidas la descripción y las reivindicaciones, tienen los significados siguientes. Cabe reseñar que tal como se emplean en la descripción y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen también los referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

"Agonista" significa un compuesto que amplía la actividad de otro compuesto o sitio receptor.

"Alquilo" significa un resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, formado exclusivamente por átomos de carbono e hidrógeno, y que consta de uno a doce átomos de carbono.

"Alquilo inferior" significa un resto alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir alquilo C_1-C_6. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares. "Alquilo ramificado" significa isopropilo, isobutilo, tert-butilo.

"Alquileno" significa un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de uno a seis átomos de carbono o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado, de tres a seis átomos de carbono, p.ej., metileno, etileno, 2,2-dimetil-etileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

"Alcoxi" significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un reto alquilo, ya definido antes. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero no se limitan a: metoxi, etoxi, isopropoxi, tert-butoxi y similares.

"Alcoxialquilo" significa un resto de la fórmula -R'-R", en la que R' es alquileno y R" es alcoxi, definidos en esta descripción. Los ejemplos de restos alcoxialquilo incluyen a título ilustrativo el 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

"Alquilcarbonilo" significa un resto de la fórmula -C(O)-R', en la que R' es alquilo, ya definido antes.

"Alquilsulfonilo" significa un resto de la fórmula $-SO_2-R'$, en la que R' es alquilo, ya definido.

"Alquilsulfanilo" significa un resto de la fórmula -S-R', en la que R' es alquilo, ya definido antes.

"Alquilsulfonilalquilo" significa un resto de la fórmula $R^b-SO_2-R^a-$, en la que R^a es alquilo y R^b es alquileno, ya definidos antes. Los ejemplos de restos alquilsulfonilalquilo incluyen a título ilustrativo el 3-metanosulfonilpropilo, 2-metanosulfoniletilo, 2-metanosulfonilpropilo y similares.

"Alquilsulfanilalquilo" significa un resto de la fórmula R^b-S-R^a-, en la que R^a es alquilo y R^b es alquileno, ya definidos antes.

"Alquilsulfoniloxi" significa un resto de la fórmula R^a-SO_2-O-, en la que R^a es alquilo, ya definido antes.

"Amino" significa un resto de la fórmula -NRR', en la que R y R' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo ya definido antes. "Amino" incluye, por tanto, a "alquilamino" (en el que uno de R y R' es alquilo y el otro es hidrógeno) y "dialquilamino" (en el que R y R' son ambos alquilo.

"Alquilcarbonilamino" significa grupo de la fórmula -NR-C(O)-R', en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo ya definido antes.

"Antagonista" significa un compuesto que disminuye o impide la acción de otro compuesto o sitio receptor.

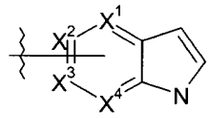
"Arilo" significa un resto hidrocarburo cíclico aromático monovalente que contiene un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El resto arilo puede estar opcionalmente sustituido del modo que se define en esta descripción. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a: fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azulenilo, oxidifenilo, bifenilo, metilenodifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilenodioxifenilo, etilenodioxifenilo y similares. Los arilos preferidos incluyen al fenilo opcionalmente sustituido y al naftilo opcionalmente sustituido.

"Ariloxi" significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto arilo, ya definido antes.

"Arilalquilo" y "aralquilo", que pueden utilizarse indistintamente, significan un resto $-R^aR^b$ en el que R^a es un resto alquileno y R^b es un resto arilo, ya definidos antes; p.ej., los fenilalquilos tales como el bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo y similares son ejemplos de arilalquilo.

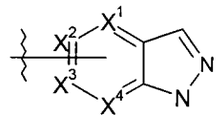
"Aralcoxi" significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto aralquilo ya definido antes.

"Azaindolilo" significa un grupo de la fórmula



en la que uno o dos de los siguientes X^1, X^2, X^3 y X^4 es N (aza) y los demás son carbono. Los "azaindoles" pueden estar opcionalmente sustituidos, tal como se define para los heteroarilos, en la posición 1, 2 y 3, y en una cualquiera de las posiciones de 4 a siete que no sean nitrógeno. "Azaindolilo" incluye, pues: "pirrolopirimidinas" de la fórmula anterior, en la que X^2 y X^4 son N; "pirrolopirimidinas" de la fórmula anterior, en la que X^1 y X^3 son N; "pirrolopirazinas" de la fórmula anterior, en la que X^1 y X^4 son N; "pirrolopiridinas" de la fórmula anterior, en la que X^1 es N; "pirrolopiridinas" de la fórmula anterior, en la que X^2 es N; "pirrolopiridinas" de la fórmula anterior, en la que X^3 es N; y "pirrolopiridinas" de la fórmula anterior, en la que X^4 es N. Un azaindolilo preferido es el 7-azaindolilo (X^1, X^2, X^3 = C y X^4 = N) o el pirrolo[2,3-b]piridinilo. Otro azaindol preferido es el 4-azaindolilo o el pirrolo[3,2-b]piridinilo.

"Azaindazolilo" significa un grupo de la fórmula



en la que uno o dos de los siguientes X^1, X^2, X^3 y X^4 es N (aza), y los demás son carbonos. Los "azaindazoles" pueden estar opcionalmente sustituidos, del modo definido para los heteroarilos, en la posición 1, 2 y 3, y en cualquiera de las posiciones de 4 a siete que no sean nitrógeno. "Azaindazol" incluye por tanto: a las "pirazolopirimidinas" de la fórmula anterior, en la que X^2 y X^4 son N; "pirazolopirimidinas" de la fórmula anterior, en la que X^1 y X^3 son N; "pirazolopirazinas" de la fórmula anterior, en la que X^1 y X^4 son N;

"pirazolopiridinas" de la fórmula anterior, en la que X^1 es N; "pirazolopiridinas" de la fórmula anterior, en la que X^2 es N; "pirazolopiridinas" de la fórmula anterior, en la que X^3 es N; y "pirazolopiridinas" de la fórmula anterior, en la que X^4 es N.

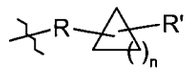
"Cianoalquilo" denota un resto de la fórmula -R'-R", en la que R' es alquileno ya definido y R" es ciano o nitrilo.

"Cicloalquilo" significa un resto carbocíclico saturado monovalente que contiene anillos mono- o bicíclicos. Cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, cada sustituyente con independencia de su aparición es hidroxi, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique específicamente lo contrario. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluidos los derivados parcialmente insaturados de los mismos.

"Cicloalquiloxi" o "cicloalcoxi" que pueden utilizarse indistintamente significan un grupo de la fórmula -OR, en la que R es cicloalquilo, ya definido aquí. Los ejemplos de cicloalquiloxi incluyen al ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares.

"Cicloalquilalquilo" significa un resto de la fórmula -R'-R", en la que R' es alquileno y R" es cicloalquilo, ya definidos antes.

"Alquilcicloalquilalquilo" significa un resto de la fórmula



en la que n es un número de 1 a 4, R es alquileno y R' es alquilo, ya definido antes. Un ejemplo de alquilcicloalquil-alquilo es 2-(1-metil-ciclopropil)-etilo. Los ejemplos de alquilcicloalquilalquilo incluyen al 2-(1-metil-ciclopropil)-etilo y 3-(1-metil-ciclopropilmetilo.

"Cicloalquilalquiloxi" y "cicloalquilalcoxi", que pueden utilizarse indistintamente, significan un resto de la fórmula -OR, en la que R es cicloalquilalquilo, ya definido antes. Los ejemplos de cicloalquiloxi incluyen al ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi y similares.

"Heteroalquilo" significa un resto alquilo ya definido antes, incluido un alquilo C_4-C_7 ramificado, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado por un sustituyente, elegido con independencia entre el grupo formado por $-OR^a$, $-NR^bR^c$ y $-S(O)_nR^d$ (en el que n es un número entero de 0 a 2), dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo es mediante un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; R^b y R^c con independencia entre sí son hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo y cuando n es 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo,

3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo y similares.

"Heteroarilo" significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos de anillo que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo será en un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido del modo definido en esta descripción. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: imidazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y similares.

"Heteroarilalquilo" y "heteroaralquilo", que pueden utilizarse indistintamente, significan un resto $-R^aR^b$, en el que R^a es un resto alquileno y R^b es un resto heteroarilo, que se definen aquí.

Los términos "halo" y "halógeno", que pueden utilizarse indistintamente, significan un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo.

"Haloalquilo" significa alquilo ya definido antes, en el que uno o varios hidrógenos se han sustituido por halógenos iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilos incluyen al $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoralquilo (p.ej. $-CF_3$) y similares.

"Haloalcoxi" significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto haloalquilo ya definido. Los ejemplos de restos haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a: trifluormetoxi, difluormetoxi, 2,2,2-trifluoretoxi y similares.

"Hidroxialquilo" denota un subgrupo de heteroalquilo y significa en particular un resto alquilo ya definido antes que está sustituido por uno o varios, con preferencia uno, dos o tres grupos hidroxi, con la condición de que el mismo átomo de carbono no lleva más de un grupo hidroxi. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

"Heterocicloamino" significa un anillo saturado en el que por lo menos un átomo del anillo es N, NH o N-alquilo y los demás átomos del anillo forman un grupo alquileno.

"Heterociclilo" significa un resto saturado monovalente, que contiene de uno a tres anillos y que incorpora

uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre). El anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido del modo definido en esta descripción. Los ejemplos de restos heterocíclico incluyen, pero no se limitan a: piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolilidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolilidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidrisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrisoquinolinilo y similares. Los heterociclilos preferidos incluyen al tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo.

"Opcionalmente sustituido", utilizado en asociación con "arilo", "fenilo", "heteroarilo" (incluidos el indolilo, por ejemplo el indol-1-ilo, indol-2-ilo e indol-3-ilo; el 2,3-dihidroindolilo, por ejemplo el 2,3-dihidroindol-1-ilo, 2,3-dihidroindol-2-ilo y 2,3-dihidroindol-3-ilo; el indazolilo, por ejemplo el indazol-1-ilo, indazol-2-ilo e indazol-3-ilo; el bencimidazolilo, por ejemplo el bencimidazol-1-ilo y bencimidazol-2-ilo; el benzofuranilo, por ejemplo el benzofuran-2-ilo y benzofuran-3-ilo; el benzotiofenilo, por ejemplo el benzotiofen-2-ilo y benzotiofen-3-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, tienilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo,

piridazinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo y quinolinilo) o "heterociclilo" significa un resto arilo, fenilo, heteroarilo o heterocíclico que está opcionalmente sustituido con independencia de una a cuatro veces por sustituyentes, con preferencia por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, heteroalquilo, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalquilalquilo, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$; $-(CH_2)_q-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$; $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$; y $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$; en los que q es el número 0 ó 1, r es un número de 0 a 2, R^f, R^g y R^h cada uno con independencia de los demás es hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi o alcoxi. Ciertos sustituyentes opcionales preferidos de "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterociclilo" incluyen al alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, ciano, amino y alquilsulfonilo. Los sustituyentes más preferidos son el metilo, el flúor, el cloro, el trifluormetilo, el metoxi, el amino y el metanosulfonilo.

"Grupo saliente" significa el grupo que tiene el significado asociado convencionalmente con este término en la química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo despla-

zable en condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a: halógeno, alcano- o arilenosulfoniloxi, por ejemplo metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, tiometilo, bencenosulfoniloxi, tosiloxi y tieniloxi, dihalofosfinoiloxi, benciloxi opcionalmente sustituido, isopropiloxi, aciloxi y similares.

"Modulador" significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a: agonista, antagonista y similares, ya definidos antes.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o circunstancia descritos a continuación pueden ocurrir, pero no de forma obligada y que la descripción incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y los casos en los que no.

"Enfermedad" y "estado patológico" significan cualquier enfermedad, condición, síntoma, trastorno o indicación.

"Disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" significa que el disolvente es inerte en las condiciones de la reacción que se describe en relación con el mismo, incluidos por ejemplo, el benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter de dietilo, acetato de etilo, acetona, metil-etil-cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, tert-butanol, dioxano, piridina y similares. A menos que se indique lo contrario, los disolventes que se utilizan en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para la fabricación de una composición farmacéutica, que es por lo general seguro, no tóxico y no molesto en sentido biológico ni en ningún otro sentido, incluyendo además que es aceptable para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico humano.

"Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, en el sentido recién definido y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales son:

las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o las formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, propiónico, salicílico, succínico, tartárico, p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares; o

las sales formadas cuando un protón ácido, presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, p.ej., un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen a

la dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables son el hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato sódico e hidróxido sódico.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas con el ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio.

Se da por supuesto que todas las referencias a las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de disolvente (solvatos) y las formas cristalinas (polimorfas) definidas en esta descripción, de la misma sal de adición de ácido.

"Grupo protector" significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional, de tal manera que puede llevarse a cabo una reacción química selectivamente en otro sitio no protegido, en el significado asociado convencionalmente con este término en la química sintética. Ciertos procesos de esta invención recurren a grupos protectores para bloquear átomos reactivos de nitrógeno y/o de oxígeno que están presentes en los reactivos. Por ejemplo, los términos "grupo protector de amino" y "grupo protector de nitrógeno" se utilizan indistintamente en esta descripción y denotan aquellos grupos orgánicos que protegen al átomo de nitrógeno de reacciones molestas durante los procedimientos de síntesis. Los ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se

limitan a: trifluoracetilo, acetamido, bencilo (Bn), bencil-oxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbo-nilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo (BOC) y similares. Los expertos en la materia sabrán elegir un grupo tal que sea fácil de eliminar posteriormente y que sea capaz de resistir las condiciones de las reacciones inmediatas.

"Solvatos" significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiomé-tricas del disolvente. Algunos compuestos tienen tendencia a ocluir una cantidad molar fija de moléculas de disolventes en su estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, si el disolvente es un alcohol, el solvato formado es un alcoho-lato. Los hidratos se forman por combinación de una o varias moléculas de agua con una de las sustancias que retienen el agua dentro de su estado molecular en forma de H_2O, tal combinación es capaz de formar uno o varios hidratos.

"Sujeto" significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro del grupo de los mamíferos, incluidos, pero sin limitarse a ellos, los humanos; los pri-mates no humanos, por ejemplo los chimpancés y otras especies de monos y simios; los animales de interés ganadero, por ejemplo vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; los anima-les domésticos, tales como conejos, perros y gatos; los ani-males de laboratorio, incluidos los roedores, por ejemplo las ratas, ratones y cobayas; y similares. Son ejemplos de no mamíferos las aves y similares. El término "sujeto" no indica una edad o un sexo determinados.

"Estados patológicos" asociados con la neurotransmisión de la serotonina y norepinefrina incluyen los trastornos depresivos y ansiolíticos, así como la esquizofrenia y otras sicosis, discinesias, adicción a las drogas, trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos por déficit de atención, tales como el ADHD, la conductiva obsesiva-compulsiva, los ataques de pánico, las fobias sociales, los trastornos de ingestión de comida, tales como la obesidad, anorexia, bulimia y comilonas ("binge-eating"), el estrés, la hiperglucemia, hiperlipidemia, la diabetes no dependiente de insulina, trastornos manifestados en ataques o convulsiones, por ejemplo la epilepsia y el tratamiento de estados patológicos asociados con la lesión neurológica resultante de una apoplejía, traumatismo craneal, isquemia cerebral, lesión craneal, hemorragias, trastornos y estados patológicos del tracto urinario. Los "estados patológicos" asociados con la neurotransmisión de serotonina, la norepinefrina y/o la dopamina incluyen además los estados inflamatorios de un sujeto. Los compuestos de la invención son útiles para tratar la artritis, incluidos, pero sin limitarse a ellos, la artritis reumatoide, la espondiloartropatías, la artritis gotosa, la osteoartritis, el lupus sistémico eritematoso y la artritis juvenil, la osteoartritis, la artritis gotosa y otras condiciones artríticas.

"Depresión" en el sentido de esta invención incluye, pero no se limita a: la depresión mayor, la depresión de larga duración, la distimia, los estados mentales de humor depresivo, caracterizados por sentimientos de tristeza,

desesperación, desánimo, "blues" (tristeza), melancolía, sentimientos de baja autoestima, traición y autorreproche, retraimiento de los contactos interpersonales y síntomas somáticos tales como los trastornos de comida y de sueño.

"Ansiedad" tal como se utiliza en esta descripción, incluye pero no se limita a estados emocionales molestos o indeseables, asociados a respuestas psicofisiológicas de anticipación de un peligro o un daño irreal, imaginario o exagerado y los fenómenos físicos concomitantes, p.ej. un aumento del número de pulsaciones cardíacas, alteración del ritmo respiratorio, sudoración, temblor, debilidad y fatiga, sensación de peligro inminente, impotencia, aprensión y tensión.

"Trastornos del tracto urinario" o "uropatía" que se utiliza indistintamente como "síntomas del tracto urinario" significa los cambios patológicos del tracto urinario. Los ejemplos de trastornos del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a: incontinencia por estrés, incontinencia por urgencia, hipertrofia benigna de la próstata (BPH), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, obstrucción de salida, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, prostatodinia, cistitis, hipersensibilidad idiopática de vejiga y similares.

Los "estados patológicos asociados con el tracto urinario" o "estados patológicos del tracto urinario" o "uropatía" que se utilizan indistintamente con los "síntomas del tracto urinario" significan las alteraciones patológicas del tracto urinario o la disfunción del músculo liso de la vejiga urinaria o su innervación que provoca trastornos

urinarios de almacenaje o vaciado. Los síntomas del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a: vejiga hiperactiva (también conocida como hiperactividad del detrusor), obstrucción de la salida, insuficiencia de la salida e hipersensibilidad pélvica.

"Vejiga hiperactiva" o "hiperactividad del detrusor" incluye, pero no se limita a: los cambios manifestados sintomáticamente como urgencia, frecuencia, alteración de capacidad de la vejiga, incontinencia, umbral de micción, contracciones de vejiga inestable, espasmos del esfínter, hiperreflexia del detrusor (vejiga neurogénica), inestabilidad del detrusor y similares.

"Obstrucción de la salida" incluye, pero no se limita a: hipertrofia benigna de próstata (BPH), enfermedad de estrictura uretral, tumores, chorro débil, dificultad en iniciar la micción, urgencia, dolor suprapúbico y similares.

"Insuficiencia de la salida" incluye, pero no se limita a: hipermovilidad uretral, deficiencia intrínseca del uréter, incontinencia mixta, incontinencia por estrés y similares.

"Hipersensibilidad pélvica" incluye, pero no se limita a: dolor pelviano, cistitis intersticial (célula), prostatodinia, prostatitis, vulvadinia, uretritis, orquidalgia, vejiga hiperactiva y similares.

"Dolor" significa la sensación más o menos localizada de incomodidad, embarazo o agonía, resultante de la estimulación de terminales nerviosos especializados. Existen muchos tipos de dolor, incluidos, pero sin limitarse a ellos: dolor por descarga eléctrica, dolores fantasma, dolores por

disparo, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor de complejo regional, neuralgia, neuropatía y similares (Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 28ª edición, W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA). El objetivo de tratamiento del dolor consiste en reducir la gravedad del dolor percibido por un sujeto sometido a tratamiento.

"Dolor neuropático" significa el dolor resultante de los trastornos funcionales y/o alteraciones patológicas así como de las lesiones no inflamatorias del sistema nervioso periférico. Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a: hiperalgesia térmica o mecánica, alodinia térmica o mecánica, dolor diabético, dolor constrictivo (de opresión) y similares.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para que tal tratamiento del estado patológico produzca efecto. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará en función del compuesto, el estado patológico a tratar, la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la vía y modo de administración, el criterio del facultativo médico o veterinario que atiende al paciente y otros factores.

Los términos "ya definido anteriormente" y "definido en esta descripción" cuando se refieren a una variable incorporan por referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferidas, más preferidas y especialmente preferidas, si las hubiera.

"Tratar" o "tratamiento" de un estado patológico incluye:

(i) prevenir el estado patológico, es decir, conseguir que no se desarrollen los síntomas clínicos del mismo en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a dicho estado patológico, pero que todavía no experimenta ni manifiesta los síntomas de tal estado.

(ii) inhibir el estado patológico, es decir, interrumpir el desarrollo del estado patológico o de sus síntomas clínicos, o

(iii) aliviar el estado patológico, es decir, conseguir la regresión temporal o permanente del estado patológico o de sus síntomas clínicos.

Los términos "tratar", "poner en contacto" y "reaccionar" referidos a una reacción química significan añadir o mezclar dos o más reactivos en condiciones apropiadas para obtener el producto indicado y/o deseado. Por tanto la reacción para obtener el producto indicado y/o deseado puede no ser el resultado directo de la combinación de dos reactivos, que se cargan inicialmente, es decir, puede haber uno o más compuestos intermedios, que, en último término, conducen a la formación del producto indicado y/o deseado.

En general, la nomenclatura que se utiliza en esta solicitud se basa en el programa AUTONOM™ v. 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para generar la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas que se presentan se preparan con el programa ISIS® versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparece en un átomo de

carbono, oxígeno o nitrógeno de las estructuras mencionadas indica la presencia de un átomo de hidrógeno.

Si en una estructura química está presente un átomo de carbono quiral, dentro de dicha estructura estarán comprendidos todos los estereoisómeros asociados con este carbono quiral.

Todas las patentes y publicaciones mencionadas en esta solicitud se incorporan a la misma en su totalidad como referencias.

Los compuestos de la invención son compuestos de la fórmula I, ya descrita antes.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es:

indolilo opcionalmente sustituido;

indazolilo opcionalmente sustituido;

2,3-dihidro-indolilo opcionalmente sustituido;

1,3-dihidro-indol-2-on-ilo opcionalmente sustituido;

benzotiofenilo opcionalmente sustituido;

quinolinilo opcionalmente sustituido;

1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo opcionalmente sustituido;

azaindolilo opcionalmente sustituido;

naftalenilo opcionalmente sustituido;

benzotiazolilo opcionalmente sustituido;

bencisotiazolilo opcionalmente sustituido;

tiofenilo opcionalmente sustituido; o

fenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es:

indolilo opcionalmente sustituido; o

indazolilo opcionalmente sustituido;

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es:

naftalenilo opcionalmente sustituido; o

fenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es indolilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es indazolilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es azaindolilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es benzotiofenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es bencimidazolilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es benzoxazolilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es benzotiazolilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es quinolinilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es isoquinolinilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es naftalenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es 2,3-dihidro-indolilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es azaindazolilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es piridinilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es tiofenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es pirrolilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es benzotiazolilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es bencisotiazolilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es fenilo sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es fenilo sustituido dos o tres veces.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo o indol-6-ilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es indol-2-ilo, indol-5-ilo o indol-6-ilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es indol-5-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es indazol-5-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es benzotiofen-5-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es benzotiofen-2-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es benzotiofen-3-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es benzotiofen-5-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es benzotiofen-6-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es tien-2-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es tien-3-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es benzotiazol-2-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es bencisotiazol-3-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es naftalen-2-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es quinolin-6-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es quinolin-2-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es isoquinolin-6-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es 2,3-dihidro-indol-5-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es 1,3-dihidro-indol-2-on-5-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es bencimidazol-5-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es benzoxazol-5-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es benzotiazol-5-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es quinolin-2-on-6-ilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido.

En las realizaciones de la fórmula I, en las que Ar es azaindolilo opcionalmente sustituido, dicho azaindolilo es con preferencia pirrolo[2,3-b]piridin-ilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, en las que Ar es azaindolilo opcionalmente sustituido, dicho azaindolilo es con preferencia pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo.

Cuando Ar es uno cualquiera de indolilo, indazolilo, azaindolilo, azaindazolilo, 2,3-dihidro-indolilo, 1,3-dihidro-indol-2-on-ilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, quinolin-2-on-ilo, isoquinolinilo, piridinilo, tiofenilo, pirrolilo, naftalenilo o fenilo, que está opcionalmente sustituido, dichos sustituyentes opcionales pueden contener uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre:

halógeno;

alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

halo-alcoxi C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

hidroxi;

hetero-alquilo C_{1-6};

ciano;

nitro;

amino;

N-(alquil C_{1-6})-amino;

N,N-di(alquil C_{1-6})-amino; y

$-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t-Q-(CH_2)_u-R^c$;

en el que: r, s, t y u con independencia entre sí son el número 0 ó 1;

Z es $-C(O)-$ o $-SO_2-$;

X e Y con independencia entre sí son -O-, $-NR^d-$ o un enlace;

R^c es:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

halo-alcoxi C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

hidroxi;

hetero-alquilo C_{1-6};

ciano;

amino;

(alquil C_{1-6})-amino; o

N,N-di(alquil C_{1-6})-amino; y

R^d es:

hidrógeno; o

alquilo C_{1-6}.

Cuando Ar es uno cualquiera de indolilo, indazolilo, azaindolilo, azaindazolilo, 2,3-dihidro-indolilo, 1,3-dihidro-indol-2-on-ilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, quinolin-2-onilo, isoquinolinilo, piridinilo, tiofenilo, pirrolilo, naftalenilo o fenilo que está opcionalmente sustituido, tales sustituyentes opcionales contienen uno, dos o tres grupos que se eligen con independencia entre sí entre:

halógeno;

alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

halo-alcoxi C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

hidroxi;

hetero-alquilo C_{1-6} elegido entre:

hidroxi-alquilo C_{1-6};

(alquil C_{1-6})-sulfonil-alquilo C_{1-6}; y

alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

ciano;

nitro;

amino;

N-(alquil C_{1-6})-amino;

N,N-di(alquil C_{1-6})-amino;

(alquil C_{1-6})-sulfonilo; y

$-C(O)R^c$, en el que R^c es:

alquilo C_{1-6};

amino;

(alquil C_{1-6})-amino; o

N,N-di(alquil C_{1-6})-amino.

Cuando Ar es uno cualquiera de indolilo, indazolilo, azaindolilo, azaindazolilo, 2,3-dihidro-indolilo, 1,3-dihidro-indol-2-on-ilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, quinolin-2-on-ilo, isoquinolinilo, piridinilo, tiofenilo, pirrolilo, naftalenilo o fenilo que está opcionalmente sustituido, dichos sustituyentes opcionales pueden contener uno o dos grupos que se eligen con independencia entre:

halógeno;

amino;

alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

hidroxi; y

ciano.

Con preferencia, cuando Ar es uno cualquiera de indolilo, indazolilo, azaindolilo, azaindazolilo, 2,3-dihidro-indolilo, 1,3-dihidro-indol-2-on-ilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, quinolin-2-on-ilo, isoquinolinilo, piridi-

nilo, tiofenilo, pirrolilo, naftalenilo o fenilo que está opcionalmente sustituido, dichos sustituyentes opcionales pueden contener uno o dos grupos que se eligen con independencia entre halógeno, amino, alquilo C_{1-6} y halo-alquilo C_{1-6}. En algunas realizaciones, Ar está sustituido una o dos veces por halógeno, con preferencia por flúor.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es fenilo sustituido una, dos o tres veces por grupos elegidos con independencia entre:

halógeno;

amino;

alquilo C_{1-6};

cicloalquilo C_{3-6};

(alquil C_{1-6})carbonilo;

alquilsulfonilo C_{1-6};

alquilsulfanilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

halo-alcoxi C_{1-6};

alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

hidroxi;

ciano;

fenilo opcionalmente sustituido;

fenoxi opcionalmente sustituido;

fenilsulfonilo; y

heteroarilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es fenilo sustituido dos o tres veces por grupos elegidos con independencia entre:

halógeno;

amino;

alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

hidroxi; y

ciano.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es fenilo sustituido dos o tres veces por halógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es fenilo sustituido en las posiciones 3 y 4 y opcionalmente sustituido en la posición 2 ó 5, por grupos elegidos con independencia entre:

halógeno;

amino;

alquilo C_{1-6};

cicloalquilo C_{3-6};

(alquil C_{1-6})carbonilo;

alquilsulfonilo C_{1-6};

alquilsulfanilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

halo-alcoxi C_{1-6};

alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

hidroxi;

ciano;

fenilo opcionalmente sustituido;

fenoxi opcionalmente sustituido; y

heteroarilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es fenilo sustituido en las posiciones 3 y 4 y opcionalmente sustituido en la posición 2 ó 5, por grupos elegidos con independencia entre:

halógeno;

amino;

alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

hidroxi; y

ciano.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es fenilo sustituido en las posiciones 3 y 4 y opcionalmente sustituido en la posición 2 ó 5, por halógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es fenilo sustituido en las posiciones 3 y 4 y opcionalmente sustituido en la posición 2 ó 5, con halógeno o amino.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es piridinilo sustituido una o dos veces por grupos elegidos con independencia entre:

halógeno;

amino;

alquilo C_{1-6};

cicloalquilo C_{3-6};

(alquil C_{1-6})carbonilo;

alquilsulfonilo C_{1-6};

alquilsulfanilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

halo-alcoxi C_{1-6};

alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

hidroxi;

ciano;

fenilo opcionalmente sustituido;

fenoxi opcionalmente sustituido; y

heteroarilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es piridinilo sustituido una o dos veces por grupos elegidos con independencia entre:

halógeno;

amino;

alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

hidroxi; y

ciano.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es tiofenilo sustituido una, dos o tres veces por grupos elegidos con independencia entre:

halógeno;

amino;

alquilo C_{1-6};

cicloalquilo C_{3-6};

(alquil C_{1-6})carbonilo;

alquilsulfonilo C_{1-6};

alquilsulfanilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

halo-alcoxi C_{1-6};

alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

hidroxi;

ciano;

fenilo opcionalmente sustituido;

fenoxi opcionalmente sustituido; y

heteroarilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es tiofenilo sustituido una o dos veces por grupos elegidos con independencia entre:

halógeno;

amino;

alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

hidroxi; y

ciano.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es tiofenilo sustituido una o dos veces por halógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es tiofen-2-ilo sustituido en las posiciones 4 y 5 y sustituido

opcionalmente en la posición 3 por grupos elegidos con independencia entre:

halógeno;

amino;

alquilo C_{1-6};

cicloalquilo C_{3-6};

(alquil C_{1-6})carbonilo;

alquilsulfonilo C_{1-6};

alquilsulfanilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

halo-alcoxi C_{1-6};

alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

hidroxi;

ciano;

fenilo opcionalmente sustituido;

fenoxi opcionalmente sustituido; y

heteroarilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es tiofen-2-ilo sustituido en las posiciones 4 y 5 y sustituido opcionalmente en la posición 3 por grupos elegidos con independencia entre:

halógeno;

amino;

alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

hidroxi; y

ciano.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es tiofen-2-ilo sustituido en las posiciones 4 y 5 y sustituido opcionalmente en la posición 3 por halógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es tiofen-2-ilo sustituido en las posiciones 4 y 5 y sustituido opcionalmente en la posición 3 por halógeno o amino.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es pirrolilo sustituido una, dos o tres veces por grupos elegidos con independencia entre:

halógeno;

amino;

alquilo C_{1-6};

cicloalquilo C_{3-6};

(alquil C_{1-6})carbonilo;

alquilsulfonilo C_{1-6};

alquilsulfanilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

halo-alcoxi C_{1-6};

alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

hidroxi;

ciano;

fenilo opcionalmente sustituido;

fenoxi opcionalmente sustituido; y

heteroarilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es pirrolilo sustituido una o dos veces por grupos elegidos con independencia entre:

halógeno;

amino;

alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

hidroxi; y

ciano.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es pirrolilo sustituido una o dos veces por halógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es pirrol-2-ilo sustituido en las posiciones 4 y 5 y sustituido opcionalmente en la posición 3 por grupos elegidos con independencia entre:

halógeno;

amino;

alquilo C_{1-6};

cicloalquilo C_{3-6};

(alquil C_{1-6})carbonilo;

alquilsulfonilo C_{1-6};

alquilsulfanilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

halo-alcoxi C_{1-6};

alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

hidroxi;

ciano;

fenilo opcionalmente sustituido;

fenoxi opcionalmente sustituido; y

heteroarilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es pirrol-2-ilo sustituido en las posiciones 4 y 5 y sustituido opcionalmente en la posición 3 por grupos elegidos con independencia entre:

halógeno;

amino;

alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

hidroxi; y

ciano.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es pirrol-2-ilo sustituido en las posiciones 4 y 5 y sustituido opcionalmente en la posición 3 por halógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es pirrol-2-ilo sustituido en las posiciones 4 y 5 y sustituido opcionalmente en la posición 3 por halógeno o amino.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es piridinilo sustituido una o dos veces por halógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es: 3,4-dicloro-fenilo; 4-metoxi-fenilo; 4-metil-fenilo; 4-fluor-fenilo; 3-cloro-fenilo; 4-cloro-fenilo; 4-yodo-fenilo; 4-ciano-fenilo; 4-isopropil-fenilo; 4-fenil-fenilo (bifenil-4-ilo); 4-(pirazol-3-il-fenilo; 4-cloro-3-metoxi-fenilo; 4-

cloro-3-etil-fenilo; 4-cloro-3-ciano-fenilo; 4-cloro-3-fenil-fenilo (6-cloro-bifenil-3-ilo); 3-cloro-4-metoxi-fenilo; 3-cloro-4-metoximetil-fenilo; 3-cloro-4-hidroxi-fenilo; 3-cloro-4-metilsulfanil-fenilo; 3-cloro-4-metilsulfonil-fenilo; 4-acetil-3-cloro-fenilo; 4-cloro-3-fluor-fenilo; 4-cloro-3-ciclopropil-fenilo; 4-cloro-3-acetil-fenilo; 4-cloro-3-ciano-fenilo; 3-cloro-4-fluor-fenilo; 3-cloro-5-fluor-fenilo; 2,3-dicloro-fenilo; 3,5-dicloro-fenilo; 3,4-difluor-fenilo; 3,4-dibromo-fenilo; 3,4-di-ciano-fenilo; 3-cloro-4-metil-fenilo; 3-bromo-4-cloro-fenilo; 4-cloro-3-metil-fenilo; 4-cloro-3-trifluormetil-fenilo; 4-trifluormetil-fenilo; 4-trifluormetoxi-fenilo; 3,4,5-trifluor-fenilo; 3,4,5-tricloro-fenilo; 3,4-dicloro-5-fluor-fenilo; 3,4-dicloro-5-metil-fenilo; 4,5-dicloro-2-fluor-fenilo; 4-bromo-3-cloro-fenilo; 4-cloro-3-isopropoxi-fenilo; 3-(4-fluor-fenoxi)-fenilo; 4-amino-3-cloro-fenilo; 4-amino-3-fluor-fenilo; 4-bromo-3-metil-fenilo; 4-amino-3-cloro-5-fluor-fenilo; 2-amino-3,4-dicloro-fenilo; 4-bromo-3-cloro-5-fluor-fenilo; 3-cloro-5-fluor-4-hidroxi-fenilo; 4-cloro-3-fenoxi-fenilo; o 3-cloro-4-fenoxi-fenilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es: 3,4-dicloro-fenilo; 4-cloro-3-fluor-fenilo; 3-cloro-4-fluor-fenilo; 3,4-difluor-fenilo; 3,4-dibromo-fenilo; 3-bromo-4-cloro-fenilo; 3,4,5-trifluor-fenilo; 3,4,5-tricloro-fenilo; 3,4-dicloro-5-fluor-fenilo; 4,5-dicloro-2-fluor-fenilo; 4-bromo-3-cloro-fenilo; 4-cloro-3-isopropoxi-fenilo; 4-amino-3-cloro-fenilo; 4-amino-3-fluor-fenilo; 4-amino-3-cloro-5-fluor-fenilo; 2-amino-3,4-dicloro-fenilo; o 4-bromo-3-cloro-5-fluor-fenilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es: 3,4-dicloro-fenilo; 3,4-dicloro-5-fluor-fenilo; 4-amino-3-cloro-fenilo; o 4-amino-3-cloro-5-fluor-fenilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es 3,4-dicloro-fenilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es 3,4-dicloro-5-fluor-fenilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es 4-amino-3-cloro-fenilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es 4-amino-3-cloro-5-fluor-fenilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es: indol-5-ilo; 1-metil-indol-5-ilo; 7-fluor-indol-5-ilo; 2-metil-indol-5-ilo; indol-4-ilo; 7-cloro-indol-5-ilo; indol-3-ilo; 7-trifluormetil-indol-5-ilo; 6-fluor-indol-5-ilo; 6,7-difluor-indol-5-ilo; indol-2-ilo; 5-fluor-indol-2-ilo; 1-fenilsulfonil-indol-2-ilo; 1-metil-indol-2-ilo; 6-fluor-indol-2-ilo; 7-fluor-indol-2-ilo; o 4-fluor-indol-2-ilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es: benzotiofen-5-ilo; benzotiofen-2-ilo; benzotiofen-3-ilo; 5-fluor-benzotiofen-2-ilo; 6-fluor-benzotiofen-2-ilo; 5-cloro-benzotiofen-2-ilo; 7-fluor-benzotiofen-2-ilo; o 4-fluor-benzotiofen-2-ilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, Ar es: 4,5-dicloro-tiofen-2-ilo; 4-cloro-tiofen-2-ilo; 3-cloro-tiofen-2-ilo; o 4-cloro-5-metil-tiofen-2-ilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, R^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, R^2 es alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, R^2 es metilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, en las que Ar es fenilo opcionalmente sustituido, Ar es con preferencia fenilo sustituido una, dos o tres veces, y con mayor preferencia dos o tres veces, por uno cualquiera de halógeno, alquilo C_{1-6}, halo-alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi o ciano.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, m es 1, n es 1, Ar es indol-5-ilo opcionalmente sustituido, R^1 es bencilo opcionalmente sustituido y R^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, m es 1, n es 1, Ar es indol-5-ilo opcionalmente sustituido, R^1 es alquilo C_{3-6} y R^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, m es 1, n es 2, Ar es indol-5-ilo opcionalmente sustituido, R^1 es bencilo opcionalmente sustituido y R^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, m es 1, n es 2, Ar es indol-5-ilo opcionalmente sustituido, R^1 es alquilo C_{3-6} y R^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, m es 2, n es 1, Ar es indol-5-ilo opcionalmente sustituido, R^1 es bencilo opcionalmente sustituido y R^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, m es 2, n es 1, Ar es indol-5-ilo opcionalmente sustituido, R^1 es alquilo C_{3-6} y R^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, m es 1, n es 1, Ar es indazol-5-ilo opcionalmente sustituido, R^1 es bencilo opcionalmente sustituido y R^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, m es 1, n es 1, Ar es indazol-5-ilo opcionalmente sustituido, R^1 es alquilo C_{3-6} y R^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, m es 1, n es 2, Ar es indazol-5-ilo opcionalmente sustituido, R^1 es bencilo opcionalmente sustituido y R^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, m es 1, n es 2, Ar es indazol-5-ilo opcionalmente sustituido, R^1 es alquilo C_{3-6} y R^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, m es 2, n es 1, Ar es indazol-5-ilo opcionalmente sustituido, R^1 es bencilo opcionalmente sustituido y R^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, m es 2, n es 1, Ar es indazol-5-ilo opcionalmente sustituido, R^1 es alquilo C_{3-6} y R^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, m es 1, n es 1, Ar es fenilo opcionalmente sustituido, R^1 es bencilo opcionalmente sustituido y R^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, m es 1, n es 1, Ar es fenilo opcionalmente sustituido, R^1 es alquilo C_{3-6} y R^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, m es 1, n es 2, Ar es indazol-5-ilo opcionalmente sustituido, R^1 es bencilo opcionalmente sustituido y R^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, m es 1, n es 2, Ar es fenilo opcionalmente sustituido, R^1 es alquilo C_{3-6} y R^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, m es 2, n es 1, Ar es fenilo opcionalmente sustituido, R^1 es bencilo opcionalmente sustituido y R^2 es hidrógeno.

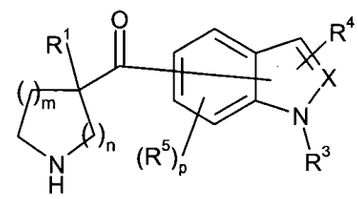
En ciertas realizaciones de la fórmula I, m es 2, n es 1, Ar es fenilo opcionalmente sustituido, R^1 es alquilo C_{3-6} y R^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, R^a y R^b son hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es alcoxi C_{1-6}, halógeno, oxo o hidroxi.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, R^a y R^b forman, juntos, un alquileno C_{1-2}.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, los compuestos de interés pueden ser de la fórmula II:



II;

en la que:

p es un número de 0 a 3;

X es N o CR^e;

R^3 es:

hidrógeno; o

alquilo C_{1-6};

R^4, R^5 y R^e con independencia entre sí son:

hidrógeno;

halógeno;

alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

halo-alcoxi C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

hidroxi;

hetero-alquilo C_{1-6};

ciano;

nitro;

amino;

N-(alquil C_{1-6})-amino;

N,N-di(alquil C_{1-6})-amino; o

$-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t-Q-(CH_2)_u-R^c$; en el que:

r, s, t y u con independencia entre sí son el número 0 ó 1;

Z es $-C(O)-$ o $-SO_2-$;

X e Y con independencia entre sí son $-O-$, $-NR^d-$ o un enlace;

R^c es:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

halo-alcoxi C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

hidroxi;

hetero-alquilo C_{1-6};

ciano;

amino;

(alquil C_{1-6})-amino; o

N,N-di(alquil C_{1-6})-amino; y

R^d es:

hidrógeno; o

alquilo C_{1-6}; y

m, n y R^1 tienen los significados definidos en la fórmula I.

En ciertas realizaciones de la fórmula II, X es N.

En ciertas realizaciones de la fórmula II, X es CR^e.

En ciertas realizaciones de la fórmula II, X es CH.

En ciertas realizaciones de la fórmula II, R^3 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula II, R^3 es alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de la fórmula II, R^3 es metilo.

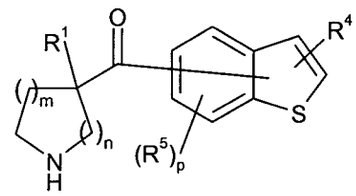
En ciertas realizaciones de la fórmula II, m es 1, n es 1, X es CH, R^1 es bencilo opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula II, m es 1, n es 1, X es N, R^1 es alquilo C_{3-6} y R^3 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula II, m es 1, n es 1, X es CH, R^1 es bencilo opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula II, m es 1, n es 1, X es N, R^1 es alquilo C_{3-6} y R^3 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, los compuestos de interés pueden ser de la fórmula III:



III;

en la que m, n, p, R^1, R^4 y R^5 tienen los significados definidos en la fórmula I.

En ciertas realizaciones de la fórmula II o III, p es el número 0, 1 ó 2.

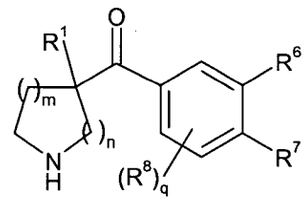
En ciertas realizaciones de la fórmula II o III, p es el número 0, 1 ó 2 y R^6 es halógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula II o III, p es el número 0, 1 ó 2 y R^6 es flúor.

En ciertas realizaciones de la fórmula II o III, p es 1 y R^6 es flúor.

En ciertas realizaciones de la fórmula II o III, p es 0.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, los compuestos de interés pueden ser de la fórmula IV:



IV;

en la que:

q es el número 0 ó 1;

R^6, R^7 y R^8 con independencia entre sí son:

halógeno;

amino;

alquilo C_{1-6};

cicloalquilo C_{3-6};

(alquil C_{1-6})carbonilo;

alquilsulfonilo C_{1-6};

alquilsulfanilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

halo-alcoxi C_{1-6};

alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

hidroxi;

ciano;

fenilo opcionalmente sustituido;

fenoxi opcionalmente sustituido; o

heteroarilo opcionalmente sustituido;

o R^6 y R^7 forman, juntos, alquileno C_{1-2} o alquileno C_{1-2}-dioxi;

o R^7 y R^8 forman, juntos, alquileno C_{1-2} o alquileno C_{1-2}-dioxi;

y en la que m, n y R^1 tienen los significados definidos en la fórmula I.

En ciertas realizaciones de la fórmula IV, R^6, R^7 y R^8 con independencia entre sí son: halógeno; amino; alquilo C_{1-6}; (alquil C_{1-6})carbonilo; halo-alquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6}; halo-alcoxi C_{1-6}; hidroxi; o ciano.

En ciertas realizaciones de la fórmula IV, uno de R^6, R^7 y R^8 es amino y los demás son halógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula IV, q es 1, uno de R^6, R^7 y R^8 es amino y los demás son halógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula IV, q es 1 y R^6, R^7 y R^8 son halógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula IV, q es 0, uno de R^6 y R^7 es amino y el otro es halógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula IV, q es 0 y R^6 y R^7 son halógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula IV, uno de R^6, R^7 y R^8 es flúor y los demás son cloro.

En ciertas realizaciones de la fórmula IV, q es 1, uno de R^6, R^7 y R^8 es amino y los demás son cloro o flúor.

En ciertas realizaciones de la fórmula IV, q es 0.

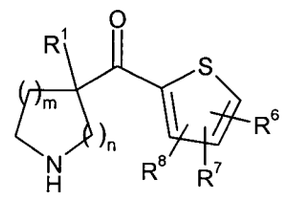
En ciertas realizaciones de la fórmula IV, q es 1.

En ciertas realizaciones de la fórmula IV, R^6, R^7 y R^8 son halógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula IV, q es 1, R^7 es amino y R^6 y R^8 son con independencia flúor o cloro.

En ciertas realizaciones de la fórmula IV, q es 0, R^7 es amino y R^6 es flúor o cloro.

En ciertas realizaciones de la fórmula I, los compuestos de interés pueden ser de la fórmula V:



V;

en la que:

R^6, R^7 y R^8 con independencia entre sí son:

hidrógeno;

halógeno;

amino;

alquilo C_{1-6};

cicloalquilo C_{3-6};

(alquil C_{1-6})carbonilo;

alquilsulfonilo C_{1-6};

alquilsulfanilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

halo-alcoxi C_{1-6};

alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

hidroxi;

ciano;

fenilo opcionalmente sustituido;

fenoxi opcionalmente sustituido; o

heteroarilo opcionalmente sustituido;

o R^7 y R^8 forman, juntos, alquileno C_{1-2} o alquileno C_{1-2}-dioxi;

y en la que m, n y R^1 tienen los significados definidos en la fórmula I.

En ciertas realizaciones de la fórmula V, R^8 es hidrógeno, y R^6 y R^7 con independencia entre sí son: halógeno; amino; alquilo C_{1-6}; (alquil C_{1-6})carbonilo; halo-alquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6}; halo-alcoxi C_{1-6}; hidroxi; o ciano.

En ciertas realizaciones de la fórmula V, R^8 es hidrógeno y R^6 y R^7 son halógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula V, R^8 es hidrógeno y R^6 y R^7 son cloro o flúor.

En ciertas realizaciones de la fórmula V, R^8 es hidrógeno y R^6 y R^7 son cloro.

En ciertas realizaciones de la fórmula V, R^8 es hidrógeno, uno de R^6 y R^7 es amino y el otro es halógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula V, R^6 es halógeno y R^7 y R^8 son hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula V, uno de R^6, R^7 y R^8 es amino y los demás son halógeno.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, m es 0.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, m es 1.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, m es 2.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, m es 3.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, n es 0.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, n es 1.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, n es 2.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, m es 1 y n es 1.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, m es 2 y n es 1.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, m es 2 y n es 0.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, m es 3 y n es 0.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, m es 1 y n es 0.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, m es 1 y n es 2.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, m es 0 y n es 1.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es:

alquilo C_{1-6};

alquenilo C_{1-6};

alquinilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

(cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6};

hetero-alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

arilo opcionalmente sustituido;

aril-alquilo C_{1-3}, en el que la porción arilo está opcionalmente sustituida;

heteroaril-alquilo C_{1-3}, en la que la porción hetero-arilo está opcionalmente sustituida;

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es:

alquilo C_{1-6};

alquenilo C_{1-6}; o

aril-alquilo C_{1-3}, en la que la porción arilo está opcionalmente sustituida.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es:

alquilo C_{3-6};

haloalquilo C_{3-6};

(cicloalquilo C_{3-6})-alquilo C_{1-3};

(alcoxi C_{1-2})-alquilo C_{1-3};

(alquil C_{1-2})-(cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3};

bencilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es: n-propilo; isopropilo; tert-butilo; n-butilo; isobutilo; n-pentilo; isopentilo; 2,2-dimetil-propilo; 3,3-dimetil-butilo; ciclopentilo; ciclopropil-metilo; ciclobutil-metilo; ciclopentil-metilo; ciclohexil-metilo; ciclopropil-etilo; ciclohexil-etilo; 2-(1-metil-ciclopropil)-etilo; 3-(1-metil-ciclopropilmetilo; 3,3,3-trifluor-propilo; 4,4,4-trifluor-butilo; 3,3-difluor-alilo; bencilo; 3-fluor-bencilo; 4-fluor-bencilo; 3-metoxi-bencilo; 4-metoxi-bencilo; 3,4-dicloro-bencilo; 3,4-difluor-bencilo; pirazin-2-il-metilo; tiazol-4-il-metilo; pirazol-1-il-metilo; metoxi-metilo; etoxi-metilo; isopropoxi-metilo; 2-metoxi-etilo; 2-etoxi-etilo; 3-metoxi-3-metil-butilo; 3-etanosulfonil-metilo; o tetrahidropiran-4-ilmetilo.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es: n-propilo; isopropilo; tert-butilo; n-butilo; isobutilo; n-pentilo; isopentilo; 2,2-dimetil-propilo; 3,3-dimetil-butilo; ciclopentilo; ciclopro-

pil-metilo; ciclobutil-metilo; ciclopentil-metilo; ciclohexil-metilo; ciclopropil-etilo; ciclohexil-etilo; 2-(1-metil-ciclopropil)-etilo; 3-(1-metil-ciclopropilmetilo; 3,3,3-trifluor-propilo; o 4,4,4-trifluor-butilo.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es: n-propilo; isopropilo; tert-butilo; n-butilo; isobutilo; isopentilo; 2,2-dimetil-propilo; 3,3-dimetil-butilo; ciclopentilo; ciclopropil-metilo; ciclobutil-metilo; ciclopentil-metilo; ciclohexil-metilo; ciclopropil-etilo; ciclohexil-etilo; 2-(1-metil-ciclopropil)-etilo; o 3-(1-metil-ciclopropilmetilo.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, en las que R^1 es heteroaril-alquilo C_{1-3}, heteroariloxi, heteroaril-alcoxi C_{1-6}, la porción heteroarilo puede ser piridinilo, pirazinilo, tiazolilo o pirazolilo.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es: alquilo C_{1-6}; aril-alquilo C_{1-6}; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6}; hetero-alquilo C_{1-6}; halo-alquilo C_{1-6}; o (alquil C_{1-6})-(cicloalquil C_{1-3})-alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es: alquilo C_{1-6}; aril-alquilo C_{1-6}; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6}; o (alquil C_{1-6})-(cicloalquilo C_{1-3})-alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es alquilo C_{3-6}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es alquenilo C_{3-6}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es alquinilo C_{3-6}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es alcoxi C_{2-6}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es cicloalquilo C_{3-7}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es (alquil C_{1-6})-(cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es hetero-alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es heterociclil-alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es heterociclil-alquilo C_{1-6} elegido entre tetrahidropiranilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo y piperidinilmetilo.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es tetrahidropiranilmetilo.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es hetero-alquilo C_{1-6} elegido entre:

hidroxi-alquilo C_{1-6};

(alquil C_{1-6})-sulfonil-alquilo C_{1-6};

(alquil C_{1-6})-sulfanil-alquilo C_{1-6}; y

alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es hidroxi-alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es (alquil C_{1-6})-sulfonil-alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es (alquil C_{1-6})-sulfanil-alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es halo-alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es arilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es aril-alquilo C_{1-3} en el que la porción arilo está opcionalmente sustituida.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es heteroaril-alquilo C_{1-3} en el que la porción heteroarilo está opcionalmente sustituida.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es heteroaril-alquilo C_{1-3}

elegido entre piridinil-alquilo C_{1-3}, pirazinil-alquilo C_{1-3}, tiazolil-alquilo C_{1-3} y pirazolil-alquilo C_{1-3}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo o isopentilo.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es n-propilo.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es isopropilo.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es n-butilo.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es isobutilo.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es tert-butilo.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es n-pentilo.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es isopentilo.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es 2,2-dimetil-propilo.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es 3,3-dimetil-butilo.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es ciclopropil-metilo.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es 2-(1-metil-ciclopropil)-etilo.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es 3-(1-metil-ciclopropil-metilo.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es:

bencilo opcionalmente sustituido;

tiazolilmetilo;

pirazinilmetilo;

fenilo opcionalmente sustituido; o

alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es:

bencilo opcionalmente sustituido;

fenilo opcionalmente sustituido; o

alquilo C_{3-6}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es bencilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es alquilo C_{3-6}.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es feniletilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V, R^1 es heteroaril-alquilo C_{1-6}

opcionalmente sustituido, elegido entre tiazolilmetilo y pirazolilmetilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula II, R^4, R^5 y R^c se eligen con preferencia y con independencia entre sí entre:

halógeno;

alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

halo-alcoxi C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

hidroxi;

hetero-alquilo C_{1-6} elegido entre:

hidroxi-alquilo C_{1-6};

(alquil C_{1-6})-sulfonil-alquilo C_{1-6}; y

alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

ciano;

nitro;

amino;

N-(alquil C_{1-6})-amino;

N,N-di(alquil C_{1-6})-amino;

(alquil C_{1-6})-sulfonilo; y

$-C(O)R^c$ en el que R^c es:

alquilo C_{1-6};

amino;

(alquil C_{1-6})-amino; o

N,N-di(alquil C_{1-6})-amino.

En ciertas realizaciones de una cualquiera de la fórmula II, R^4, R^5 y R^c se eligen con mayor preferencia y con independencia entre sí entre:

halógeno;

alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

hidroxi; y

ciano.

En las realizaciones de las fórmulas I, II, III, IV o V, en las que R^1 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido (incluido el bencilo opcionalmente sustituido) o heteroaril-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, dichos sustituyentes opcionales puede contener uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre:

halógeno;

alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

halo-alcoxi C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

hidroxi;

hetero-alquilo C_{1-6};

ciano;

nitro;

amino;

N-(alquil C_{1-6})-amino;

N,N-di(alquil C_{1-6})-amino; y

$-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s-Z-(CH_2)_t-Q-(CH_2)_u-R^c$; en el que:

r, s, t y u con independencia entre sí son el número 0 ó 1;

Z es -C(O)- o $-SO_2-$;

X e Y con independencia entre sí son -O-, $-NR^d-$ o un enlace;

R^c es:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

halo-alcoxi C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

hidroxi;

hetero-alquilo C_{1-6};

ciano;

amino;

(alquil C_{1-6})-amino; o

N,N-di(alquil C_{1-6})-amino; y

R^d es:

hidrógeno; o

alquilo C_{1-6}.

En las realizaciones de las fórmulas I, II, III, IV o V, en las que R^1 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido (incluido el bencilo opcionalmente sustituido) o heteroaril-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, tales sustituyentes opcionales contienen con mayor preferencia uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre:

halógeno;

alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

halo-alcoxi C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

hidroxi;

hetero-alquilo C_{1-6} elegido entre:

hidroxi-alquilo C_{1-6};

(alquil C_{1-6})-sulfonil-alquilo C_{1-6}; y

alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6};

ciano;

nitro;

amino;

N-(alquil C_{1-6})-amino;

N,N-di(alquil C_{1-6})-amino;

(alquil C_{1-6})-sulfonilo; o

$-C(O)R^c$, en el que R^c es:

alquilo C_{1-6};

amino;

(alquil C_{1-6})-amino; o

N,N-di(alquil C_{1-6})-amino.

En las realizaciones de las fórmulas I, II, III, IV o V, en las que R^1 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido (incluido el bencilo opcionalmente sustituido) o heteroaril-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, tales sustituyentes opcionales contienen con mayor preferencia uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre:

halógeno;

alquilo C_{1-6};

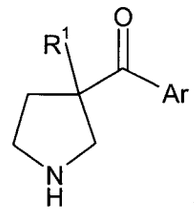
halo-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

hidroxi; y

ciano.

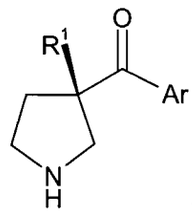
En ciertas realizaciones de la fórmula I, los compuestos de interés pueden ser más en concreto de la fórmula VI:



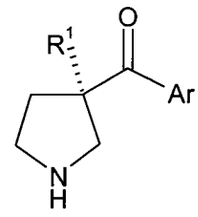
VI;

en la que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la fórmula I.

En ciertas realizaciones de la fórmula VI, los compuestos de interés pueden ser más en concreto de la fórmula VIa o fórmula VIb:



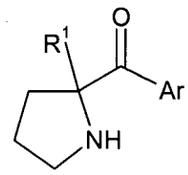
VIa;



VIb;

en las que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la fórmula I.

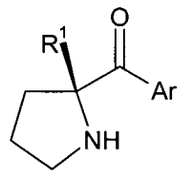
En ciertas realizaciones de la fórmula I, los compuestos de interés pueden ser más en concreto de la fórmula VII:



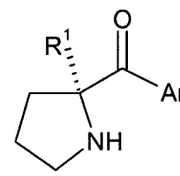
VII;

en la que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la fórmula I.

En ciertas realizaciones de la fórmula VII, los compuestos de interés pueden ser más en concreto de la fórmula VIIa o fórmula VIIb:



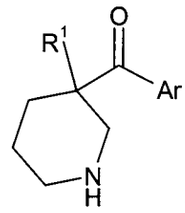
VIIa;



VIIb;

en las que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la fórmula I.

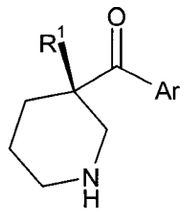
En ciertas realizaciones de la fórmula I, los compuestos de interés pueden ser más en concreto de la fórmula VIII:



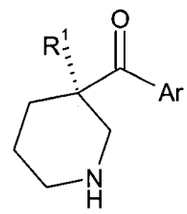
VIII;

en la que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la fórmula I.

En ciertas realizaciones de la fórmula VIII, los compuestos de interés pueden ser más en concreto de la fórmula VIIIa o fórmula VIIIb:



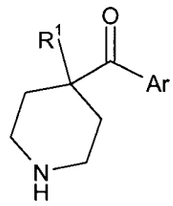
VIIIa;



VIIIb;

en las que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la fórmula I.

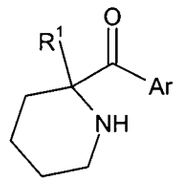
En ciertas realizaciones de la fórmula I, los compuestos de interés pueden ser más en concreto de la fórmula IX:



IX;

en la que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la fórmula I.

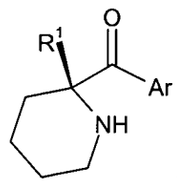
En ciertas realizaciones de la fórmula I, los compuestos de interés pueden ser más en concreto de la fórmula X:



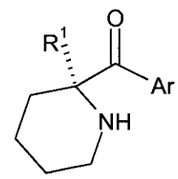
X;

en la que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la fórmula I.

En ciertas realizaciones de la fórmula X, los compuestos de interés pueden ser más en concreto de la fórmula Xa o fórmula Xb:



Xa;

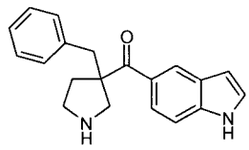
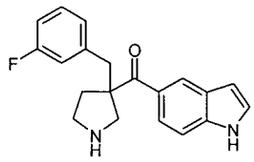
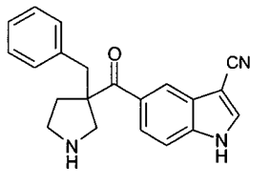
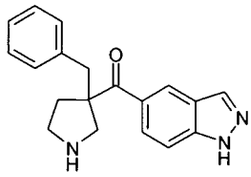


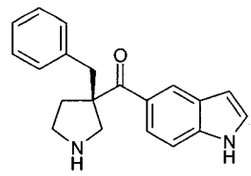
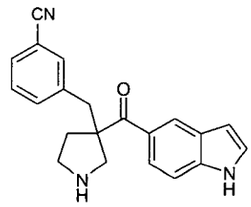
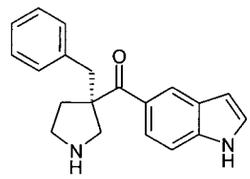
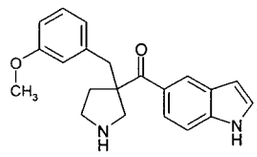
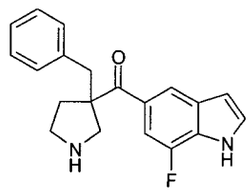
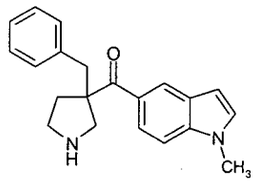
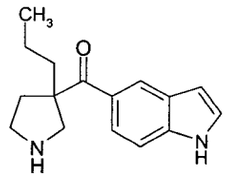
Xb;

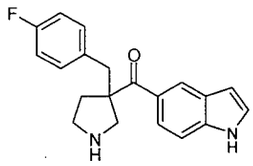
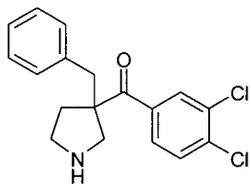
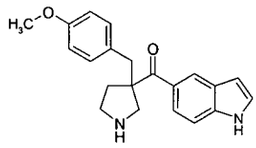
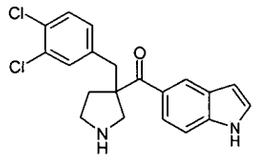
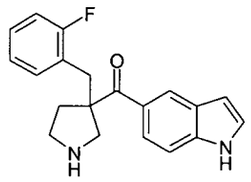
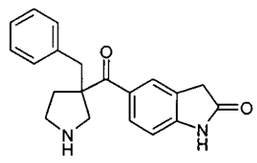
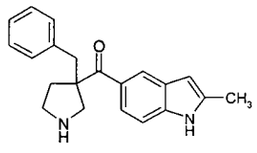
en las que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la fórmula I.

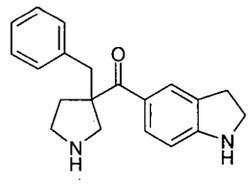
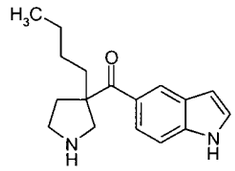
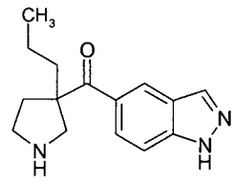
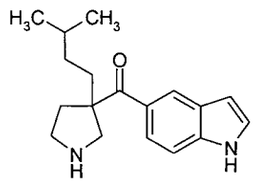
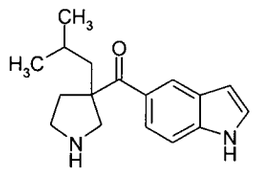
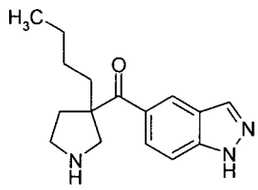
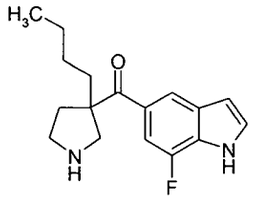
Los compuestos representativos con arreglo a los métodos de la invención se recogen en la tabla 1. Los puntos de fusión (°C) de la tabla 1 son los de las sales clorhidrato, a menos que se indique otra cosa.

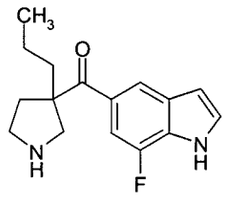
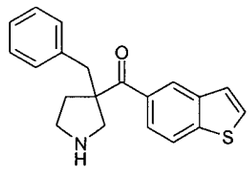
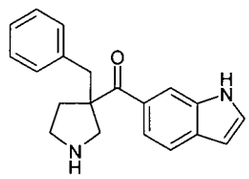
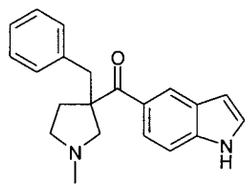
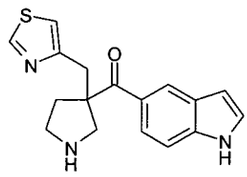
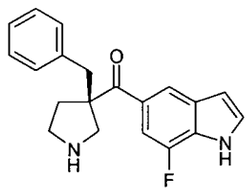
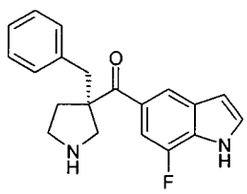
Tabla 1

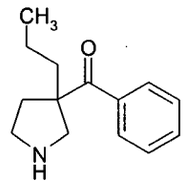
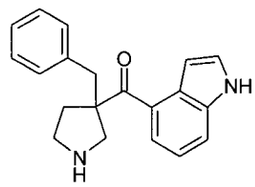
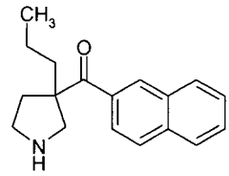
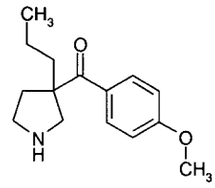
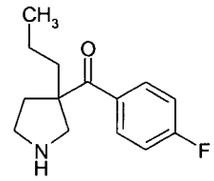
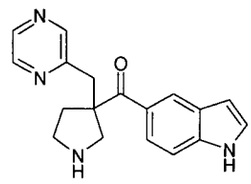
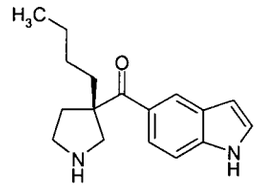
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
1		(3-bencil-pirrolidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona	305	8,17	7,73	8,06
2		[3-(3-fluor-bencil)-pirrolidin-3-il]-(1H-indol-5-il)-metanona	323	7,9	7,68	8,31
3		5-(3-bencil-pirrolidina-3-carbonil)-1H-indol-3-carbonitrilo	330	9,25	6,65	6,33
4		(3-bencil-pirrolidin-3-il)-(1H-indazol-5-il)-metanona	306	8,03	6,92	6,91

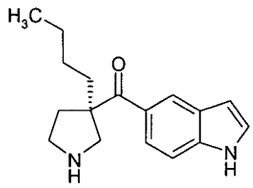
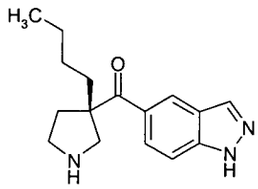
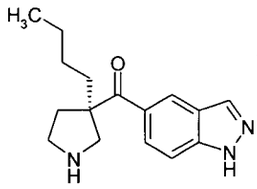
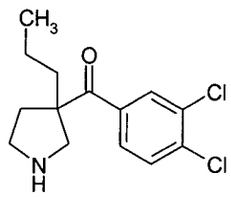
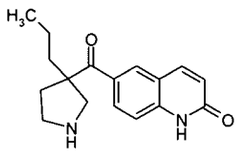
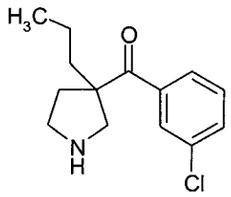
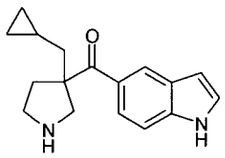
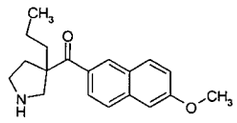
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
5		(S)-3-bencil-pirrolidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona	305	8,3	7,88	8,31
6		3-[3-(1H-indol-5-carbonil)-pirrolidin-3-ilmetil]-benzo-nitrilo	330	8,1	7,15	7,86
7		((R)-3-bencil-pirrolidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-meta-nona	305	6,96	7,32	6,94
8		(1H-indol-5-il)-[3-(3-metoxi-bencil)-pirrolidin-3-il]-metanona	335	8,07	7,38	8,16
9		(3-bencil-pirrolidin-3-il)-(7-fluor-1H-indol-5-il)-meta-nona	323	8,21	7,96	7,94
10		(3-bencil-pirrolidin-3-il)-(1-metil-1H-indol-5-il)-meta-nona	319	8,67	7,39	7,36
11		(1H-indol-5-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	257	8,55	8	7,63

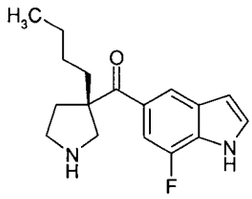
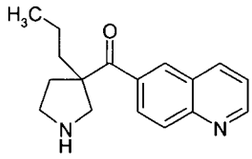
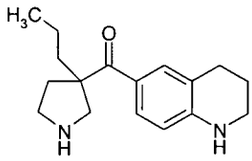
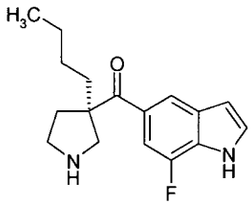
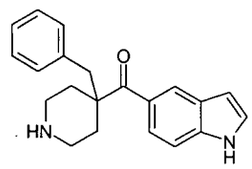
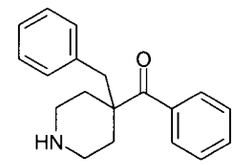
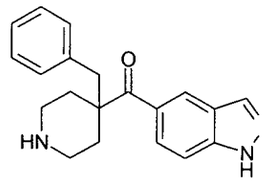
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
12		[3-(4-fluor-bencil)-pirrolidin-3-il]-(1H-indol-5-il)-metanona	323	7,77	7,42	7,88
13		(3-bencil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona	334	8,42	8,04	7,69
14		(1H-indol-5-il)-[3-(4-metoxi-bencil)-pirrolidin-3-il]-metanona	335	7,92	7,22	8,32
15		[3-(3,4-dicloro-bencil)-pirrolidin-3-il]-(1H-indol-5-il)-metanona	373	7,7	7,57	7,51
16		[3-(2-fluor-bencil)-pirrolidin-3-il]-(1H-indol-5-il)-metanona	323	7,88	7,7	8,32
17		5-(3-bencil-pirrolidina-3-carbonil)-1,3-dihidro-indol-2-ona	321	7,83	6,12	5,82
18		(3-bencil-pirrolidin-3-il)-(2-metil-1H-indol-5-il)-metanona	319	9,17	6,52	6,73

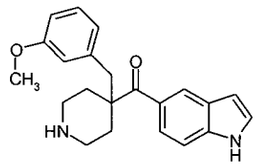
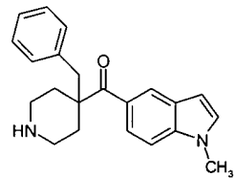
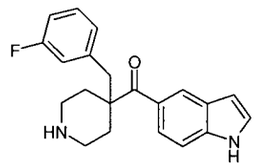
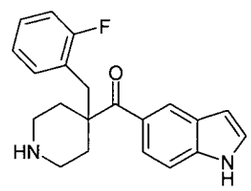
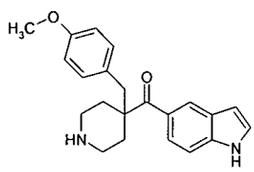
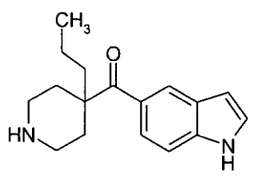
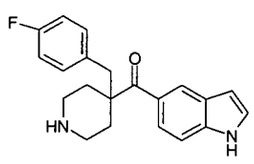
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				7,3	6,69	6,63
19		(3-bencil-pirrolidin-3-il)-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-metanona	307			
				8,89	8,45	8,36
20		(3-butil-pirrolidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona	271			
				8,15	6,89	6,56
21		(1H-indazol-5-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	258			
				8,88	8,65	8,74
22		(1H-indol-5-il)-[3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	285			
				8,85	8,12	8,1
23		(1H-indol-5-il)-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	271			
				8,77	7,71	7,35
24		(3-butil-pirrolidin-3-il)-(1H-indazol-5-il)-metanona	272			
				8,86	8,58	8,2
25		(3-butil-pirrolidin-3-il)-(7-fluor-1H-indol-5-il)-metanona	289			

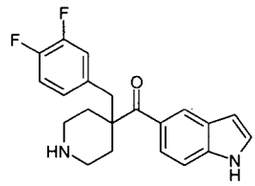
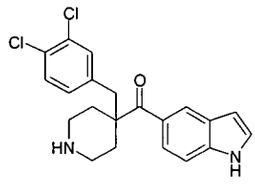
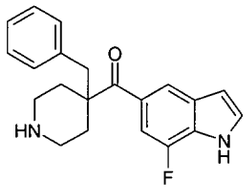
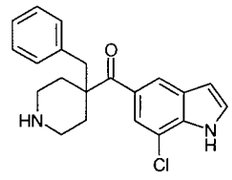
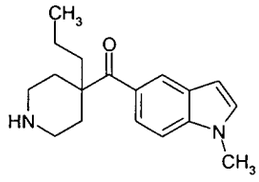
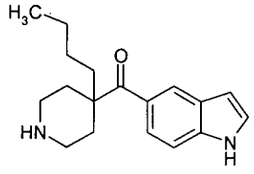
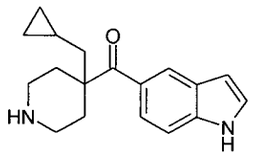
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
26		(7-fluor-1H-indol-5-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	275	8,51	8,18	7,84
27		benzo[b]tiofen-5-il-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-metanona	322	8,89	8,69	8,07
28		(3-bencil-pirrolidin-3-il)-(1H-indol-6-il)-metanona	305	7,87	8,57	7,34
29		(3-bencil-1-metil-pirrolidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona	319	7,07	8,48	7,09
30		(1H-indol-5-il)-(3-tiazol-4-ilmetil-pirrolidin-3-il)-metanona	312	7,96	7,68	7,39
31		((S)-3-bencil-pirrolidin-3-il)-(7-fluor-1H-indol-5-il)-metanona	323	6,72	7,73	6,68
32		((R)-3-bencil-pirrolidin-3-il)-(7-fluor-1H-indol-5-il)-metanona	323	8,4	8,07	8,14

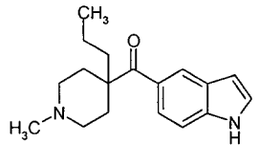
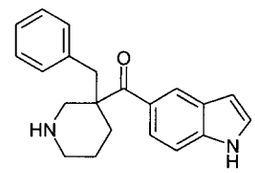
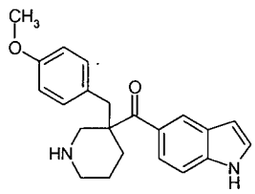
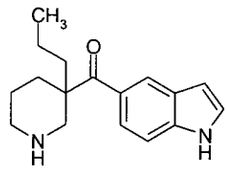
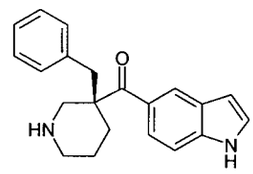
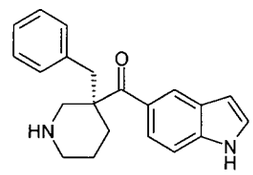
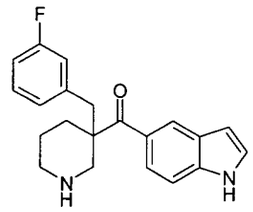
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				7,33	5,77	5,73
33		fenil-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	218			
				8,03	7,76	6,73
34		(3-bencil-pirrolidin-3-il)-(1H-indol-4-il)-metanona	305			
				9,82	8,13	7,71
35		naftalen-2-il-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	268			
				8,34	5,99	
36		(4-metoxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	248			
				7,36	5,93	5,73
37		(4-fluor-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	236			
				7,34	6,91	7,6
38		(1H-indol-5-il)-(3-pirazin-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-metanona	307			
				9	8,61	8,54
39		((S)-3-butil-pirrolidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona	271			

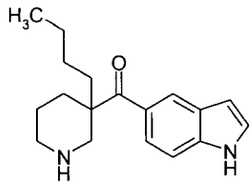
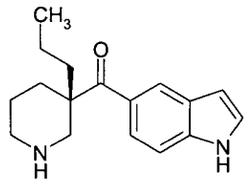
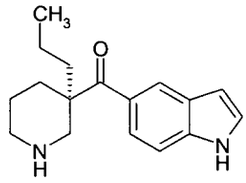
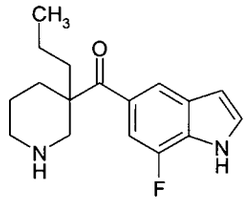
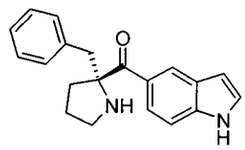
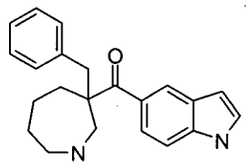
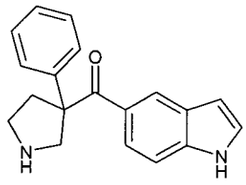
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
40		((R)-3-butil-pirrolidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona	271	7,96	7,69	7,18
41		((S)-3-butil-pirrolidin-3-il)-(1H-indazol-5-il)-metanona	272	9,07	8,01	7,63
42		((R)-3-butil-pirrolidin-3-il)-(1H-indazol-5-il)-metanona	272	7,21	6,69	6,04
43		(3,4-dicloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	286	9,03	7,95	7,06
44		6-(3-propil-pirrolidina-3-carbonil)-1H-quinolin-2-ona	285	7,81	5,27	5,25
45		(3-cloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	252	7,85	7	6,52
46		(3-ciclopropilmetil-pirrolidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona	269	8,52	7,46	7,43
47		(6-metoxi-naftalen-2-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	298	9,41	7,34	7,03

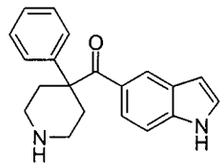
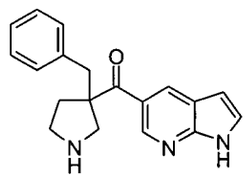
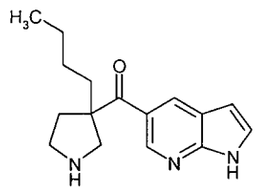
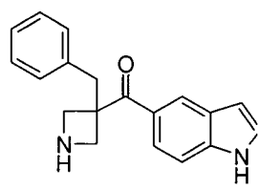
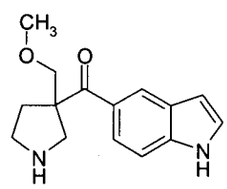
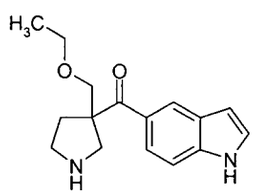
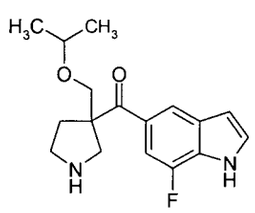
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				9,09	8,9	8,43
48		((S)-3-butil-pirrolidin-3-il)-(7-fluor-1H-indol-5-il)-metanona	119,0-120,0			
49		(3-propil-pirrolidin-3-il)-quinolin-6-il-metanona	269	9,38	6,21	5,72
50		(3-propil-pirrolidin-3-il)-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-metanona	273	8,4	6,44	5,25
51		((R)-3-butil-pirrolidin-3-il)-(7-fluor-1H-indol-5-il)-metanona	112,0-113,0	7,78	7,67	6,88
52		(4-bencil-piperidin-4-il)-(1H-indol-5-il)-metanona	319	8,09	6,98	8,02
53		(4-bencil-piperidin-4-il)-fenil-metanona	280	6,76	5,32	5,95
54		(4-bencil-piperidin-4-il)-(1H-indazol-5-il)-metanona	320	7,88	6,41	7,1

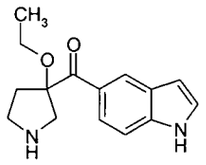
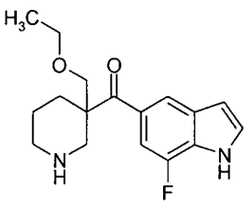
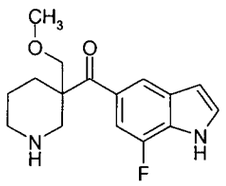
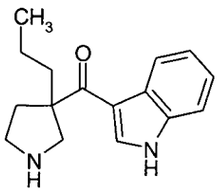
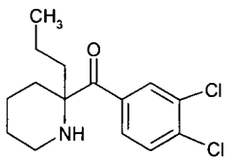
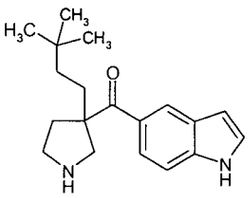
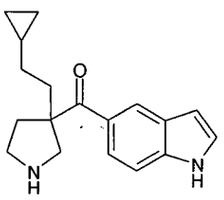
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				8,41	6,93	8
55		(1H-indol-5-il)-[4-(3-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-metanona	349			
				8,52	6,21	7,45
56		(4-bencil-piperidin-4-il)-(1-metil-1H-indol-5-il)-metanona	333			
				8,09	7,06	8,14
57		4-(3-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(1H-indol-5-il)-metanona	337			
				7,93	6,85	8,04
58		[4-(2-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(1H-indol-5-il)-metanona	337			
				7,97	6,3	7,84
59		(1H-indol-5-il)-[4-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-il]-metanona	349			
				8,99	7,82	8,05
60		(1H-indol-5-il)-(4-propil-piperidin-4-il)-metanona	163,9-165,1			
				7,5	6,12	7,03
61		[4-(4-fluor-bencil)-piperidin-4-il]-(1H-indol-5-il)-metanona	337			

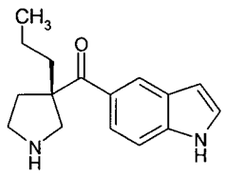
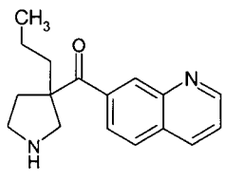
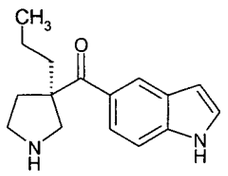
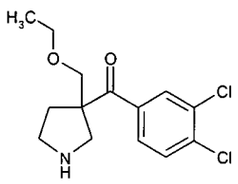
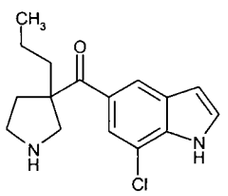
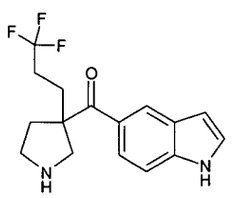
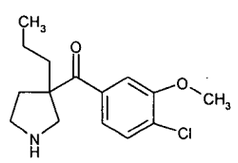
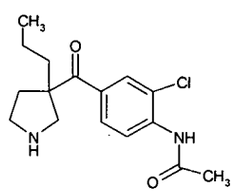
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				7,34	6,11	6,9
62		[4-(3,4-difluor-bencil)-piperidin-4-il]-(1H-indol-5-il)-metanona	355			
				7,51	6,37	7,1
63		[4-(3,4-dicloro-bencil)-piperidin-4-il]-(1H-indol-5-il)-metanona	387			
				8,05	7,07	8,09
64		(4-bencil-piperidin-4-il)-(7-fluor-1H-indol-5-il)-metanona	337			
				8,02	7,16	7,44
65		(4-bencil-piperidin-4-il)-(7-cloro-1H-indol-5-il)-metanona	353			
				9,18	6,34	7,11
66		(1-metil-1H-indol-5-il)-(4-propil-piperidin-4-il)-metanona	184,4-186,3			
				8,78	7,98	8,35
67		(4-butil-piperidin-4-il)-(1H-indol-5-il)-metanona	130,6-133,9			
				8,93	7,59	8,12
68		(4-ciclopropilmetil-piperidin-4-il)-(1H-indol-5-il)-metanona	169,4-170,2			

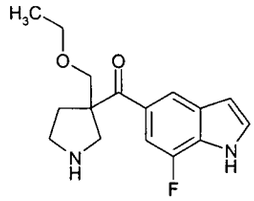
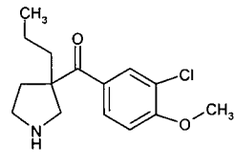
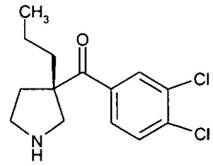
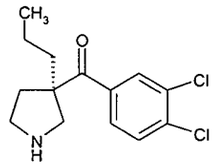
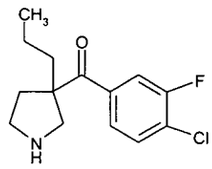
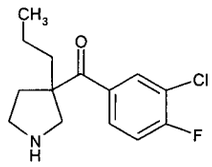
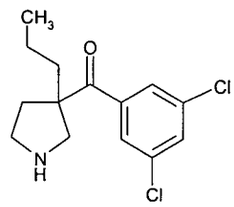
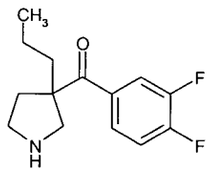
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
69		(1H-indol-5-il)-(1-metil-4-propil-piperidin-4-il)-metanona	285	6,43	6,19	6,95
70		(3-bencil-piperidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona	319	7,93	7,55	7,16
71		(1H-indol-5-il)-[3-(4-metoxi-bencil)-piperidin-3-il]-metanona	349	7,47	6,78	
72		(1H-indol-5-il)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	132,0-137,0	8,13	8,14	7,19
73		((S)-3-bencil-piperidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona	319	8,08	7,39	7,04
74		((R)-3-bencil-piperidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona	319	5,92	6,93	6,24
75		[3-(3-fluor-bencil)-piperidin-3-il]-(1H-indol-5-il)-metanona	337	7,56	7,07	6,98

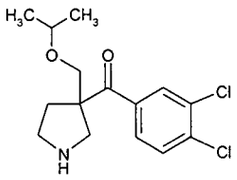
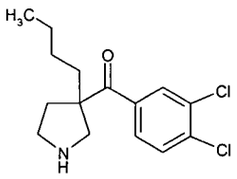
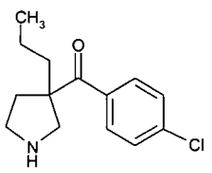
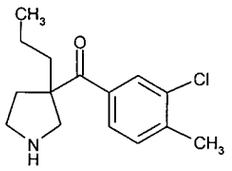
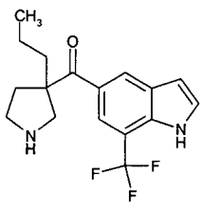
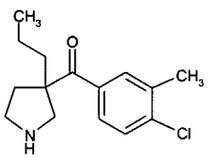
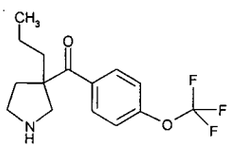
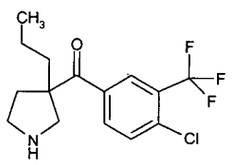
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				8,07	8,09	7,56
76		(3-butil-piperidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona	166,8-170,8			
				8,39	8,34	7,57
77		(1H-indol-5-il)-((S)-3-propil-piperidin-3-il)-metanona	115,0-117,0			
				7,44	6,79	6,47
78		(1H-indol-5-il)-((R)-3-propil-piperidin-3-il)-metanona	271			
				8,11	8,78	7,38
79		(7-fluor-1H-indol-5-il)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	289			
				5,88	8,14	7,35
80		(2-bencil-pirrolidin-2-il)-(1H-indol-5-il)-metanona	405			
				7,07	6,57	6,60
81		(3-bencil-azepan-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona	333			
				8,77	7,67	7,26
82		(1H-indol-5-il)-(3-fenil-pirrolidin-3-il)-metanona	291			

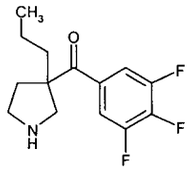
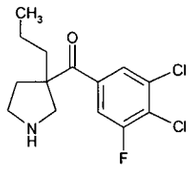
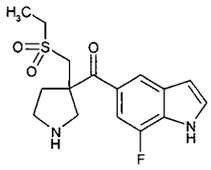
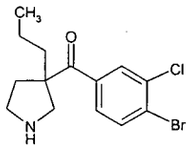
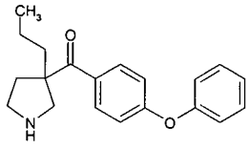
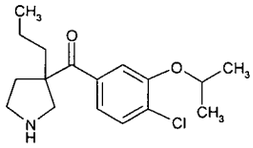
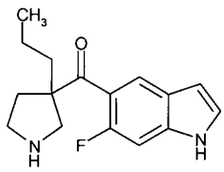
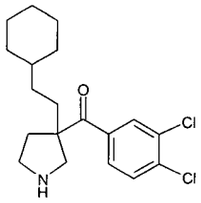
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				7,13	8,54	7,0
83		(1H-indol-5-il)-(4-fenil-piperidin-4-il)-metanona	305			
				7,63	6,8	6,53
84		(3-bencil-pirrolidin-3-il)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-metanona	306			
				8,02	7,09	6,79
85		(3-butil-pirrolidin-3-il)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-metanona	272			
				-	6,08	6,8
86		(3-bencil-azetidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona	291			
				7,66	6,79	6,71
87		(1H-indol-5-il)-(3-metoxi-metil-pirrolidin-3-il)-metanona	59,1-61,0			
				8,28	7,64	7,37
88		(3-etoximetil-pirrolidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona	98,6-99,6			
89		(7-fluor-1H-indol-5-il)-(3-isopropoximetil-pirrolidin-3-il)-metanona	154,5-155,4			

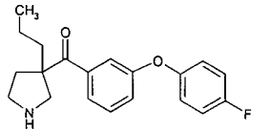
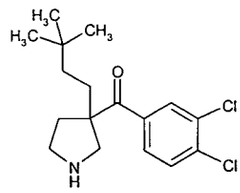
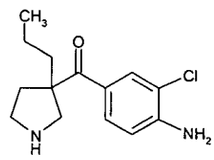
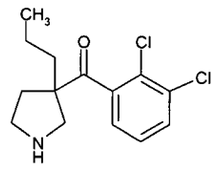
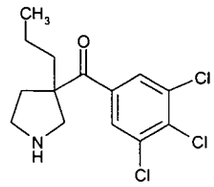
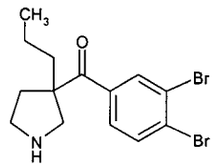
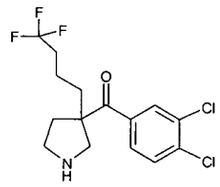
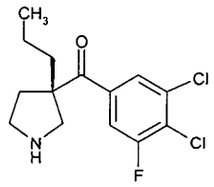
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
90		(3-etoxi-pirrolidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona	259			
91		(3-etoximetil-piperidin-3-il)-(7-fluor-1H-indol-5-il)-metanona	291	7,58	7,93	7,11
92		(7-fluor-1H-indol-5-il)-(3-metoximetil-piperidin-3-il)-metanona	277	7,7	7,72	6,56
93		(1H-indol-3-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	257			
94		(3,4-dicloro-fenil)-(2-propil-piperidin-2-il)-metanona	300	6,82	6,38	7,32
95		[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-(1H-indol-5-il)-metanona	299	8,85	8,74	8,84
96		[3-(2-ciclopropil-etil)-pirrolidin-3-il]-(1H-indol-5-il)-metanona	283	8,72	8,48	8,72

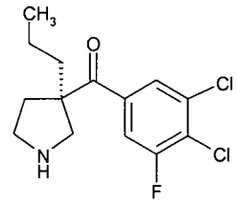
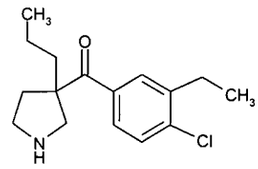
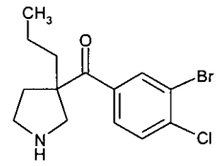
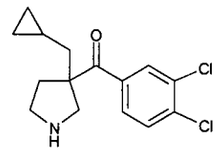
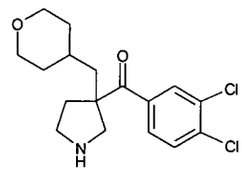
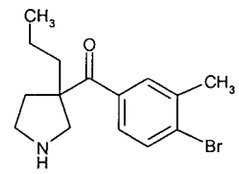
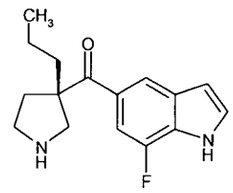
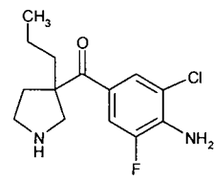
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				8,66	8	7,85
97		(1H-indol-5-il)-((S)-3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	257			
				8,92	5,82	5,71
98		(3-propil-pirrolidin-3-il)-quinolin-7-il-metanona	269			
				7,84	7,11	7,04
99		(1H-indol-5-il)-((R)-3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	257			
				8,96	7,49	7,27
100		(3,4-dicloro-fenil)-(3-etoximetil-pirrolidin-3-il)-metanona	303			
				8,52	8,84	7,49
101		(7-cloro-1H-indol-5-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	291			
				8,8	8,1	7,78
102		(1H-indol-5-il)-[3-(3,3,3-trifluor-propil)-pirrolidin-3-il]-metanona	311			
				9,32	7	6,02
103		(4-cloro-3-metoxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	282			
				7,64	5,76	5,92
104		N-[2-cloro-4-(3-propil-pirrolidina-3-carbonil)-fenil]-acetamida	309			

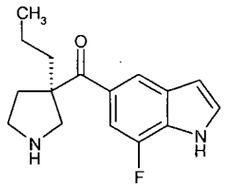
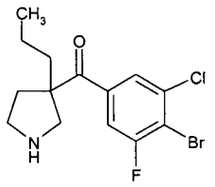
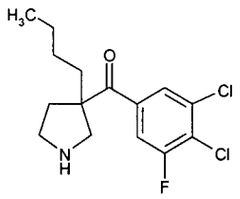
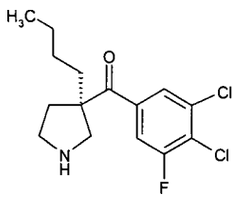
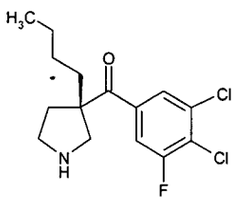
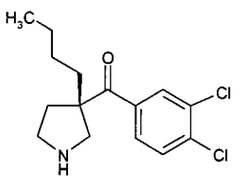
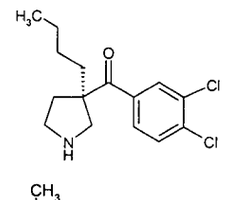
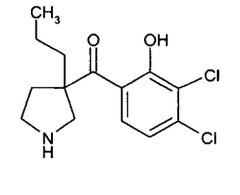
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				8,54	7,74	7,1
105		(3-etoximetil-pirrolidin-3-il)-(7-fluor-1H-indol-5-il)-metanona	162,5-163,0			
				9,04	6,32	5,73
106		(3-cloro-4-metoxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	282			
				9,41	7,73	7,54
107		(3,4-dicloro-fenil)-((S)-3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	136,6-138,2			
				7,25	6,28	6,32
108		(3,4-dicloro-fenil)-((R)-3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	287			
				8,62	7,14	6,56
109		(4-cloro-3-fluor-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	270			
				8,14	6,64	6,47
110		(3-cloro-4-fluor-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	270			
				7,74	7,6	
111		(3,5-dicloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	287			
				7,88	6	
112		(3,4-difluor-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	254			

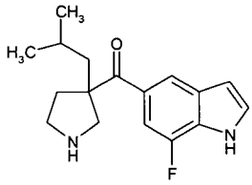
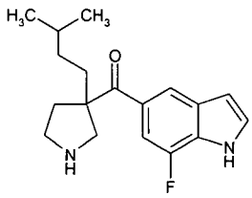
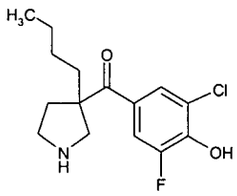
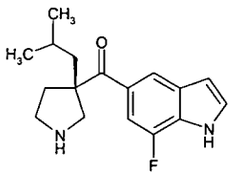
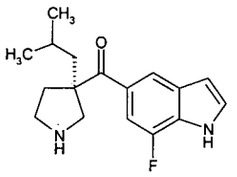
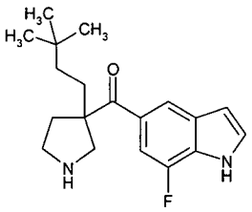
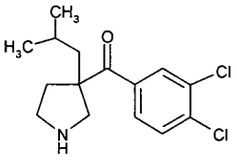
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				9,26	8,11	7,51
113		(3,4-dicloro-fenil)-(3-iso-propoximetil-pirrolidin-3-il)-metanona	317			
				8,96	8,1	7,76
114		(3-butil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona	301			
				8,16	6,82	6,31
115		(4-cloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	252			
				9	7,24	6,96
116		(3-cloro-4-metil-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	266			
				7,4	7,6	5,75
117		(3-propil-pirrolidin-3-il)-(7-trifluormetil-1H-indol-5-il)-metanona	325			
				8,96	7,44	6,9
118		(4-cloro-3-metil-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	266			
				8,43		5,27
119		(3-propil-pirrolidin-3-il)-(4-trifluormetoxi-fenil)-metanona	302			
				9,03	6,25	5,91
120		(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	320			

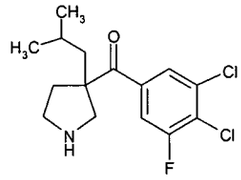
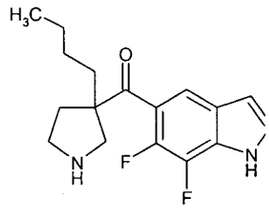
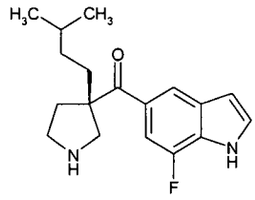
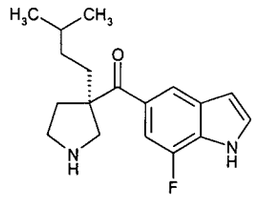
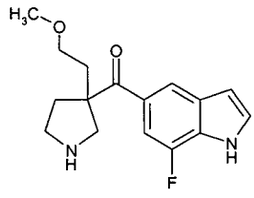
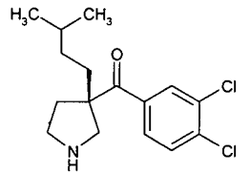
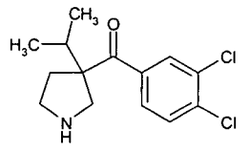
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				7,2	6,18	
121		(3-propil-pirrolidin-3-il)-(3,4,5-trifluor-fenil)-metanona	172,0-173,5			
				8,79	7,13	7,46
122		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	305			
				8,09	6,5	6,34
123		(3-etanosulfonilmetil-pirrolidin-3-il)-(7-fluor-1H-indol-5-il)-metanona	339			
				9,4	7,71	7,83
124		(4-bromo-3-cloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	331			
				7,5	6,08	6,1
125		(4-fenoxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	310			
				8,84	6,28	5,32
126		(4-cloro-3-isopropoxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	310			
				8,32	8,46	7,08
127		(6-fluor-1H-indol-5-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	275			
				8,42	7,24	7,66
128		[3-(2-ciclohexil-etil)-pirrolidin-3-il]-(3,4-dicloro-fenil)-metanona	355			

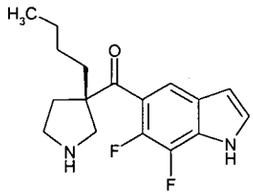
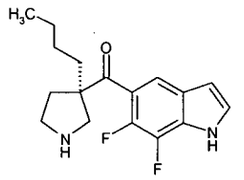
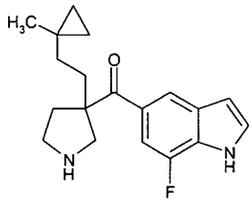
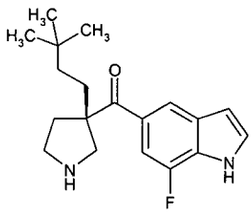
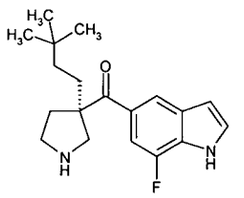
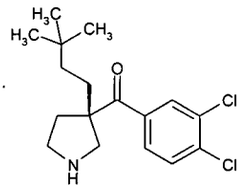
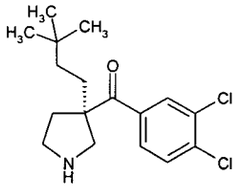
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				7,53	7,08	6,82
129		[3-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	328			
				8,58	8,17	8,16
130		(3,4-dicloro-fenil)-[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	152,5-154,0			
				8,4	7,24	6,86
131		(4-amino-3-cloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	81,0-82,0			
				8,78	7,74	6,83
132		(2,3-dicloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	287			
				8,97	7,48	6,4
133		(3-propil-pirrolidin-3-il)-(3,4,5-tricloro-fenil)-metanona	174,0-175,0			
				9,18	7,82	7,64
134		(3,4-dibromo-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	82,5-83,0			
				8,91	8,14	7,1
135		(3,4-dicloro-fenil)-[3-(4,4,4-trifluor-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	355			
				8,96	7,7	7,37
136		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-((S)-3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	149,5-150,5			

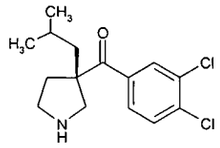
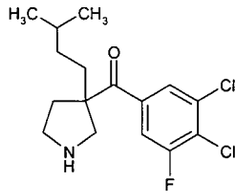
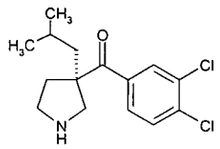
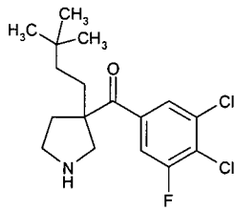
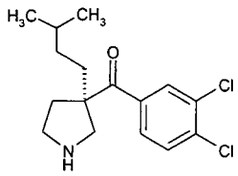
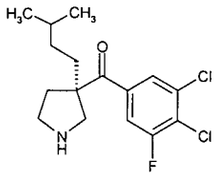
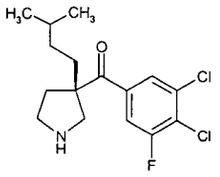
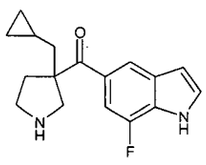
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				7,58	6,27	6,36
137		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-((R)-3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	305			
				8,77	6,95	
138		(4-cloro-3-etil-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	280			
				9,21	7,52	7,32
139		(3-bromo-4-cloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	331			
				8,98	7,59	7,12
140		(3-ciclopropilmetil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona	299			
				8,96	8,04	7,56
141		(3,4-dicloro-fenil)-[3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-metanona	186,0-187,0			
				9,06	7,47	6,72
142		(4-bromo-3-metil-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	311			
				8,76	8,72	7,8
143		(7-fluor-1H-indol-5-il)-((S)-3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	140,0-141,0			
				7,6	8,07	7,62
144		(4-amino-3-cloro-5-fluor-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	65,0-67,0			

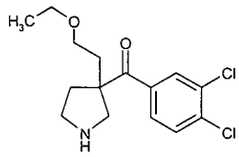
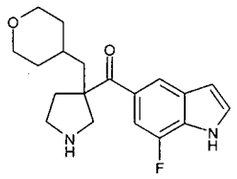
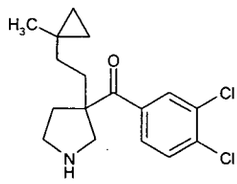
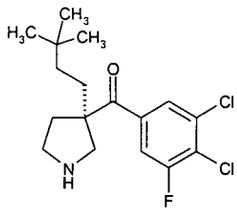
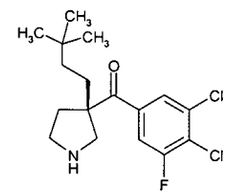
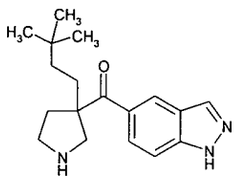
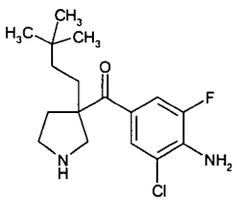
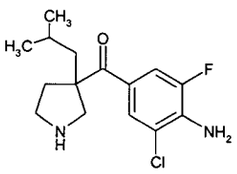
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				7,73	7,52	6,61
45		(7-fluor-1H-indol-5-il)-((R)-3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	100,0-101,0			
				9,08	7,55	7,38
146		(4-bromo-3-cloro-5-fluor-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	349			
				8,86	7,87	7,58
147		(3-butil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-metanona	319			
				7,5	6,76	6,85
148		((R)-3-butil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-metanona	129,0-130,0			
				9,1	8,16	7,82
149		((S)-3-butil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-metanona	319			
				9,41	8,58	8,02
150		((S)-3-butil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona	154,7-155,5			
				7,5	7	6,61
151		((R)-3-butil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona	153,8-154,8			
				7,79	6,97	5,77
152		(3,4-dicloro-2-hidroxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	180,0-181,0			

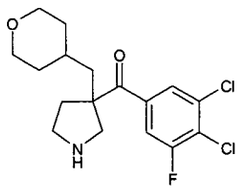
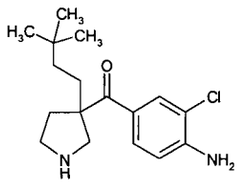
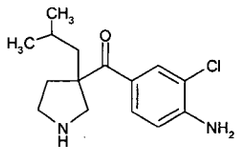
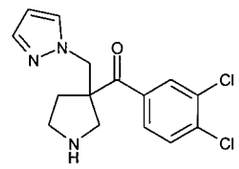
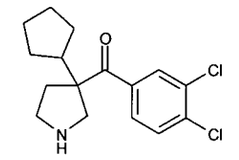
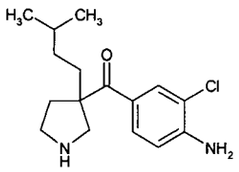
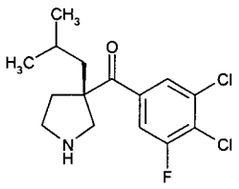
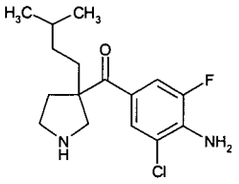
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				8,98	8,59	8,12
153		(7-fluor-1H-indol-5-il)-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	119,0-120,0			
				9,1	9,06	8,78
154		(7-fluor-1H-indol-5-il)-[3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	109,0-110,0			
				6,6	5,36	5,32
155		(3-butil-pirrolidin-3-il)-(3-cloro-5-fluor-4-hidroxi-fenil)-metanona	300			
				9,37	8,8	8,27
156		(7-fluor-1H-indol-5-il)-((S)-3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	141,8-143,0			
				7,35	7,7	6,66
157		(7-fluor-1H-indol-5-il)-((R)-3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	196,2-197,8			
				9,12	8,88	9,06
158		[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-(7-fluor-1H-indol-5-il)-metanona	135,0-136,0			
				9,27	8,09	7,46
159		(3,4-dicloro-fenil)-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	301			

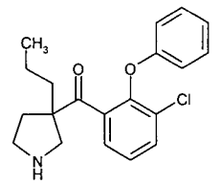
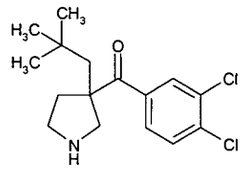
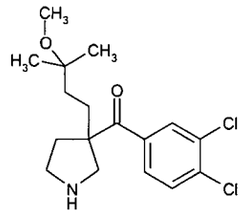
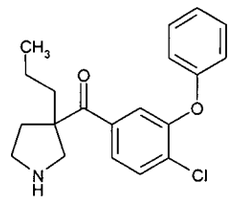
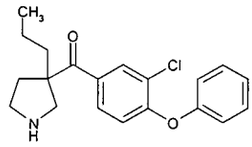
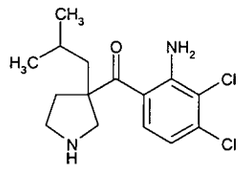
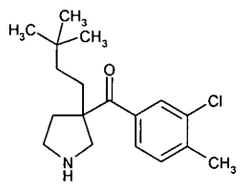
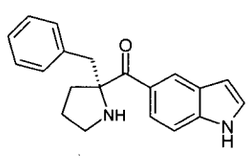
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				9,1	7,59	7,58
160		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	319			
				8,84	9,51	7,45
161		(3-butil-pirrolidin-3-il)-(6,7-difluor-1H-indol-5-il)-metanona	70,0-71,0			
				9,44	9,26	9,02
162		(7-fluor-1H-indol-5-il)-[(S)-3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	106,0-107,0			
				7,76	8,16	7,08
163		(7-fluor-1H-indol-5-il)-[(R)-3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	109,0-110,0			
				7,98	7,58	6,58
164		(7-fluor-1H-indol-5-il)-[3-(2-metoxi-etil)-pirrolidin-3-il]-metanona	291			
				8,92	8,38	8,21
165		(3,4-dicloro-fenil)-[(S)-3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	315			
				8,78	6,68	6,38
166		(3,4-dicloro-fenil)-(3-isopropil-pirrolidin-3-il)-metanona	287			

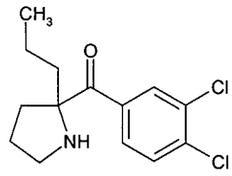
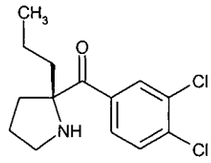
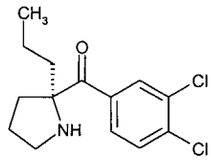
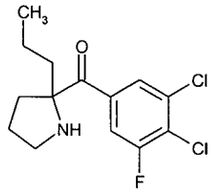
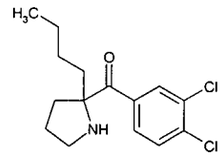
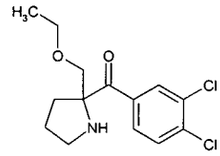
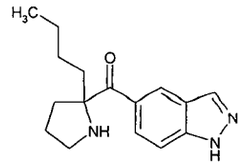
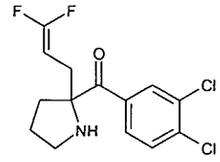
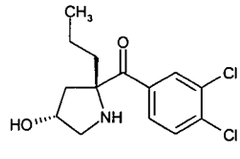
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				9,12	9,62	7,68
167		((S)-3-butil-pirrolidin-3-il)-(6,7-difluor-1H-indol-5-il)-metanona	100,0-101,0			
				7,64	6,63	6,24
168		((R)-3-butil-pirrolidin-3-il)-(6,7-difluor-1H-indol-5-il)-metanona	99,0-100,0			
				9,06	8,91	8,75
169		(7-fluor-1H-indol-5-il)-{3-[2-(1-metil-ciclopropil)-etil]-pirrolidin-3-il}-metanona	119,0-120,0			
				9,32	8,93	9,21
170		[(S)-3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-(7-fluor-1H-indol-5-il)-metanona	198,7-199,9			
				7,2	7,76	7,16
171		[(R)-3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-(7-fluor-1H-indol-5-il)-metanona	135,5-138,9			
				8,96	8,39	8,44
172		(3,4-dicloro-fenil)-[(S)-3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	190,0-191,0			
				7,37	7,42	6,99
173		(3,4-dicloro-fenil)-[(R)-3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	188,0-189,0			

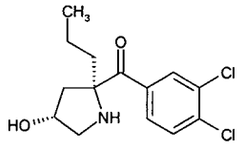
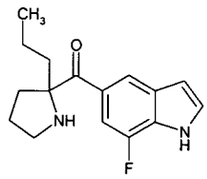
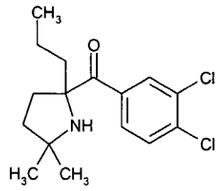
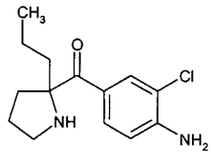
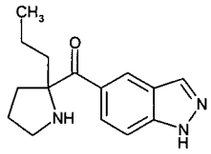
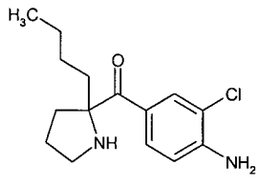
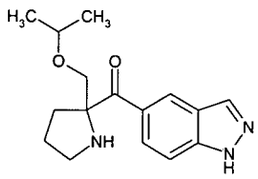
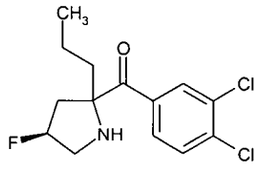
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				9,52	8,17	7,85
174		(3,4-dicloro-fenil)-((S)-3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	167,5-168,5			
				8,58	8,08	7,84
175		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-[3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	333			
				7,58	6,99	6,78
176		(3,4-dicloro-fenil)-((R)-3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	166,5-167,5			
				8,4	7,98	7,98
177		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	347			
				7,09	7,01	6,28
178		(3,4-dicloro-fenil)-[(R)-3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	154,0-155,0			
				6,86	6,6	6,31
179		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-[(R)-3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	119,0-120,0			
				8,96	8,32	8,21
180		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-[(S)-3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	119,0-120,0			
				8,41	7,63	7,2
181		(3-ciclopropilmetil-pirrolidin-3-il)-(7-fluor-1H-indol-5-il)-metanona	109,0-110,0			

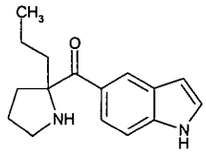
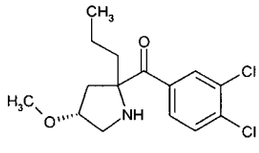
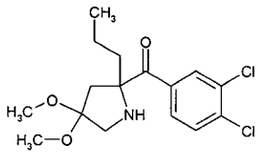
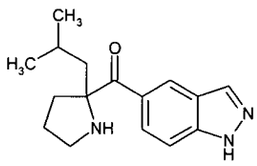
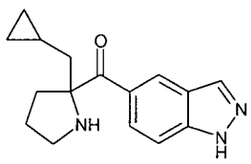
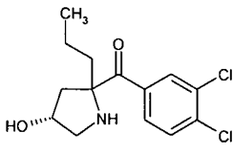
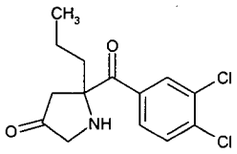
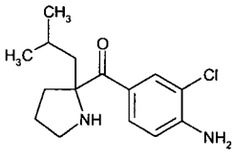
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				8,08	7,24	6,43
182		(3,4-dicloro-fenil)-[3-(2-etoxi-etil)-pirrolidin-3-il]-metanona	317			
				8,51	8	7,85
183		(7-fluor-1H-indol-5-il)-[3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-metanona	139,0-140,0			
				8,78	8,22	8,1
184		(3,4-dicloro-fenil)-{3-[2-(1-metil-ciclopropil)-etil]-pirrolidin-3-il}-metanona	188,0-189,0			
				7,16	6,82	6,66
185		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-[(R)-3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	171,0-172,0			
				8,78	8,32	8,36
186		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-[(S)-3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	347			
				9,2	8,18	8,14
187		[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-(1H-indazol-5-il)-metanona	240,0-241,0			
				8,46	8,74	8,66
188		(4-amino-3-cloro-5-fluor-fenil)-[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	327			
				8,03	8,29	7,92
189		(4-amino-3-cloro-5-fluor-fenil)-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	299			

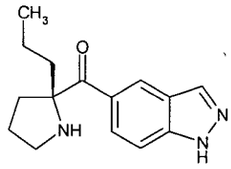
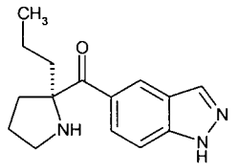
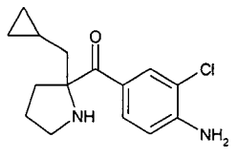
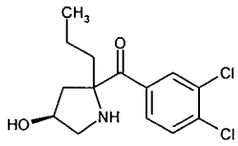
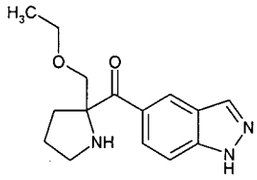
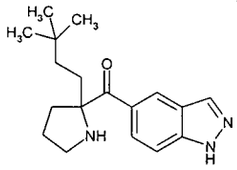
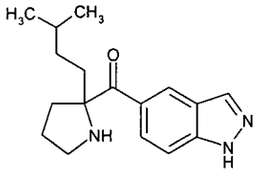
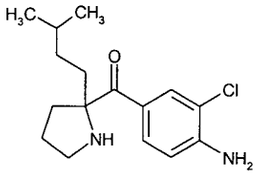
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				8,47	7,44	7,17
190		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-[3-(tetrahidro-piran-4-il-metil)-pirrolidin-3-il]-metanona	153,0-154,0			
				9	8,28	8,47
191		(4-amino-3-cloro-fenil)-[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	309			
				8,88	7,68	7,37
192		(4-amino-3-cloro-fenil)-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	281			
				8,19	7,03	6,49
193		(3,4-dicloro-fenil)-(3-pirazol-1-ilmetil-pirrolidin-3-il)-metanona	325			
				9,07	7,54	7,28
194		(3-ciclopentil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona	313			
				8,94	8,36	8,25
195		(4-amino-3-cloro-fenil)-[3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	100-0-101,0			
				9,33	8,1	8
196		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-((S)-3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	153,0-154,0			
				8,32	8,62	8,42
197		(4-amino-3-cloro-5-fluor-fenil)-[3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	92,0-93,0			

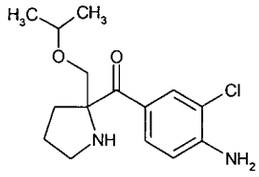
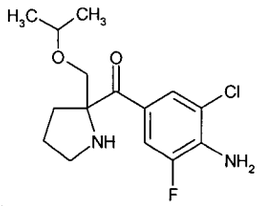
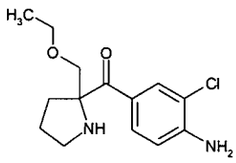
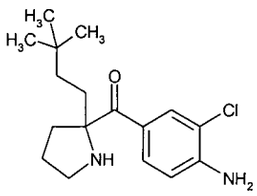
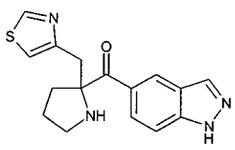
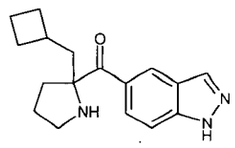
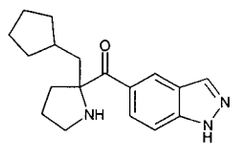
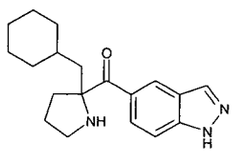
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				6,82	6,77	
198		(3-cloro-2-fenoxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	344			
199		(3,4-dicloro-fenil)-[3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-3-il]-metanona	199,0-202,0			
200		(3,4-dicloro-fenil)-[3-(3-metoxi-3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	145,0-146,8			
201		(4-cloro-3-fenoxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	344			
202		(3-cloro-4-fenoxi-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	344			
203		(2-amino-3,4-dicloro-fenil)-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	316			
204		(3-cloro-4-metil-fenil)-[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	176,7-178,6			
				5,88	8,14	7,35
205		((R)-2-bencil-pirrolidin-2-il)-(1H-indol-5-il)-metanona	305			

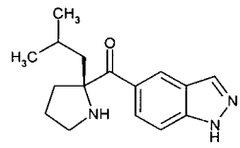
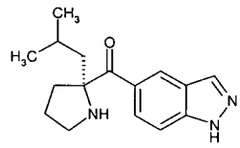
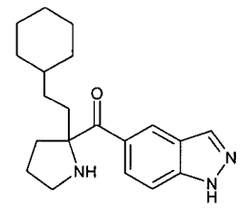
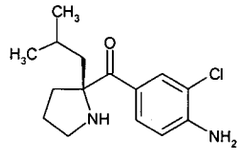
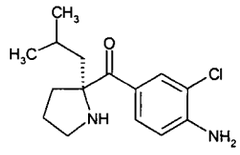
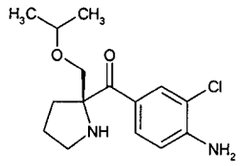
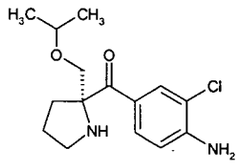
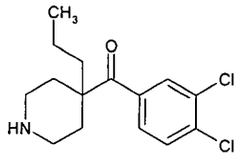
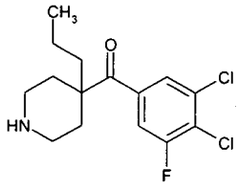
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				8,59	7,66	7,84
206		(3,4-dicloro-fenil)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona	287			
				9,26	7,89	8,17
207		(3,4-dicloro-fenil)-((R)-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona	287			
				8,5	7,15	7,33
208		(3,4-dicloro-fenil)-((S)-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona	154,0-155,0			
				8,48	7,35	8,02
209		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona	202,0-203,5			
				8,8	8,16	8,2
210		(2-butil-pirrolidin-2-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona	119,5-120,0			
				8,33	7,3	7,64
211		(3,4-dicloro-fenil)-(2-etoximetil-pirrolidin-2-il)-metanona	303			
				8,24	8,15	8,28
212		(2-butil-pirrolidin-2-il)-(1H-indazol-5-il)-metanona	>300			
				7,98	7,1	7,12
213		(3,4-dicloro-fenil)-[2-(3,3-difluor-alil)-pirrolidin-2-il]-metanona	321			
				7,56	6,51	7,09
214		(3,4-dicloro-fenil)-((2R, 4R)-4-hidroxi-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona	302			

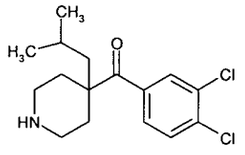
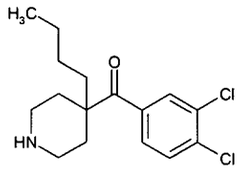
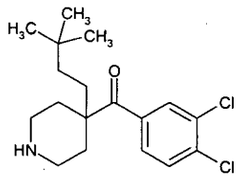
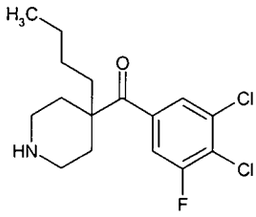
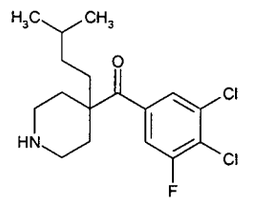
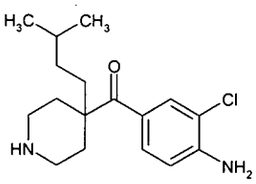
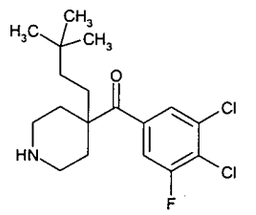
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
215		(3,4-dicloro-fenil)-((2S, 4R)-4-hidroxi-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona	108,0-109,0	6,54	6,7	6,49
216		(7-fluor-1H-indol-5-il)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona	264,0-265,0	8,2	8,68	8,44
217		(3,4-dicloro-fenil)-(5,5-dimetil-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona	244,0-246,0	6,59	6,24	7,14
218		(4-amino-3-cloro-fenil)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona	267	8,7	8,1	8,2
219		(1H-indazol-5-il)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona	208,0-209,0	8,17	7,74	7,79
220		(4-amino-3-cloro-fenil)-(2-butil-pirrolidin-2-il)-metanona	281	8,98	8,62	8,58
221		(1H-indazol-5-il)-(2-isopropoximetil-pirrolidin-2-il)-metanona	288	7,98	7,79	7,82
222		(3,4-dicloro-fenil)-((S)-4-fluor-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona	305	5,97	5,84	6,6

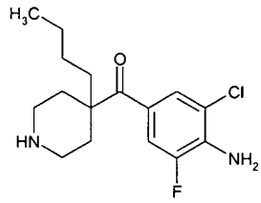
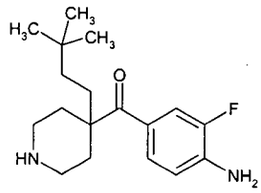
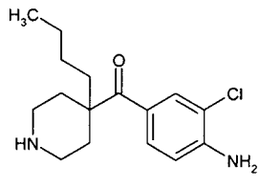
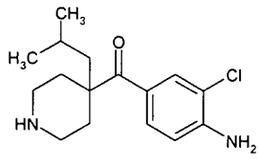
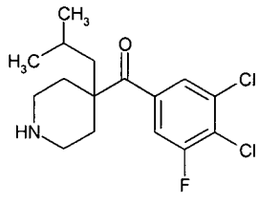
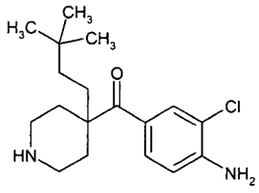
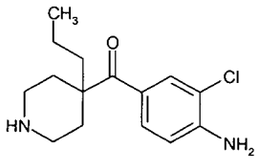
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
223		(1H-indol-5-il)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona	257	8,69	8,45	8,61
224		(3,4-dicloro-fenil)-((R)-4-metoxi-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona	317	5,97	5,81	6,38
225		(3,4-dicloro-fenil)-(4,4-dimetoxi-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona	347	5,97	5,81	6,29
226		(1H-indazol-5-il)-(2-isobutil-pirrolidin-2-il)-metanona	>300	8,25	7,88	7,85
227		(2-ciclopropilmetil-pirrolidin-2-il)-(1H-indazol-5-il)-metanona	291,0-292,0	7,94	7,34	7,6
228		(3,4-dicloro-fenil)-((R)-4-hidroxi-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona	110,0-111,0		6,35	6,36
229		5-(3,4-dicloro-benzoil)-5-propil-pirrolidin-3-ona	301		5,37	6,08
230		(4-amino-3-cloro-fenil)-(2-isobutil-pirrolidin-2-il)-metanona	149,0-140,0	9,13	8,26	8,3

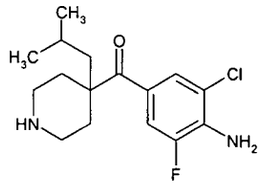
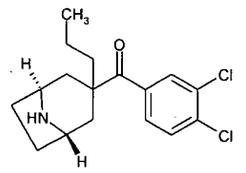
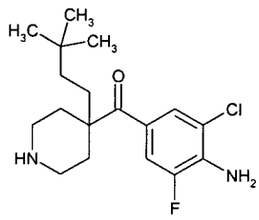
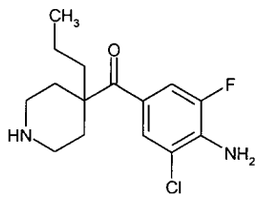
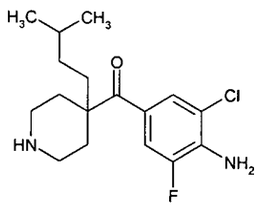
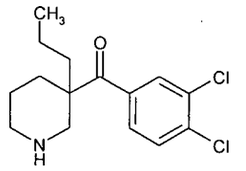
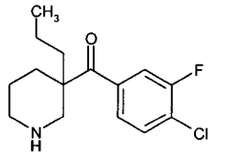
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
231		(1H-indazol-5-il)-((R)-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona	258	7,77	7,88	7,89
232		(1H-indazol-5-il)-((S)-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona	258	6,39	6,7	6,5
233		(4-amino-3-cloro-fenil)-(2-ciclopropilmetil-pirrolidin-2-il)-metanona	146,0-147,0	8,52	7,66	7,86
234		(3,4-dicloro-fenil)-((S)-4-hidroxi-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona	303	6,43	6,28	6,68
235		(2-etoximetil-pirrolidin-2-il)-(1H-indazol-5-il)-metanona	274	7,2	6,96	7,38
236		[2-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-2-il]-(1H-indazol-5-il)-metanona	300	8,32	8,07	8,46
237		(1H-indazol-5-il)-[2-(3-metil-butil)-pirrolidin-2-il]-metanona	126,0-127,0	8,5	8,62	8,59
238		(4-amino-3-cloro-fenil)-[2-(3-metil-butil)-pirrolidin-2-il]-metanona	119,0-120,0	8,72	8,66	8,63

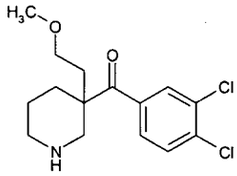
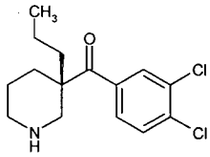
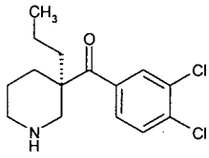
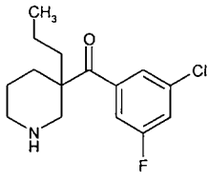
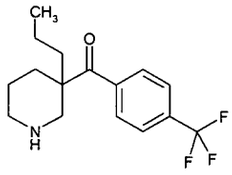
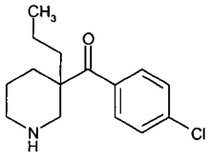
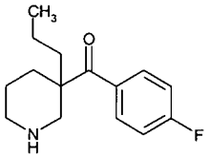
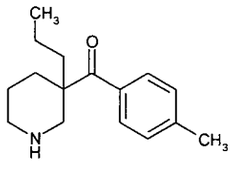
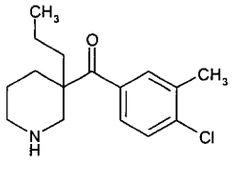
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				8,58	8,21	8,28
239		(4-amino-3-cloro-fenil)-(2-isopropoximetil-pirrolidin-2-il)-metanona	297			
				6,38	6,38	6,46
240		(4-amino-3-cloro-5-fluor-fenil)-(2-isopropoximetil-pirrolidin-2-il)-metanona	315			
				7,88	7,82	7,6
241		(4-amino-3-cloro-fenil)-(2-etoximetil-pirrolidin-2-il)-metanona	283			
				8,98	9,02	8,77
242		(4-amino-3-cloro-fenil)-[2-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-2-il]-metanona	309			
				7,34	6,68	6,62
243		(1H-indazol-5-il)-(2-tiazol-4-ilmetil-pirrolidin-2-il)-metanona	313			
				8,32	7,82	7,86
244		(2-ciclobutilmetil-pirrolidin-2-il)-(1H-indazol-5-il)-metanona	>300			
				8,55	8,18	8,32
245		(2-ciclopentilmetil-pirrolidin-2-il)-(1H-indazol-5-il)-metanona	>300			
				8,54	8	8,53
246		(2-ciclohexilmetil-pirrolidin-2-il)-(1H-indazol-5-il)-metanona	104,0-105,0			

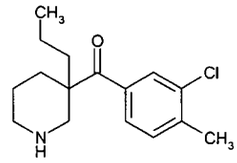
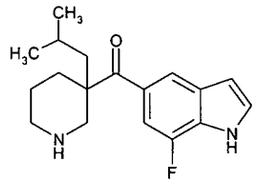
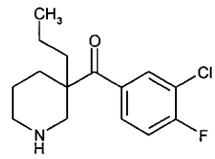
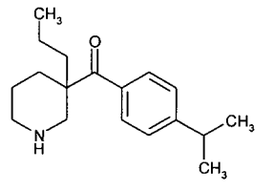
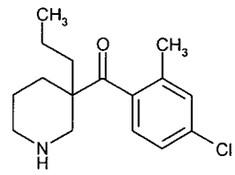
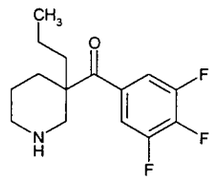
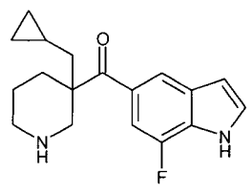
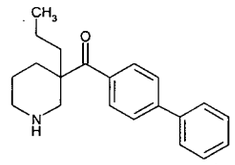
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				8,63	8,1	8,05
247		(1H-indazol-5-il)-((S)-2-isobutil-pirrolidin-2-il)-metanona	272			
				7,39	7,28	7,1
248		(1H-indazol-5-il)-((R)-2-isobutil-pirrolidin-2-il)-metanona	272			
249		[2-(2-ciclohexil-etil)-pirrolidin-2-il]-(1H-indazol-5-il)-metanona	326			
250		(4-amino-3-cloro-fenil)-((S)-2-isobutil-pirrolidin-2-il)-metanona	114,0-115,0			
251		(4-amino-3-cloro-fenil)-((R)-2-isobutil-pirrolidin-2-il)-metanona	114,0-115,0			
252		(4-amino-3-cloro-fenil)-((S)-2-isopropoximetil-pirrolidin-2-il)-metanona	297			
253		(4-amino-3-cloro-fenil)-((R)-2-isopropoximetil-pirrolidin-2-il)-metanona	297			
				9,52	7,3	8,2
254		(3,4-dicloro-fenil)-(4-propil-piperidin-4-il)-metanona	130,0-131,0			
				9,18	7,8	8,06
255		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-(4-propil-piperidin-4-il)-metanona	319			

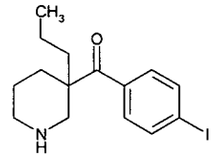
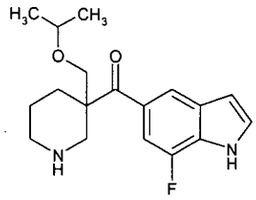
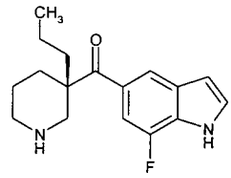
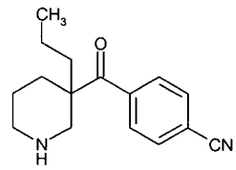
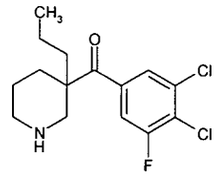
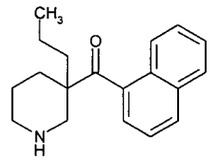
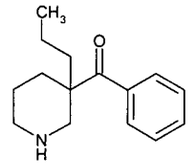
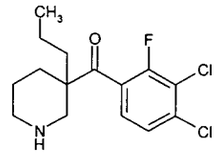
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				9,27	7,41	8,18
256		(3,4-dicloro-fenil)-(4-iso-butil-piperidin-4-il)-meta-nona	185,0-186,0			
				8,88	7,27	8,08
257		(4-butil-piperidin-4-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona	115,0-116,0			
				8,06	7,14	
258		(3,4-dicloro-fenil)-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-il]-metanona	231,0-232,0			
				8,8	7,57	8,18
259		(4-butil-piperidin-4-il)-(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-metanona	141,0-142,0			
				8,3	7,46	7,9
260		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-[4-(3-metil-butil)-piperidin-4-il]-metanona	181,0-182,0			
			180,0-	8,42	7,56	8,38
261		(4-amino-3-cloro-fenil)-[4-(3-metil-butil)-piperidin-4-il]-metanona	181,0			
				8,21	7,31	8,23
262		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-[4-(3,3-dimetil-butil)-pipe-ridin-4-il]-metanona	205,0-206,0			

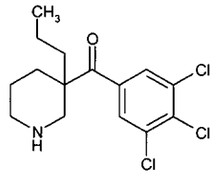
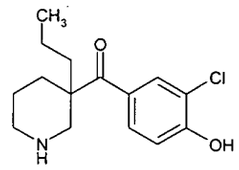
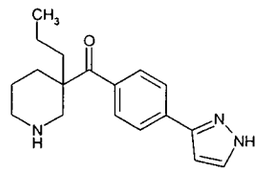
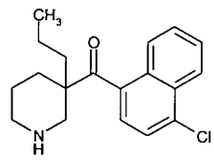
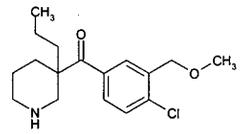
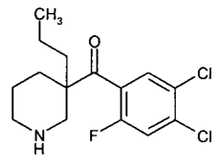
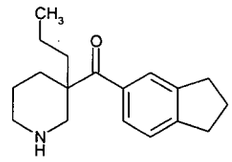
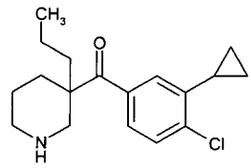
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				8,06	8,16	8,72
263		(4-amino-3-cloro-5-fluor-fenil)-(4-butil-piperidin-4-il)-metanona	184,0-185,0			
264		(4-amino-3-fluor-fenil)-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-il]-metanona	236,0-237,0	8,05	7,41	8,48
265		(4-amino-3-cloro-fenil)-(4-butil-piperidin-4-il)-metanona	135,0-136,0	8,58	7,42	8,01
266		(4-amino-3-cloro-fenil)-(4-isobutil-piperidin-4-il)-metanona	159,0-160,0	9,21	7,46	8,14
267		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-(4-isobutil-piperidin-4-il)-metanona	166,0-167,0	9,24	7,66	8,3
268		(4-amino-3-cloro-fenil)-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-il]-metanona	260,0-261,0	8,32	7,58	8,62
269		(4-amino-3-cloro-fenil)-(4-propil-piperidin-4-il)-metanona	108,0-109,0	8,84	7,28	7,7

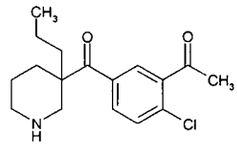
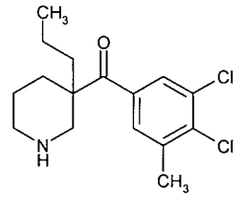
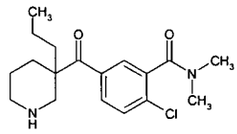
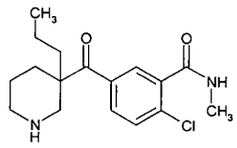
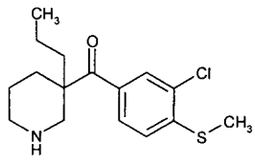
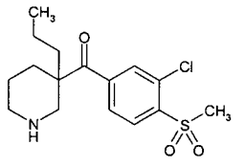
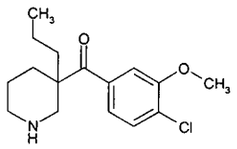
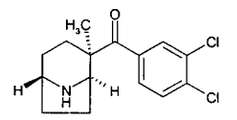
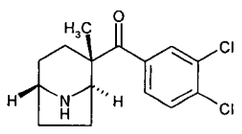
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				8,51	8,17	8,52
270		(4-amino-3-cloro-5-fluor-fenil)-(4-isobutil-piperidin-4-il)-metanona	208,0-209,0			
				7,16	7,04	7,83
271		(3,4-dicloro-fenil)-((1R, 5S)-3-propil-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-metanona	230,0-231,0			
272		(4-amino-3-cloro-5-fluor-fenil)-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-il]-metanona	341			
723		(4-amino-3-cloro-5-fluor-fenil)-(4-propil-piperidin-4-il)-metanona	299			
274		(4-amino-3-cloro-5-fluor-fenil)-[4-(3-metil-butil)-piperidin-4-il]-metanona	197,0-205,0			
				8,77	7,4	7,36
275		(3,4-dicloro-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	191,0-192,6			
				8,28	6,6	6,28
276		(4-cloro-3-fluor-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	284			

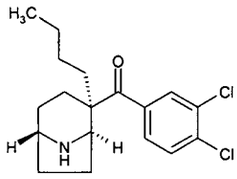
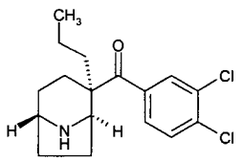
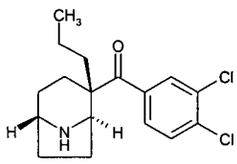
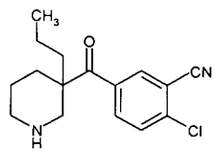
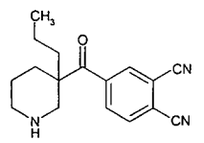
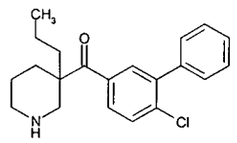
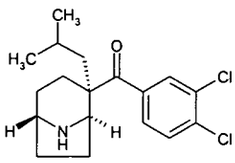
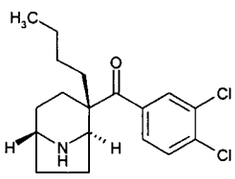
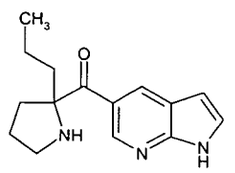
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				8,3	6,93	7,68
277		(3,4-dicloro-fenil)-(3-etoximetil-piperidin-3-il)-metanona	317			
				9,12	8,03	7,76
278		(3,4-dicloro-fenil)-((S)-3-propil-piperidin-3-il)-metanona	167,0-170,0			
				7,58	6,28	6,8
279		(3,4-dicloro-fenil)-((R)-3-propil-piperidin-3-il)-metanona	162,0-164,0			
				7,32	7,72	5,98
280		(3-cloro-5-fluor-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	196,0-197,0			
				7,73	5,29	5,27
281		(3-propil-piperidin-3-il)-(4-trifluormetil-fenil)-metanona	300			
				7,81	6,16	6,1
282		(4-cloro-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	266			
				6,66	5,77	5,28
283		(4-fluor-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	250			
				7,26	6,18	5,8
284		(3-propil-piperidin-3-il)-p-tolil-metanona	246			
				8,56	7,28	6,86
285		(4-cloro-3-metil-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	280			

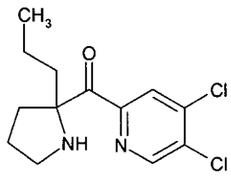
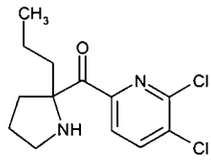
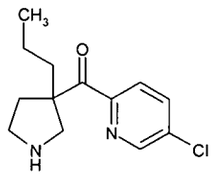
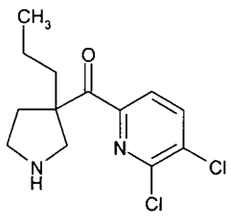
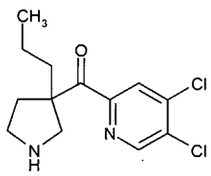
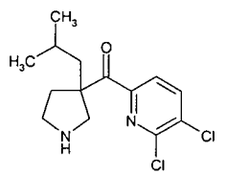
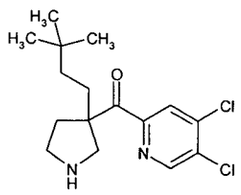
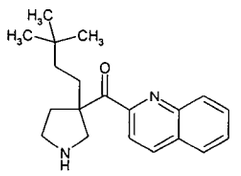
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				8,5	7,51	6,72
286		(3-cloro-4-metil-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	182,0-183,0			
				8,48	8,83	7,59
287		(7-fluor-1H-indol-5-il)-(3-isobutil-piperidin-3-il)-metanona	186,5-187,9			
				7,81	7,27	6,52
288		(3-cloro-4-fluor-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	284			
				7,37	5,8	5,3
289		(4-isopropil-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	274			
				8,07	5,8	5,3
290		(4-cloro-2-metil-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	214,5-215,0			
				6,97	6,28	5,78
291		(3-propil-piperidin-3-il)-(3,4,5-trifluor-fenil)-metanona	168,4-169,5			
				8,31	8,5	7,47
292		(3-ciclopropilmetil-piperidin-3-il)-(7-fluor-1H-indol-5-il)-metanona	223,0-224,0			
				7,6		5,92
293		bifenil-4-il-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	129,0-130,0			

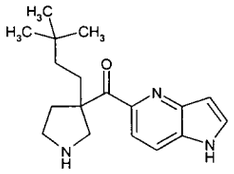
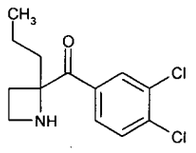
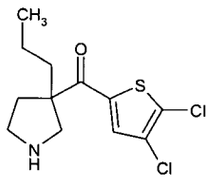
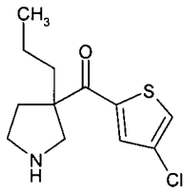
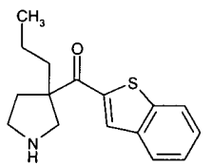
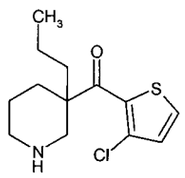
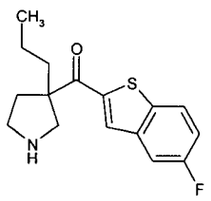
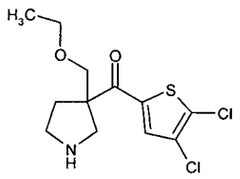
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				9,04	6,2	6,41
294		(4-yodo-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	135,0-136,0			
				7,7	8,23	7,22
295		(7-fluor-1H-indol-5-il)-(3-isopropoximetil-piperidin-3-il)-metanona	319			
				6,42	7,25	6,56
296		(7-fluor-1H-indol-5-il)-((S)-3-propil-piperidin-3-il)-metanona	319,6-320,7			
				7,03	5,36	5,3
297		4-(3-propil-piperidina-3-carbonil)-benzonitrilo	115,0-116,0			
				8,93	8	7,14
298		(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	199,0-200,0			
				8,8	7,24	5,95
299		naftalen-1-il-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	109,0-110,0			
				6,61	5,9	5,32
300		fenil-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	232			
				8,32	7,14	6,99
301		(3,4-dicloro-2-fluor-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	130,0-132,0			

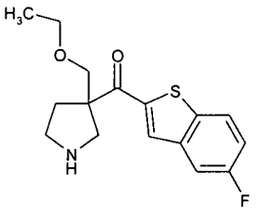
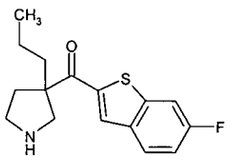
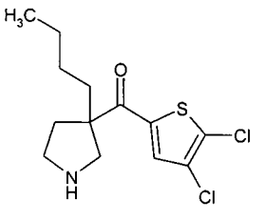
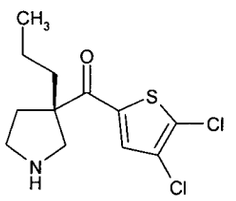
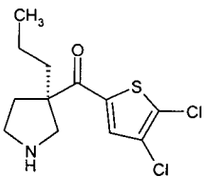
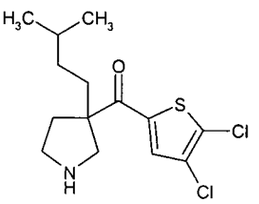
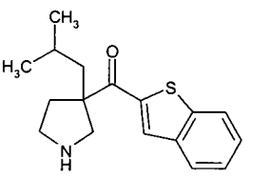
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				9,26	8,24	6,36
302		(3-propil-piperidin-3-il)-(3,4,5-tricloro-fenil)-metanona	241,0-215,0			
				7,65	5,33	5,32
303		(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	265,6-266,9			
				7,65	5,82	5,79
304		(3-propil-piperidin-3-il)-[4-(1H-pirazol-3-il)-fenil]-metanona; compuesto con ácido (E)-but-2-enodioico	154,0-155,0 (sal succinato)			
				8,78	6,34	5,79
305		(4-cloro-naftalen-1-il)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	131,0-132,0			
				7,5	6,12	5,31
306		(4-cloro-3-metoximetil-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	310			
				8,08	6,27	6,15
307		(4,5-dicloro-2-fluor-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	182,0-182,5			
				8,5		5,35
308		indan-5-il-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	76,0-77,0			
				8,98	8,46	6,16
309		(4-cloro-3-ciclopropil-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	84,5-85,5			

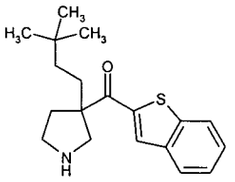
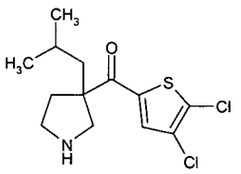
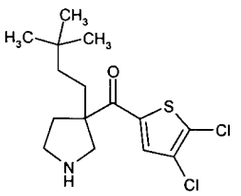
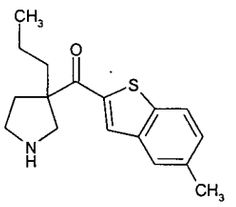
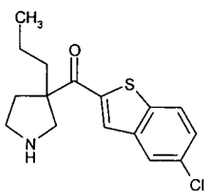
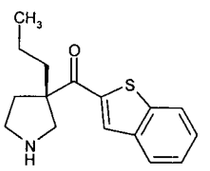
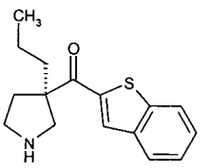
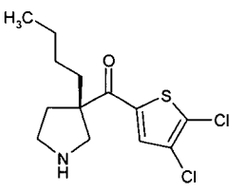
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				7,46	5,83	5,31
310		1-[2-cloro-5-(3-propil-piperidina-3-carbonil)-fenil]-etanona	308			
				9,18	7,86	5,93
311		(3,4-dicloro-5-metil-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	220,0-221,0			
				5,43	5,35	5,31
312		2-cloro-N,N-dimetil-5-(3-propil-piperidina-3-carbonil)-benzamida	337			
				5,46	5,35	5,31
313		2-cloro-N-metil-5-(3-propil-piperidina-3-carbonil)-benzamida	323			
				8,98	6,82	6,05
314		(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	312			
				6,08	5,35	5,31
315		(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	344			
				8,78	6,62	6,07
316		(4-cloro-3-metoxi-fenil)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	296			
				6,02	5,96	5,98
317		(3,4-dicloro-fenil)-((1R,2S,5R)-2-metil-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-2-il)-metanona	299			
				7,94	6,16	6,47
318		(3,4-dicloro-fenil)-((1R,2R,5R)-2-metil-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-2-il)-metanona	299			

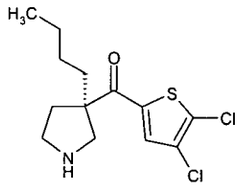
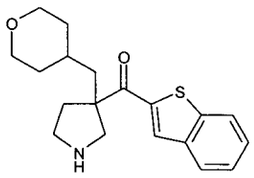
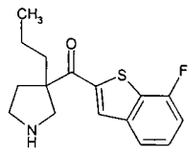
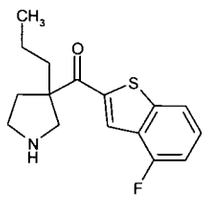
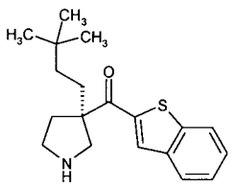
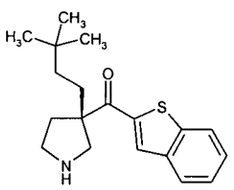
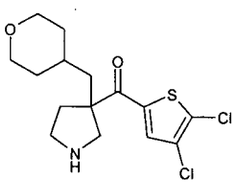
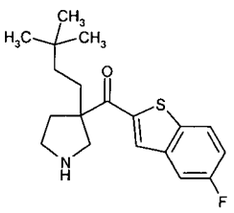
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				5,88	5,98	6,62
319		((1R,2S,5R)-2-butil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona	90,0-91,0			
				5,9		6,36
320		(3,4-dicloro-fenil)-((1R,2S, 5R)-2-propil-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-2-il)-metanona	145,0-146,0			
				8,1	6,47	7,46
321		(3,4-dicloro-fenil)-((1R,2R, 5R)-2-propil-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-2-il)-metanona	238,0-239,0			
				8,93	6,18	5,29
322		2-cloro-5-(3-propil-piperidina-3-carbonil)-benzonitrilo	197,0-198,0			
				7,55	5,3	5,29
323		4-(3-propil-piperidina-3-carbonil)-ftalonitrilo	186,0-187,0			
				7,74	7,67	6,56
324		(6-cloro-bifenil-3-il)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	201,0-202,0			
325		(3,4-dicloro-fenil)-((1R,2R, 5R)-2-isobutil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-metanona	341			
326		((1R,2R,5R)-2-butil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona	100,0-114,0			
				7,82	7	7,24
363		(2-propil-pirrolidin-2-il)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-metanona	258			

Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
364		(4,5-dicloro-piridin-2-il)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona	288	7,98	7,81	6,68
365		(5,6-dicloro-piridin-2-il)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona	288	7,5	7,16	7,75
366		(5-cloro-piridin-2-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	253	7,54	7,66	6,22
367		(5,6-dicloro-piridin-2-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	288	7,64	7,04	7,08
368		(4,5-dicloro-piridin-2-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	288	7,9	8,58	6,84
369		(5,6-dicloro-piridin-2-il)-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	302	7,96	7,4	7,37
370		(4,5-dicloro-piridin-2-il)-[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	330	7,89	8,04	7,95
371		[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-quinolin-2-il-metanona	311	8,69	8,52	8,36

Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				8	8,42	8,14
372		[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-(1H-pirrolo-[3,2-b]piridin-5-il)-metanona	300			
373		(3,4-dicloro-fenil)-(2-propil-azetidin-2-il)-metanona	252,6-254,0			
				8,1	7,24	7,31
374		(4,5-dicloro-tiofen-2-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	293			
				7,32	6,48	6,05
375		(4-cloro-tiofen-2-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	258			
				8,8	7,78	7,42
376		benzo[b]tiofen-2-il-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	274			
				7,56	5,94	5,75
377		(3-cloro-tiofen-2-il)-(3-propil-piperidin-3-il)-metanona	272			
				8,98	7,32	6,37
378		(5-fluor-benzo[b]tiofen-2-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	292			
				8,02	7,68	7,41
379		(4,5-dicloro-tiofen-2-il)-(3-etoximetil-pirrolidin-3-il)-metanona	309			

Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				9,36	7,4	6,58
380		(3-etoximetil-pirrolidin-3-il)-(5-fluor-benzo[b]tiofen-2-il)-metanona	308			
				9	6,48	6,22
381		(6-fluor-benzo[b]tiofen-2-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	292			
				8,34	7,76	8,16
382		(3-butil-pirrolidin-3-il)-(4,5-dicloro-tiofen-2-il)-metanona	307			
				8,54	7,66	7,73
383		(4,5-dicloro-tiofen-2-il)-((S)-3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	293			
				6,83		6,24
384		(4,5-dicloro-tiofen-2-il)-((R)-3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	293			
				8,5	8,04	8,57
385		(4,5-dicloro-tiofen-2-il)-[3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	321			
				9,2	7,94	7,97
386		benzo[b]tiofen-2-il-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	288			

Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
387		benzo[b]tiofen-2-il-[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	316	8,92	8,58	8,9
388		(4,5-dicloro-tiofen-2-il)-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	307	8,66	7,64	8,1
389		(4,5-dicloro-tiofen-2-il)-[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	335	8,34	8,08	8,66
390		(5-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	288	9,17	6,62	6,39
391		(5-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	308	9,21	6,92	6,75
392		benzo[b]tiofen-2-il-((S)-3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	274	9,08	7,76	7,41
393		benzo[b]tiofen-2-il-((R)-3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	274	7,3	6,48	5,88
394		((S)-3-butil-pirrolidin-3-il)-(4,5-dicloro-tiofen-2-il)-metanona	307	8,42	7,9	8,34

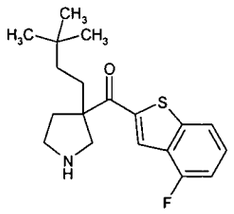
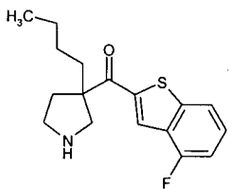
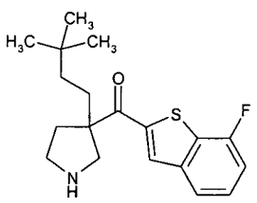
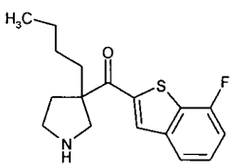
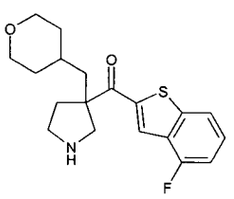
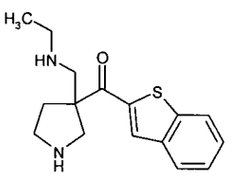
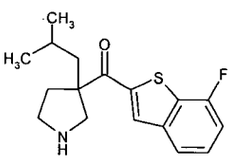
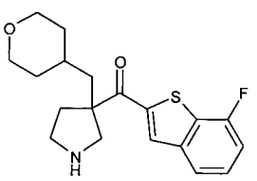
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				6,94	6,34	6,66
395		((R)-3-butil-pirrolidin-3-il)-(4,5-dicloro-tiofen-2-il)-metanona	307			
				8,69	7,92	7,91
396		benzo[b]tiofen-2-il-[3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-metanona	330			
				9,09	7,22	7,27
397		(7-fluor-benzo[b]tiofen-2-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	292			
				8,47	6,92	7,04
398		(4-fluor-benzo[b]tiofen-2-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	292			
				7,05	7,42	6,52
399		benzo[b]tiofen-2-il-[(R)-3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	217,0-218,0			
				9,08	8,62	8,79
400		benzo[b]tiofen-2-il-[(S)-3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	219,0-220,0			
				8,1	7,65	7,9
401		(4,5-dicloro-tiofen-2-il)-[3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-metanona	349			
				8,75	8,33	8,08
402		[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-(5-fluor-benzo-[b]tiofen-2-il)-metanona	209,0-210,0			

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltd.

Patente de invención

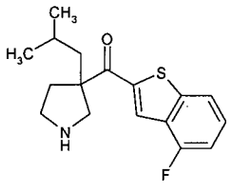
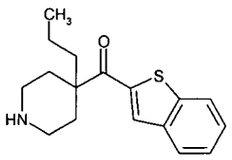
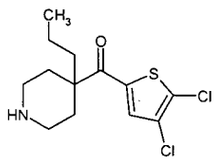
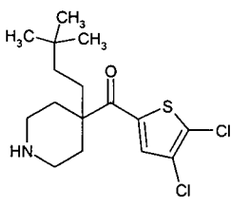
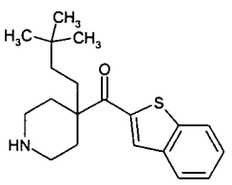
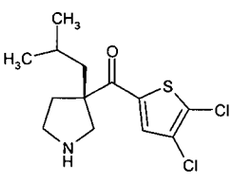
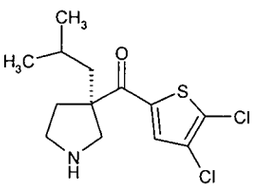
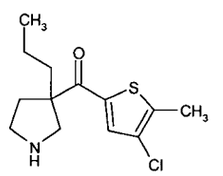
09-53154

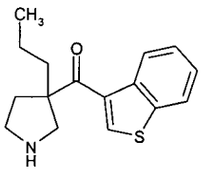
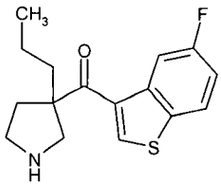
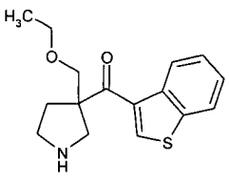
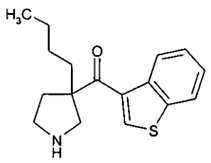
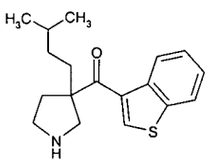
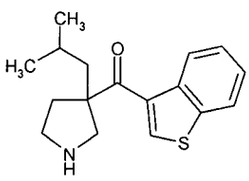
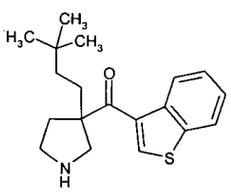
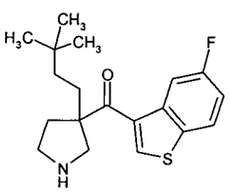
2/2

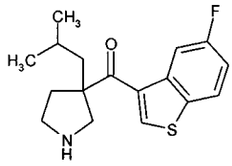
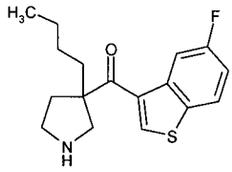
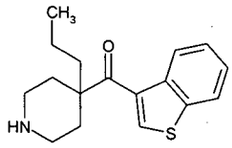
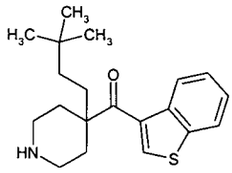
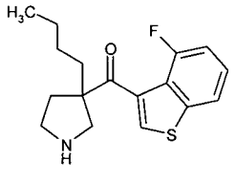
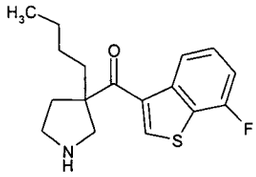
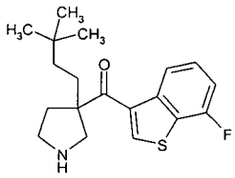
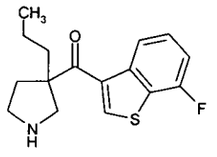
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				8,62	8,36	8,54
403		[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-(4-fluor-benzo-[b]tiofen-2-il)-metanona	334			
				8,66	7,95	8
404		(3-butil-pirrolidin-3-il)-(4-fluor-benzo[b]tiofen-2-il)-metanona	306			
				8,33		8,1
405		[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-(7-fluor-benzo[b]tiofen-2-il)-metanona	334			
				9	8,07	7,92
406		(3-butil-pirrolidin-3-il)-(7-fluor-benzo[b]tiofen-2-il)-metanona	306			
				8,58	7,54	7,8
407		(4-fluor-benzo[b]tiofen-2-il)-[3-(tetrahidro-piran-4-il-metil)-pirrolidin-3-il]-metanona	116,0-117,0			
				7,61	6,6	6,3
408		benzo[b]tiofen-2-il-(3-etil-amino-pirrolidin-3-il)-metanona	289			
				9,16	7,68	7,69
409		(7-fluor-benzo[b]tiofen-2-il)-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	306			
				9,12	8	8,06
410		(7-fluor-benzo[b]tiofen-2-il)-[3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-metanona	348			

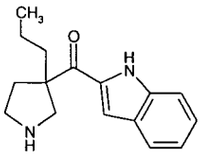
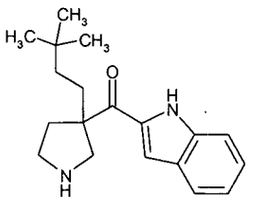
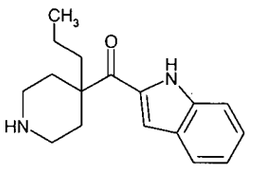
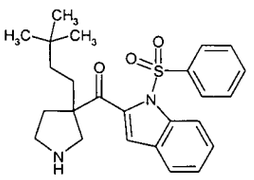
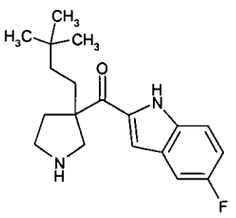
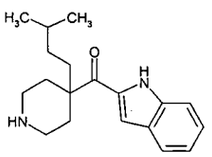
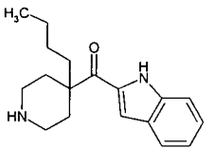
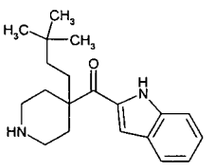
S315 4/09

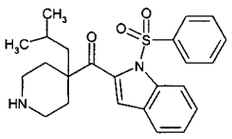
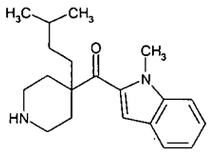
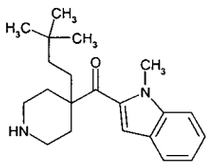
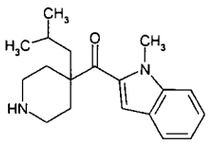
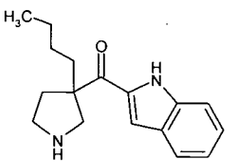
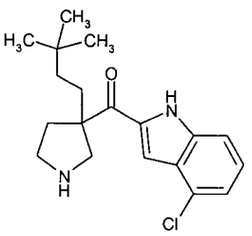
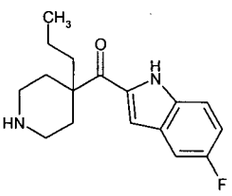
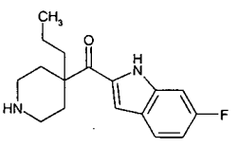
T 2

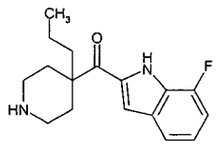
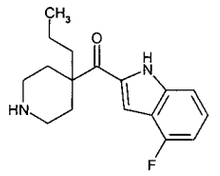
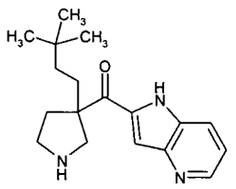
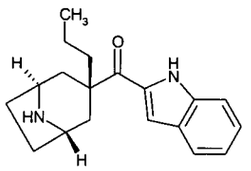
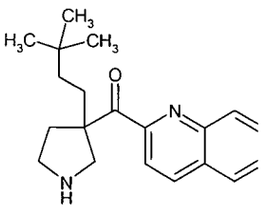
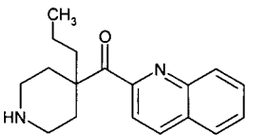
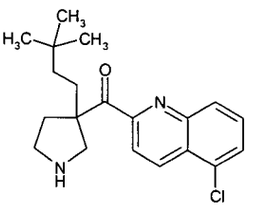
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				8,82	7,7	7,78
411		(4-fluor-benzo[b]tiofen-2-il)-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	174,0-175,0			
				9,38	7,62	7,78
412		benzo[b]tiofen-2-il-(4-propil-piperidin-4-il)-metanona	288			
				9,11	7,84	8,2
413		(4,5-dicloro-tiofen-2-il)-(4-propil-piperidin-4-il)-metanona	307			
				8	7,58	8,46
414		(4,5-dicloro-tiofen-2-il)-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-il]-metanona	349			
				8,13	7,56	8,08
415		benzo[b]tiofen-2-il-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-il]-metanona	330			
				9,02	8,02	8,38
416		(4,5-dicloro-tiofen-2-il)-((S)-3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	166,0-168,0			
				7,66	7,02	7,49
417		(4,5-dicloro-tiofen-2-il)-((R)-3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	165,0-167,0			
418		(4-cloro-5-metil-tiofen-2-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	272			

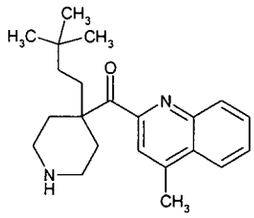
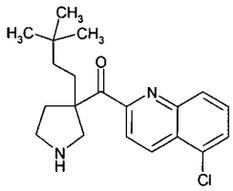
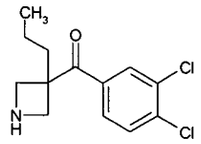
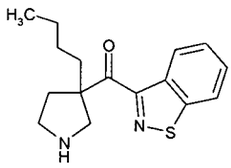
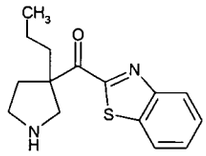
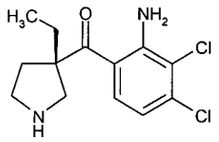
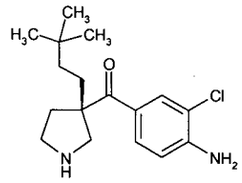
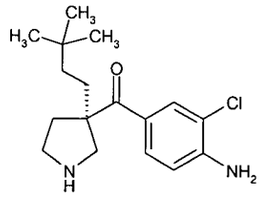
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
419		benzo[b]tiofen-3-il-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	274	9,49	8,68	7,78
420		(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	292	9,08	8,26	7,49
421		benzo[b]tiofen-3-il-(3-etoximetil-pirrolidin-3-il)-metanona	290	9,18	8,49	7,14
422		benzo[b]tiofen-3-il-(3-butil-pirrolidin-3-il)-metanona	288	9,28	9	8,25
423		benzo[b]tiofen-3-il-[3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	302	9,24	9	8,72
424		benzo[b]tiofen-3-il-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	288	9,56	8,97	8,12
425		benzo[b]tiofen-3-il-[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	316	8,92	8,74	8,7
426		[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-(5-fluor-benzo-[b]tiofen-3-il)-metanona	334	8,42	8,44	8,26

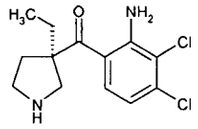
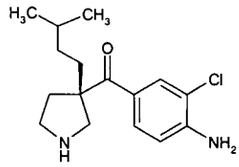
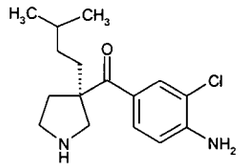
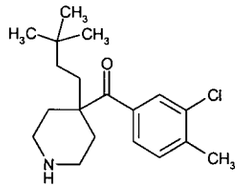
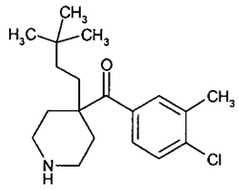
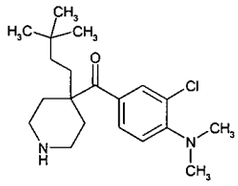
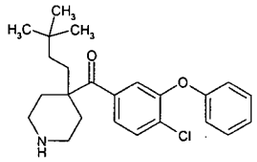
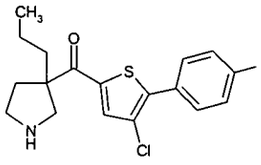
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				9,04	8,28	7,72
427		(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-il)-(3-isobutil-pirrolidin-3-il)-metanona	306			
				8,7	8,36	7,86
428		(3-butil-pirrolidin-3-il)-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-il)-metanona	306			
				10,02	9,16	8,09
429		benzo[b]tiofen-3-il-(4-propil-piperidin-4-il)-metanona	288			
				8,8	8,59	8,29
430		benzo[b]tiofen-3-il-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-il]-metanona	330			
431		(3-butil-pirrolidin-3-il)-(4-fluor-benzo[b]tiofen-3-il)-metanona	306			
432		(3-butil-pirrolidin-3-il)-(7-fluor-benzo[b]tiofen-3-il)-metanona	306			
433		[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-(7-fluor-benzo-[b]tiofen-3-il)-metanona	334			
434		(7-fluor-benzo[b]tiofen-3-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	292			

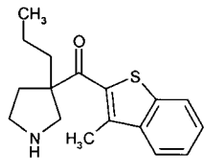
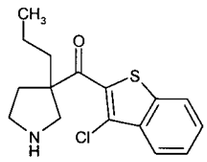
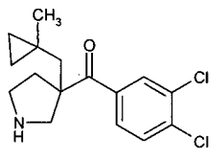
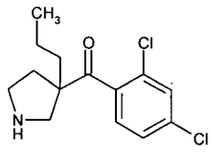
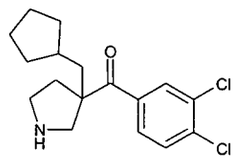
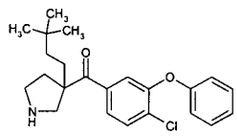
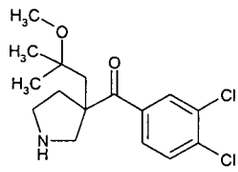
Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				7,91	7,24	6,64
435		(1H-indol-2-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	257			
				8,21	8,57	8,55
436		[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-(1H-indol-2-il)-metanona	299			
				8,76	7,1	7,38
437		(1H-indol-2-il)-(4-propil-piperidin-4-il)-metanona	271			
438		(1-bencenosulfonil-1H-indol-2-il)-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-il]-metanona	439			
				8,28	8,22	7,41
439		[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-(5-fluor-1H-indol-2-il)-metanona	317			
				8,18	7,51	8,1
440		(1H-indol-2-il)-[4-(3-metil-butil)-piperidin-4-il]-metanona	299			
				8,44	7,32	7,9
441		(4-butil-piperidin-4-il)-(1H-indol-2-il)-metanona	285			
				7,94	7,57	8,32
442		[4-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona	313			

Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
				7,68	6,52	6,6
443		(1-bencenosulfonil-1H-indol-2-il)-(4-isobutil-piperidin-4-il)-metanona	425			
				8,98	7,74	7,44
444		[4-(3-metil-butil)-piperidin-4-il]-(1-metil-1H-indol-2-il)-metanona	313			
				8,64	7,63	7,58
445		[4-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-il]-(1-metil-1H-indol-2-il)-metanona	327			
				8,98	7,74	8,03
446		(1H-indol-2-il)-(4-isobutil-piperidin-4-il)-metanona	299			
				8,61	7,78	7,76
447		(2-butil-pirrolidin-2-il)-(1H-indol-2-il)-metanona	271			
				8,31	7,74	7,73
448		(4-cloro-1H-indol-2-il)-[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	333			
449		(5-fluor-1H-indol-2-il)-(4-propil-piperidin-4-il)-metanona	289			
450		(6-fluor-1H-indol-2-il)-(4-propil-piperidin-4-il)-metanona	289			

Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
451		(7-fluor-1H-indol-2-il)-(4-propil-piperidin-4-il)-metanona	289			
452		(4-fluor-1H-indol-2-il)-(4-propil-piperidin-4-il)-metanona	289			
453		[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)-metanona	300			
454		(1H-indol-2-il)-((1R,2R,5R)-2-propil-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-2-il)-metanona	297			
455		[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-quinolin-2-il-metanona	311	8,69	8,52	8,36
456		(4-propil-piperidin-4-il)-quinolin-2-il-metanona	283			
457		(5-cloro-quinolin-2-il)-[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	345			

Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
458		[4-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-metanona	339			
459		[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-metanona	345			
460		(3,4-dicloro-fenil)-(3-propil-azetidin-3-il)-metanona	59,0-60,0			
461		benzo[d]isotiazol-3-il-(3-butil-pirrolidin-3-il)-metanona	289			
462		benzotiazol-2-il-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	275			
463		(2-amino-3,4-dicloro-fenil)-((S)-3-etil-pirrolidin-3-il)-metanona	288			
464		(4-amino-3-cloro-fenil)-[(S)-3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	226,2-232,5			
465		(4-amino-3-cloro-fenil)-[(R)-3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	223,3-231,0			

Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
466		(2-amino-3,4-dicloro-fenil)-((R)-3-etil-pirrolidin-3-il)-metanona	288			
467		(4-amino-3-cloro-fenil)-[(S)-3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	193,1-199,2			
468		(4-amino-3-cloro-fenil)-[(R)-3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	295			
469		(3-cloro-4-metil-fenil)-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-il]-metanona	237,6-238,6			
470		(4-cloro-3-metil-fenil)-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-il]-metanona	223,0-225,2			
471		(3-cloro-4-dimetilamino-fenil)-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-il]-metanona	351			
472		(4-cloro-3-fenoxi-fenil)-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-il]-metanona	400			
473		[4-cloro-5-(4-fluor-fenil)-tiofen-2-il]-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	60,0-71,0			

Ej.	Estructura	Nombre	p.f./M+H	SERT	NET	DAT
474		(3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	288			
475		(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	308			
476		(3,4-dicloro-fenil)-[3-(1-metil-ciclopropilmetil)-pirrolidin-3-il]-metanona	313			
477		(2,4-dicloro-fenil)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona	287			
478		(3-ciclopentilmetil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona	327			
479		(4-cloro-3-fenoxi-fenil)-[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona	386			
480		(3,4-dicloro-fenil)-[3-(2-metoxi-2-metil-propil)-pirrolidin-3-il]-metanona	331			

Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por una gran variedad de métodos, que se describen los esquemas de reacciones de síntesis ilustrativos que siguen.

Los materiales y reactivos de partida utilizados para obtener estos compuestos son por lo general productos comerciales suministrados por empresas tales como Aldrich Chemical

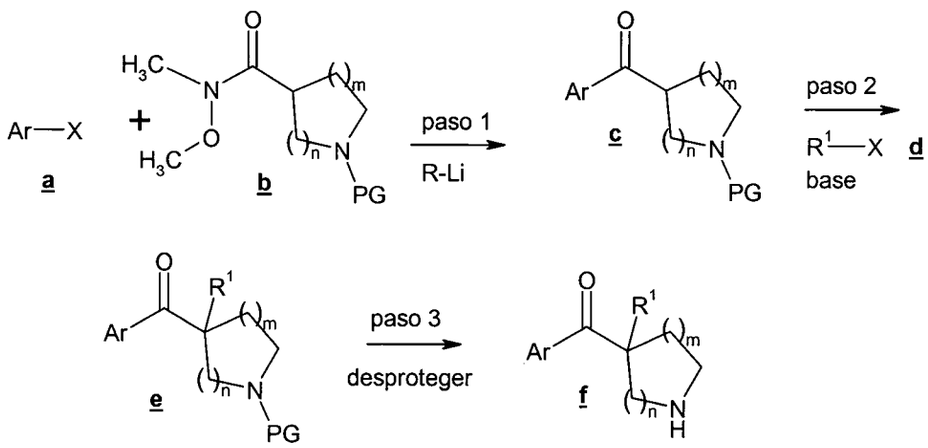
Co., o se obtienen por métodos ya conocidos de los expertos en la materia aplicando procedimientos descritos en manuales de referencia, por ejemplo: Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacciones de síntesis son meramente ilustrativos de algunos métodos que permiten sintetizar los compuestos de la presente invención, pudiendo introducirse diversas modificaciones en estos esquemas de reacciones de síntesis que los expertos en la materia intuirán con facilidad después de haber leído las descripciones contenidas en esta solicitud.

Los materiales de partida y los productos intermedios de los esquemas de reacciones de síntesis pueden aislarse y purificarse, si se desea, aplicando técnicas convencionales, incluidas, pero sin limitarse a ellas: la filtración, la destilación, la cristalización, la cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse aplicando métodos convencionales, incluidas las constantes físicas y los datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones que se describen se realizan con preferencia en una atmósfera inerte a presión atmosférica y en un intervalo de temperaturas de reacción comprendido entre -78°C y 150°C, con mayor preferencia entre 0°C y 125°C y con preferencia especial y de modo conveniente a temperatura ambiente, p.ej., a 20°C.

En el siguiente esquema A se ilustra un procedimiento de síntesis aplicable a la obtención de compuestos de la invención, en los que X es halógeno u otro grupo saliente que puede ser igual o diferente según su aparición, PG es un grupo protector y m, n, Ar y R^1 tienen los significados definidos antes.

ESQUEMA A



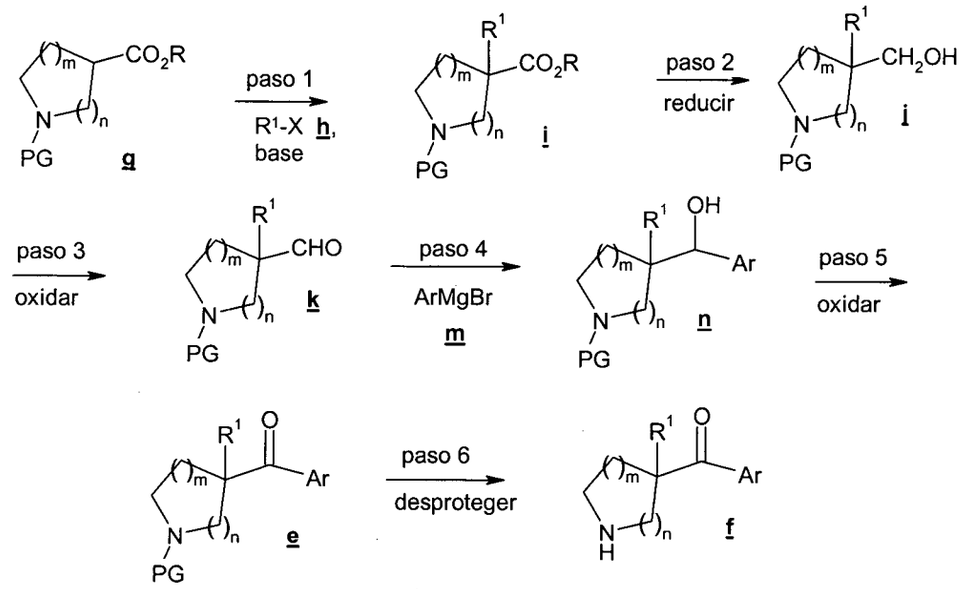
En el paso 1 del esquema A se hace reaccionar un compuesto arilo a, por ejemplo un haluro de arilo, con un compuesto b que es una amida heterocíclica protegida sobre N, en presencia de una base fuerte, por ejemplo un reactivo de alquil-litio, obteniéndose una aril-heterociclil-cetona c. Los valores de m y n en el compuesto b pueden elegirse de tal manera que resulte un resto heterocíclico del tipo pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo, azepinilo o similar. En el paso 2 se efectúa una alquilación por reacción de una aril-heterociclil-cetona c con un agente alquilante d, obteniéndose el compuesto e. El agente alquilante d puede ser, por ejemplo, un haluro de bencilo, un haluro de alquenilo u otro reactivo alquilante. A continuación puede

desprotegerse el compuesto e en el paso 3 para obtener el compuesto f, que es un compuesto de la fórmula I según la invención.

Son posibles numerosas variaciones de los procedimientos del esquema A y los expertos en química orgánica las comprenderán fácilmente. Por ejemplo, por N-alquilación del compuesto f pueden obtenerse compuestos, en los que R^2 es alquilo. Cuando el grupo R^1 que se introduce en el paso 2 es alquenilo o alquinilo, entonces puede efectuarse una reacción de hidrogenación para cambiar el R^1 por alquilo.

En el esquema B se representa otra vía de síntesis para obtener los compuestos de la invención, en los que R es alquilo inferior, PG es un grupo protector, X es un grupo saliente y m, n, Ar y R^1 tienen los significados definidos antes.

ESQUEMA B



En el paso 1 del esquema B se trata un éster de ácido carboxílico de amina cíclica g es con un agente alquilante h en presencia de una base fuerte, por ejemplo un reactivo de alquil-litio, obteniéndose la amina cíclica alquilada i. La amina cíclica g puede ser un resto pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo, azepinilo o similar, en función de los valores de m y n, tal como se ha indicado antes. En el paso 2 se reduce el grupo éster del compuesto i para obtener el compuesto alcohol primario j. Este paso de reducción 2 puede efectuarse, por ejemplo, empleando el $LiAlH_4$. A continuación se somete al compuesto alcohol j a una oxidación parcial en el paso 4, obteniéndose el compuesto aldehído k. La oxidación del paso 3 puede realizarse, por ejemplo, empleando un peryodinano de Dess Martin o un reactivo cromato. En el paso 4 se efectúa una alquilación por reacción del compuesto aldehído k con un bromuro de aril-magnesio m, obteniéndose un compuesto aril-alcohol n. En el paso 5 se oxida el alcohol n para formar el correspondiente compuesto aril-cetona e. Puede efectuarse la oxidación, por ejemplo, empleando el MnO_2, un reactivo de Swern o otro agente oxidante similar. En el paso 6 se desprotege el compuesto aril-cetona e para obtener el compuesto f, que es un compuesto de la fórmula I según la invención.

Son posibles muchas variaciones del procedimiento del esquema B, que se consideran incluidas dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, en el paso 4 puede utilizarse un reactivo de aril-litio. Los detalles específicos para obtener

los compuestos de la invención se describen en la siguiente sección de los ejemplos.

Utilidad

Los compuestos de la invención pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades o estados patológicos asociados con la neurotransmisión de la serotonina, la neurotransmisión de la norepinefrina y/o la neurotransmisión de la dopamina. Tales enfermedades y estados incluyen los trastornos depresivos y ansiolíticos, así como la esquizofrenia y otras sicosis, discinesias, adicción a las drogas, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, trastornos de déficit de atención, por ejemplo el ADHD, conducta obsesivo-compulsiva, ataques de pánico, fobias sociales, trastornos de ingestión de comida, por ejemplo obesidad, anorexia, bulimia y comilonas excesivas ("binge-eating"), estrés, hiperglucemia, hiperlipidemia, diabetes no dependiente de la insulina, trastornos manifestados en ataques, por ejemplo la epilepsia y el tratamiento de estados asociados con lesiones neurológicas resultantes de la apoplejía, traumatismo cerebral, isquemia cerebral, lesión craneal y hemorragias.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse también para el tratamiento de trastornos y estados patológicos del tracto urinario, por ejemplo incontinencia por estrés, incontinencia por urgencia, hipertrofia benigna de la próstata (BPH), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, obstrucción de la salida, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad

pélvica, uretritis, prostatodinia, cistitis e hipersensibilidad idiopática de la vejiga.

Los compuestos de la invención poseen además propiedades antiinflamatorias y/o analgésicas "in vivo" y, por consiguiente, se espera que puedan utilizarse en el tratamiento de estados patológicos asociados con estados de dolor, debidos a una gran variedad de causas, incluidos, pero sin limitarse a ellos: el dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o dolores de cabeza en racimo, lesiones nerviosas, neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesiones post-traumáticas (incluidas las fracturas y lesiones ocurridas en la práctica del deporte) y dolor asociado con los trastornos intestinales funcionales, por ejemplo el síndrome del intestino irritable.

Los compuestos de la invención son también útiles para el tratamiento de la artritis, incluidas, pero sin limitarse a ellas: la artritis reumatoide, las espondiloartropatías, las artritis gotosa, la osteoartritis, el lupus sistémico eritematoso y la artritis juvenil, la osteoartritis, la artritis gotosa y otros estados patológicos artríticos.

Administración y composición farmacéutica

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la presente invención o un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable o

un solvato del mismo, junto con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y eventualmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptables para los agentes destinados a finalidades similares. Los intervalos idóneos de dosificación se sitúan por ejemplo en 1-500 mg al día, con preferencia 1-100 mg al día y con preferencia especial 1-30 mg al día, en función de muchos factores, por ejemplo la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y la forma de administración, la indicación a la que va dirigida la administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al paciente. Una persona experta en tratar estas enfermedades será capaz de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada, sin experimentar de modo innecesario, y en base a sus conocimientos personales y a la descripción de esta solicitud.

Los compuestos de la presente invención se administrarán en forma de formulaciones farmacéuticas que los contienen y son idóneas para la administración oral (incluida la bucal y la sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluidas la intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma idónea para la administración por inhalación o insuflación. El modo preferido de administración es en general el

oral utilizando un régimen conveniente de dosis diarias que se puede ajustar a la gravedad de la dolencia.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes, excipientes o diluyentes convencionales, puede incorporar a la forma de las composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosis unitarias pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas unitarias de dosificación pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del principio activo, acorde con el intervalo de dosificación diaria deseado que se vaya a aplicar. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones para la liberación persistente o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para uso rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen un (1) miligramo de principio activo o, con mayor amplitud, de 0,01 a cien (100) miligramos por tableta, son por lo tanto formas de dosificación unitaria representativas e idóneas.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden contener un compuesto o compuestos de la presente invención o las sales farmacéuti-

camente aceptables del mismo en calidad de principio activo. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos (obleas huecas), supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones idóneas y se compacta para adquirir la forma y tamaño deseados. Los polvos y las tabletas contienen con preferencia del uno (1) al setenta (70) por cien de principio activo. Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" designa la formulación del compuesto activo junto con el material de encapsulado en calidad de excipiente, dando lugar a una cápsula en la que el principio activo, con o sin excipiente, está envuelto por el excipiente, que está asociado con él. De igual manera se incluyen los sellos y las pastillas. Las tabletas, polvos,

cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden tener formas sólidas idóneas para la administración oral.

Otras formas idóneas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida, entre las que se cuentan las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbita o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y, además del componente activo, pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en ampollas, jeringuillas pre-envasadas, recipientes de infusión de pe-

MBS

queño volumen o recipientes multidosis, que contienen además un conservante. Las composiciones pueden adoptar también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes aceitosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p. ej. oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede presentarse en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para la reconstitución antes del uso en un vehículo idóneo, p.ej. agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplasto (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada,

normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, por ejemplo, por agitación. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes idóneos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebuli-

zador, el uso puede realizarse por ejemplo mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluormetano, el triclorofluormetano o el diclorotetrafluoretano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en envases tipo blíster, a partir de los que puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con un recubrimiento entérico, adaptado a la liberación continuada o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de entrega son ventajosos en el caso de que sea necesaria una entrega continuada y cuando es crucial la sumisión o cumplimiento de un régimen de tratamiento por parte del paciente. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se incorporan a menudo a un soporte sólido, adhesivo sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de penetración, p.ej. la azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación continua se insertan de modo subcutáneo en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos llevan encapsulado el compuesto en una membrana lípida soluble, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en formas de dosificación unitaria. En dichas formas se subdivida la preparación en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas envasadas, cápsulas y polvos en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria puede ser también una cápsula, una tableta, un sello o incluso una pastilla, o

bien puede ser un número apropiado de cualquiera de ellas en forma envasada.

Otros excipientes farmacéuticamente idóneos y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, coordinado por E. W. Martin, editorial Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. A continuación se describen formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención.

Ejemplos

Las preparaciones y ejemplos que siguen se presentan para permitir a los expertos en la materia una mejor comprensión y práctica de la presente invención. No deben tomarse como limitaciones del alcance de la presente invención, sino como meramente ilustrativas y representativas de la misma. En los ejemplos se emplean las abreviaturas siguientes.

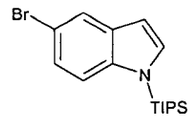
Abreviaturas

AcOH	ácido acético
Bn	bencilo
$(BOC)_2O$	dicarbonato de di-tert-butilo
t-BuLi	tert-butil-litio
t-BuOH	alcohol tert-butílico
m-CPBA	ácido 3-cloroperoxibenzoico
DCM	diclorometano/cloruro de metileno
DEA	dietilamina
DIPEA	diisopropilamina
DIBALH	hidruro de diisobutil-aluminio

DMF	N,N-dimetilformamida
DMP	peryodinano de Dess Martin (acetato de 1,1-di-acetoxi-3-oxo-lambda*5*yodo-2-oxa-indan-1-ilo)
Dppf	1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno
EDC	clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
HPLC	cromatografía de líquidos de alta eficacia
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
LAH	hidruro de litio y aluminio
LHMDS	tris(trimetilsilil)amida de litio
MeOH	Metanol
MsCl	Cloruro de metansulfonilo
NBS	N-bromosuccinimida
PFBSF	fluoruro de perfluorbutanosulfonilo
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBAHS	hidrogenosulfato de tetrabutilamonio
TBDMS	tert-butildimetilsililo
TMSI	yodotrimetilsilano
TEA	trietilamina
TIPS	triisopropilsililo
TFA	ácido trifluoracético
THF	tetrahidrofurano
TMAF	fluoruro de tetrametilamonio
TMS	trimetilsililo

Obtención 1

5-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-indol



En atmósfera de nitrógeno se añade a -78° C una solución de la bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 28 ml, 28 mmoles) a una solución del 5-bromoindol (5,00 g, 25,5 mmoles) en THF (60 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 20 minutos, después se le añade el cloruro de triisopropilsililo (5,7 ml, 26,8 mmoles). Se agita la mezcla resultante a -78°C durante 20 minutos, después se calienta a temperatura ambiente durante un período de 1 hora. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl, se diluye con agua y se extrae la mezcla resultante con EtOAc. Se separa la fase orgánica, se seca con $MgSO_4$, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose un aceite en bruto que se purifica por cromatografía flash (hexano 100 %), obteniéndose 8,94 g (rendimiento = 99 %) del 5-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-indol en forma de aceite incoloro.

De manera similar, empleando los materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos siguientes:

5-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-indazol (rendimiento = 86 %, sólido amarillo);

5-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (rendimiento = 87 %, sólido amarillo);

5-bromo-2-metil-1-triisopropilsilanil-1H-indol;

5-bromo-1-triisopropilsilanil-2,3-dihidro-1H-indol (rendimiento = 100 %, sólido blanco);

5-bromo-1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-indol; y

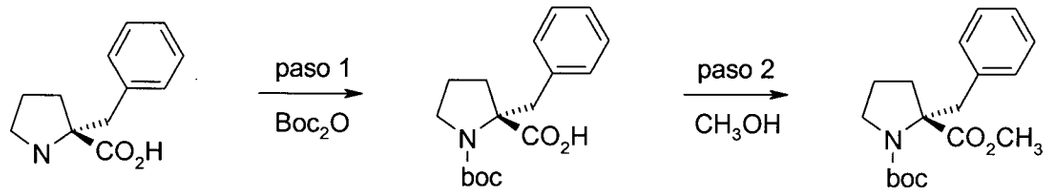
5-bromo-7-fluor-1-triisopropilsilanil-1H-indol.

Obtención 2

(R)-2-bencil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo

Se lleva a cabo la síntesis del (R)-2-bencil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo con arreglo al proceso representado en el esquema C.

ESQUEMA C



Paso 1: (R)-2-bencil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo

Se agita en atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos una mezcla del ácido (R)-2-bencil-pirrolidina-2-carboxílico (2,07 g, 10,1 mmoles) y hidróxido de tetrametilamonio pentahidratado (1,83 g, 10,1 mmoles) en acetonitrilo (100 ml), después se le añade el $(Boc)_2O$ (3,31 g, 15,2 mmoles). Pasadas 48 horas se añade una segunda porción de $(Boc)_2O$ (1,10 g, 5,0 mmoles). Después de 24 horas se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se reparte entre éter (100 ml) y agua (50 ml). Se lava la fase acuosa con éter (50 ml) después se acidifica a pH 4 con ácido cítrico acuoso del 10 % (20 ml). Se extrae la solución resultante con EtOAc, se reúnen los extractos, se lavan con salmuera (30 ml), se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose

el (R)-2-bencil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo (1,26 g, 4,13 mmoles, 41 %) en forma de espuma.

Paso 2: (R)-2-bencil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo

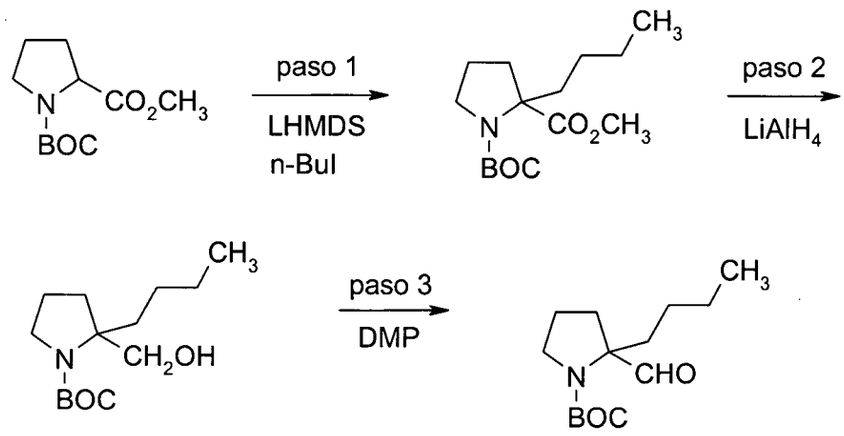
A una solución agitada de (R)-2-bencil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo (1,23 g, 4,0 mmoles) en THF (10 ml) y metanol (10 ml) se le añade por goteo a 0°C en atmósfera de nitrógeno el TMS-diazometano (5,0 ml de una solución 2,0 M en hexanos, 5,0 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente después se concentra con vacío, obteniéndose un aceite (1,36 g). Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 5 al 15 % en hexanos) se obtiene el (R)-2-bencil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (1,03 g, 3,23 mmoles, 81 %) en forma de aceite.

Obtención 3

2-n-butil-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se efectúa la síntesis del 2-butil-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo con arreglo al proceso representado en el esquema D.

ESQUEMA D



Paso 1: 2-n-butil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo

A una solución agitada de pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (3,00 g, 13,1 mmoles) en THF (50 ml) se le añade por goteo a -78°C y en atmósfera de nitrógeno el LHMDS (14,4 ml de una solución 1,0 M en THF, 14,4 mmoles). Pasados 30 minutos se añade por goteo una solución de 1-yodobutano (2,23 ml, 19,7 mmoles) en THF (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos a -78°C, se calienta a temperatura ambiente durante 90 minutos, después se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite amarillo (4,5 g). Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 10 % en hexanos) se obtiene el 2-butil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (2,57 g, 9,01 mmoles, 69 %) en forma de aceite incoloro transparente.

Aplicando el procedimiento anterior y utilizando los materiales de partida apropiados se obtienen los compuestos siguientes:

2-propil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (aceite incoloro, 85 %) empleando 1-yodopropano;

2-etoximetil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (aceite incoloro, 76 %) empleando clorometoxi-etano;

2-(3,3-difluor-alil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (aceite incoloro, 11 %) empleando 1,1,1-trifluor-3-yodopropano;

2-isopropoximetil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo (aceite incoloro, 49 %) a partir del éter de clorometoxiisopropilo y pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo;

2-isobutil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo (aceite incoloro, 67 %) a partir del 1-yodo-2-metil-propano y pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo;

2-ciclopropilmetil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo (aceite incoloro, 50 %) a partir del bromuro de ciclopropilmetilo y pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo;

5,5-dimetil-2-propil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo, (aceite incoloro, 76 %) a partir del 1-yodopropano y 5,5-dimetil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo;

(2R,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-propil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (aceite incoloro, 26 %) y (2S,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-propil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo aceite incoloro, 30 %) a partir del 1-yodopropano y (2S,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo;

2-propil-azetidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (aceite incoloro, 80 %) a partir del 1-yodopropano y azetidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo;

2-propil-piperidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo, (aceite incoloro, 38 %) a partir del 1-yodopropano y piperidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo; y

2-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo.

Paso 2: 2-n-butil-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del 2-butil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (0,842 g, 2,95 mmoles) en THF (30 ml) se le añade por goteo a 0°C en atmósfera de nitrógeno se le añade el $LiAlH_4$ (2,95 ml de una solución 1,0 M en THF, 2,95 mmoles). Pasados 15 min se interrumpe la reacción por adición de sulfato sódico decahidratado (2,5 g) y después se filtra la mezcla. Se lava la torta del filtro con DCM (50 ml), después se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío, obteniéndose el 2-butil-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

(0,763 g) en forma de aceite incoloro transparente, que se emplea directamente sin más purificación.

Aplicando el procedimiento anterior y usando materiales de partida apropiados se obtienen los compuestos siguientes:

2-hidroximetil-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite amarillo, 94 %);

2-hidroximetil-2-isopropoximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 89 %);

2-hidroximetil-2-isobutil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, (aceite incoloro, 100 %);

2-ciclopropilmetil-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, aceite incoloro, 100 %);

2-hidroximetil-5,5-dimetil-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, (aceite incoloro, 100 %);

(2S,4R)-2-hidroximetil-2-propil-4-(1,1,2,2-tetrametil-propoxi)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, (aceite incoloro, 100 %) y

2-hidroximetil-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo.

Paso 3: 2-n-butil-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del 2-2-butil-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,763 g, aprox. 2,95 mmoles) en DCM (30 ml) se le añade en una sola porción a 0°C y en atmósfera de nitrógeno el DMP (2,50 g, 5,90 mmoles), después se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Pasadas 14 h se diluye la mezcla reaccionante con DCM (70 ml), se lava con NaOH 1 N (2 × 30 ml) y salmuera (30

ml), después se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 10 al 20 % en hexanos) se obtiene el 2-butil-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,359 g, 1,41 mmoles, 48 %) en forma de aceite amarillo pálido.

Aplicando el procedimiento anterior y usando materiales de partida apropiados se obtienen los compuestos siguientes:

2-formil-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 92 %);

2-formil-2-isopropoximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 77 %);

2-formil-2-isobutil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, (aceite incoloro, 79 %);

2-ciclopropilmetil-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, (aceite amarillo, 85 %);

2-formil-5,5-dimetil-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, (aceite incoloro, 85 %):

(2S,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-formil-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, (aceite incoloro, 63 %); y

2-formil-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Obtención 4

2-etoximetil-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

El procedimiento de síntesis de esta obtención se representa en el siguiente esquema E.

ESQUEMA E



A una solución agitada de 2-etoximetil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (1,00 g, 3,48 mmoles, obtenida aplicando el procedimiento de obtención 3, paso 1) en THF (40 ml) se le añade por goteo a -78°C en atmósfera de nitrógeno el DIBALH (4,09 ml de una solución 1,7 M en $PhCH_3$, 6,96 mmoles) durante 15 minutos, de modo que la temperatura interna no supere los -75°C. Después de 4,5 horas se interrumpe la reacción por adición de sulfato sódico decahidratado (4 g) y MeOH (0,5 ml) y después se calienta la mezcla a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc (50 ml) y se filtra. Se lava la torta del filtro con EtOAc (200 ml), se reúnen los líquidos filtrados, se concentran con vacío, obteniéndose un aceite incoloro. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 10 al 30 % en hexanos) se obtiene el 2-etoximetil-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,528 g, 2,05 mmoles, 59 %) en forma de aceite incoloro transparente.

Aplicando el procedimiento anterior y usando materiales de partida apropiados se obtienen los compuestos siguientes:

2-(3,3-difluor-alil)-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 100 %);

(2R,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-formil-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 36 %);

2-formil-2-propil-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 53 %); y

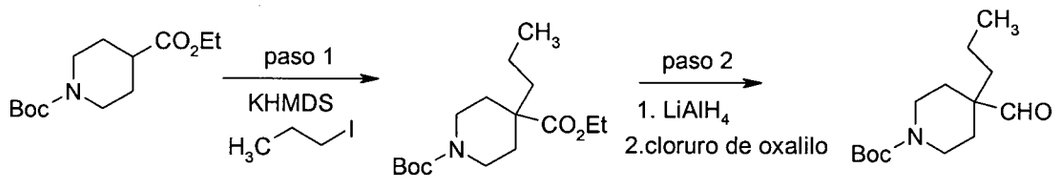
2-hidroximetil-2-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 72 %).

Obtención 5

4-formil-4-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

El procedimiento de síntesis de esta obtención se representa en el siguiente esquema F.

ESQUEMA F



Paso 1: 4-propil-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo

A una solución de hexametildisilazida potásica (29,1 g, 146 mmoles) en THF (200 ml) se le añade a -78°C el N-Boc-piperidina-4-carboxilato de etilo (25 g, 97 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 30 minutos, después se le añade lentamente el 1-yodopropano (14,2 ml, 146 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -78° C durante 20 minutos más, después se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (EtOAc

del 0 % al 50 % en hexanos), obteniéndose 19,3 g (66%) del 4-propil-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo en forma de aceite amarillo.

Paso 2: 4-formil-4-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 4-propil-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo (19,3 g, 64,3 mmoles) en THF (120 ml) se le añade lentamente a 0°C el hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 65 ml, 65 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante una hora, después se interrumpe la reacción por adición lenta de $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ sólido y se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante una hora. Se separan los sólidos por filtración a través de Celite, enjuagando con EtOAc. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo.

En un matraz aparte se disuelve el cloruro de oxalilo (5,4 ml, 64,3 mmoles) en diclorometano (150 ml) y se enfría a -78°C. Se le añade lentamente el sulfóxido de dimetilo (9,1 ml, 130 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 15 min. Se disuelve el aceite amarillo anterior en diclorometano (50 ml) y se añade lentamente. Después de agitar a -78°C durante 15 minutos se añade la Et_3N (45 ml, 322 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una hora, después se interrumpe la reacción con H_2O y se extrae la mezcla con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (EtOAc del 0 % al 50 % en

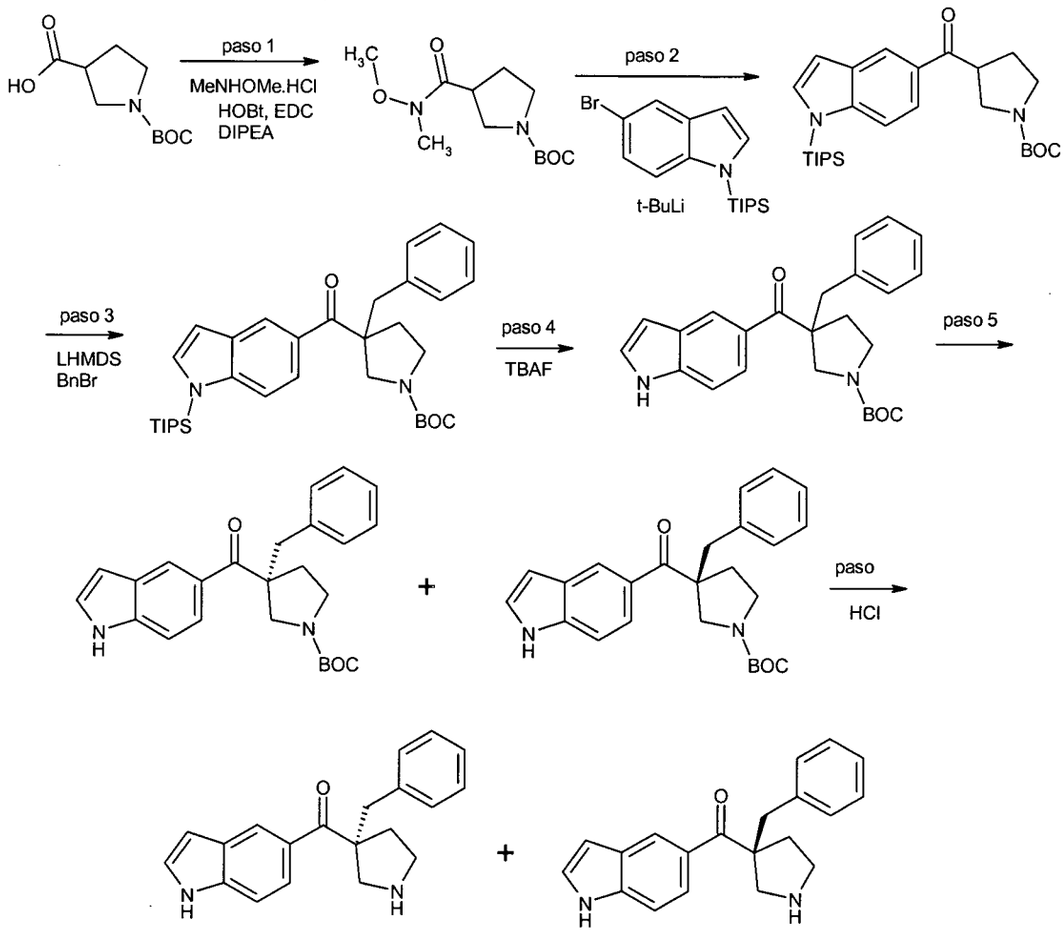
hexanos), obteniéndose 12,3 g (75 %) del 4-formil-4-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite incoloro.

Ejemplo 1

(3-bencil-pirrolidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema G.

ESQUEMA G



Paso 1: 3-(metoxi-metil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introducen el pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo (3,00 g, 13,93 mmoles), el clorhidrato de la N,O-dimetilhidroxilamina (1,63 g, 16,72 mmoles), el clorhidrato de la 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,94 g, 15,32 mmoles) y el 1-hidroxibenzotriazol (2,07 g, 15,32 mmoles) y se disuelven en DMF (30 ml). Se añade lentamente la diisopropiletilamina (6,1 ml, 34,82 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 horas. Se interrumpe la reacción por adición de agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 2,60 g (rendimiento = 72 %) de 3-(metoxi-metil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite amarillo pálido, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

De manera similar, aplicando el procedimiento del paso 1 se obtienen:

4-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo;

3-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo;

2-(metoxi-metil-carbamoil)-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo; y

3-(metoxi-metil-carbamoil)-azepina-1-carboxilato de tert-butilo.

Paso 2: 3-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añade el tert-butil-litio (1,7 M en pentano, 13 ml, 22,13 mmoles) a -78°C a una solución del 5-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-indol (3,54 g, 10,06 mmoles) en THF (35 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla reaccionante de color amarillo pálido a -78°C durante 15 minutos, después se le añade lentamente una solución de 3-(metoxi-metil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (2,60 g, 10,06 mmoles) en THF (5 ml). Se agita la mezcla resultante a -78°C durante 30 minutos, después se deja calentar a temperatura ambiente durante un período de 1 hora. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se reparte entre agua y EtOAc. Se seca la fase orgánica con $MgSO_4$, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (EtOAc del 10 % al 25 % en hexano), obteniéndose 2,66 g (rendimiento = 56 %) del 3-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite incoloro.

Paso 3: 3-bencil-3-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

En atmósfera de nitrógeno se añade a 0°C la bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 12,1 ml) a una solución de 3-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,90 g, 4,03 mmoles) en THF (25 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 10 minutos y después se le añade el bromuro de bencilo (1,9 ml, 16,12 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agita durante 1,5 horas. Se inte-

rrumpe la reacción por adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl, después se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica con $MgSO_4$, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (EtOAc del 10 % al 20 % en hexano), obteniéndose 1,55 g (rendimiento = 69 %) del 3-bencil-3-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca.

Paso 4: 3-bencil-3-(1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añade lentamente a 0°C una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 1,2 ml) a una solución de 3-bencil-3-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (670 mg, 1,19 mmoles) en THF (15 ml). Se agita la mezcla resultante de color amarillo claro a 0° C durante 20 minutos, después se interrumpe la reacción por adición de agua. Se extrae la mezcla resultante con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (EtOAc del 30 % al 50 % en hexano), obteniéndose 447 mg (rendimiento = 93 %) de 3-bencil-3-(1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca.

Paso 5: Separación del (+)-3-bencil-3-(1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo y (-)-3-bencil-3-(1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se separan los dos enantiómeros del 3-bencil-3-(1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo por HPLC quiral (empleando una columna Chiralpak IA, con una mezcla 90/10 de hexano/EtOH, caudal = 1,4 ml/min).

Enantiómero A:

$[\alpha]_D$ = + 8,6° (5,2 mg/1,0 ml de EtOH).

Enantiómero B:

$[\alpha]_D$ = -10,2° (5,2 mg/1,0 ml de EtOH).

Paso 6: (+)-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona y (-)-(3-bencil-pirrolidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona

Se añade una solución de HCl (1,0 M en MeOH, 12 ml) a una solución de 3-bencil-3-(1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, enantiómero A (257 mg, 0,635 mmoles) en MeOH (5 ml). Se agita la solución resultante de color amarillo pálido a temperatura ambiente durante 6 horas, después se enfría a 0°C y se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa de NaOH (1,0 M). Se diluye la mezcla con agua y se extrae con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (MeOH del 5 % al 10 % en DCM con 0,5 % de NH_4OH), obteniéndose 179 mg (rendimiento = 93 %) de la (3-bencil-pirrolidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona, que se disuelve en una mezcla de DCM/MeOH. Se añade una solución de HCl (1 M en Et_2O), se concentra la mezcla resultante a presión reducida y se tritura el residuo con Et_2O, obteniéndose 173 mg del clorhidrato de la (3-bencil-pirrolidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-

metanona, enantiómero A, en forma de polvo blanco. EM = 305 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D$ = -26,3° (5,40 mg/1,0 ml de MeOH).

De manera similar se obtiene el clorhidrato de la (3-bencil-pirrolidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona, enantiómero B: $[\alpha]_D$ = +24,4° (5,45 mg/1,0 ml de MeOH).

Aplicando el procedimiento del ejemplo 1 con los materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos siguientes:

clorhidrato de la (3-bencil-pirrolidin-3-il)-(7-fluor-1H-indol-5-il)-metanona, polvo rosa, EM = 324 $[M+H]^+$;

clorhidrato de la (1H-indol-5-il)-[3-(3-metoxi-bencil)-pirrolidin-3-il]-metanona, polvo ligeramente rosa, EM = 335 $[M+H]^+$;

clorhidrato del 3-[3-(1H-indol-5-carbonil)-pirrolidin-3-ilmetil]-benzonitrilo, sólido blanco, EM = 330 $[M+H]^+$;

clorhidrato de la [3-(3-fluor-bencil)-pirrolidin-3-il]-(1H-indol-5-il)-metanona, sólido rosa-anaranjado, EM = 323 $[M+H]^+$;

clorhidrato de la [3-(4-fluor-bencil)-pirrolidin-3-il]-(1H-indol-5-il)-metanona, sólido rojo, EM = 323 $[M+H]^+$;

clorhidrato de la (1H-indol-5-il)-[3-(4-metoxi-bencil)-pirrolidin-3-il]-metanona, EM = 335 $[M+H]^+$;

clorhidrato de la [3-(3,4-dicloro-bencil)-pirrolidin-3-il]-(1H-indol-5-il)-metanona, polvo blanco mate, EM = 374 $[M+H]^+$;

clorhidrato de la [3-(2-fluor-bencil)-pirrolidin-3-il]-(1H-indol-5-il)-metanona, sólido rosa, EM = 323 $[M+H]^+$;

clorhidrato de la (3-bencil-pirrolidin-3-il)-(2-metil-1H-indol-5-il)-metanona, sólido amarillo, EM = 319 $[M+H]^+$;

clorhidrato de la (3-bencil-pirrolidin-3-il)-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-metanona, polvo ligeramente amarillo, EM = 307 $[M+H]^+$;

(4-bencil-piperidin-4-il)-(1H-indol-5-il)-metanona, polvo blanco mate, EM = 319 $[M+H]^+$;

(3-bencil-piperidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona, sólido blanco, EM = 319 $[M+H]^+$: se separan los dos enantiómeros por HPLC quiral en una columna Chiralpak IB con un mezcla 65/35 de hexano/EtOH + 0,1% DEA; caudal = 1,0 ml/min;

enantiómero A, sal clorhidrato (polvo blanco), $[\alpha]_D$ = -126,4° (5,12 mg/1,024, ml de MeOH),

enantiómero B, sal clorhidrato (polvo blanco), $[\alpha]_D$ = +129,4° (5,26 mg/1,052, ml de MeOH).

clorhidrato de la (1H-indol-5-il)-[3-(4-metoxi-bencil)-piperidin-3-il]-metanona, polvo amarillo pálido, EM = 349 $[M+H]^+$;

clorhidrato de la [3-(3-fluor-bencil)-piperidin-3-il]-(1H-indol-5-il)-metanona, sólido blanco, EM = 337 $[M+H]^+$;

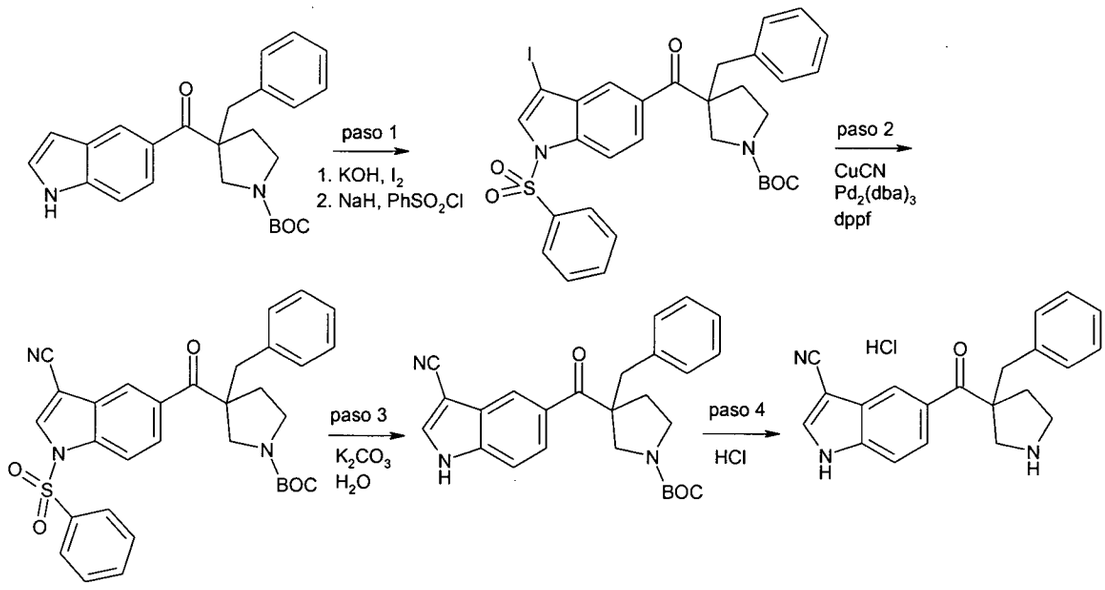
Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 2

5-(3-bencil-pirrolidina-3-carbonil)-1H-indol-3-carbonitrilo

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema H.

ESQUEMA H



Paso 1: 3-(1-bencenosulfonil-3-yodo-1H-indol-5-carbonil)-3-bencil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añade hidróxido potásico recién triturado (35 mg, 0,617 mmoles) a una solución de 3-bencil-3-(1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0,247 mmoles) en DMF (1,5 ml). Después se añade por goteo una solución de yodo (63 mg, 0,247 mmoles) en DMF (0,5 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ y se diluye con agua. Se extrae la mezcla resultante con EtOAc; se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida. Se disuelve el residuo inmediatamente en DMF (2 ml) y se añade a esta solución el NaH (al 60 % en aceite mineral, 12 mg, 0,296 mmoles). Se agita la mezcla resultante durante 20 minutos, después se le

añade por goteo el cloruro de bencenosulfonilo (38 µl, 0,296 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos, después se interrumpe la reacción por adición de agua. Se extrae la mezcla resultante con EtOAc, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (EtOAc del 10 % al 30 % en hexano), obteniéndose 150 mg (rendimiento = 91 %) del 3-(1-bencenosulfonil-3-yodo-1H-indol-5-carbonil)-3-bencil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca.

Paso 2: 3-(1-bencenosulfonil-3-ciano-1H-indol-5-carbonil)-3-bencil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, cargado con 3-(1-bencenosulfonil-3-yodo-1H-indol-5-carbonil)-3-bencil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (143 mg, 0,213 mmoles), se introduce el cianuro de cobre (I) (76 mg, 0,852 mmoles) y después el 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (24 mg, 0,043 mmoles) y el tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (10 mg, 0,011 mmoles). Después se añade el 1,4-dioxano (1,5 ml) y se calienta la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante una hora. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se filtra a través de un lecho de Celite. Se enjuaga la torta del filtro con EtOAc y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (EtOAc al 30 % en hexano), obteniéndose 115 mg (rendimiento = 95 %) del 3-(1-bencenosulfonil-3-ciano-1H-indol-5-carbonil)-3-bencil-pirrolidina-1-

carboxilato de tert-butilo en forma de espuma amarilla pálida.

Paso 3: 3-bencil-3-(3-ciano-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añade agua (1 ml) a una solución de 3-(1-bencenosulfonil-3-ciano-1H-indol-5-carbonil)-3-bencil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0,175 mmoles) en MeOH (4 ml), después se añade el carbonato potásico (73 mg, 0,525 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 10 minutos, después se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y salmuera. Se extrae la mezcla resultante con DCM, se seca con $MgSO_4$, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (EtOAc del 30 % al 50 % en hexano), obteniéndose el 3-bencil-3-(3-ciano-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido espumoso blanco.

Paso 4: 5-(3-bencil-pirrolidina-3-carbonil)-1H-indol-3-carbonitrilo

Se añade lentamente a 0°C una solución de HCl (1,0 M en MeOH, 8 ml) a una solución de 3-bencil-3-(3-ciano-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (169 mg, 0,393 mmoles) en MeOH (2 ml). Se agita la mezcla resultante de color amarillo pálido a temperatura ambiente durante 4 horas, después se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa de NaOH a 0°C (1,0 M). Se diluye la mezcla resultante con agua y se extrae con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto

por cromatografía flash (MeOH en DCM con un 0,5 % de NH_4OH), obteniéndose 42 mg del 5-(3-bencil-pirrolidina-3-carbonil)-1H-indol-3-carbonitrilo en forma de sólido espumoso blanco. Se disuelve este producto en DCM y se le añade una solución de HCl (1,0 M en Et_2O, 1 equivalente). Se añade MeOH y se concentra la mezcla resultante a presión reducida. Se tritura el residuo con Et_2O y se recogen 32 mg del clorhidrato del 5-(3-bencil-pirrolidina-3-carbonil)-1H-indol-3-carbonitrilo en forma de sólido blanco; EM = 330 $[M+H]^+$.

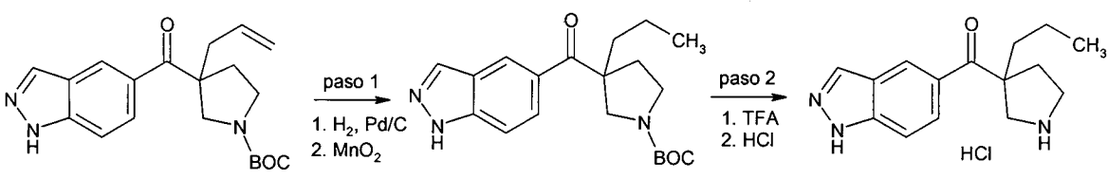
Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 3

clorhidrato de la (1H-indazol-5-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema I.

ESQUEMA I



Paso 1: 5-(3-propil-pirrolidina-3-carbonil)-indazol-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el 5-(3-alil-pirrolidina-3-carbonil)-indazol-1-carboxilato de tert-butilo del modo descrito en los pasos 3 y 4 del ejemplo 1, pero sustituyendo el bromuro de bencilo por yoduro de alilo. Se añade el Pd al 10 % sobre C (catalizador de Degussa, tipo E101 NE/W, 100 mg) a una

solución de 5-(3-alil-pirrolidina-3-carbonil)-indazol-1-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0,56 mmoles) en MeOH (10 ml). Se agita la mezcla resultante en atmósfera de hidrógeno (presión de balón) durante 2,5 horas. Después se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose 207 mg del 5-[hidroxi-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metil]-indazol-1-carboxilato de tert-butilo en bruto, en forma de espuma blanca mate. Se disuelve este material en tolueno (8 ml) y se le añade dióxido de manganeso activado (85 %, 240 mg, 2,80 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a 100°C durante 3 horas, después se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de un lecho de Celite. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se purifica el residuo resultante por cromatografía flash, obteniéndose 86 mg del 5-(3-propil-pirrolidina-3-carbonil)-indazol-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido espumoso blanco.

Paso 2: clorhidrato de la (1H-indazol-5-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona

Se desprotege el 5-(3-propil-pirrolidina-3-carbonil)-indazol-1-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 2, se obtiene el clorhidrato de la (1H-indazol-5-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona en forma de polvo blanco; EM = 258 $[M+H]^+$.

Aplicando el procedimiento anterior y empleando los materiales de partida apropiados se obtienen los compuestos siguientes:

clorhidrato de la (1H-indol-5-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, EM = 257 [M+H]+;

clorhidrato de la (3-butil-pirrolidin-3-il)-(1H-indol-5-il)-metanona, EM = 271 [M+H]+; y

clorhidrato de la (1H-indol-5-il)-[3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona, EM = 285 [M+H]+.

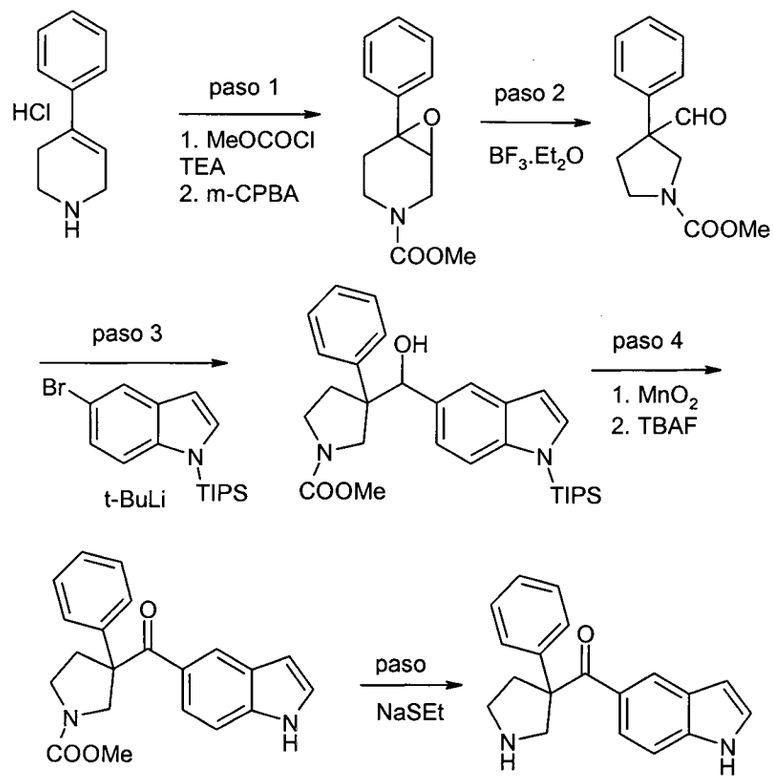
Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 4

(1H-indol-5-il)-(3-fenil-pirrolidin-3-il)-metanona

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema J.

ESQUEMA J



Paso 1: 6-fenil-7-oxa-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de metilo

Se añade la trietilamina (2,6 ml, 19,15 mmoles) a una suspensión del clorhidrato de la 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,50 g, 7,66 mmoles) en DCM (30 ml). Se agita la mezcla resultante durante 5 minutos hasta que los sólidos se disuelven por completo, después se enfría a 0°C y se le añade por goteo el cloroformiato de metilo (0,65 ml, 8,43 mmoles). Se forma un grueso precipitado blanco. Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora, después se interrumpe la reacción por adición de agua y se extrae la mezcla con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 1,75 g del 4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de metilo en forma de aceite amarillo pálido. Se disuelve este producto en bruto (7,66 mmoles) en cloroformo (30 ml) y se le añade el ácido 3-cloroperoxibenzoico (77 %, 2,22 g, 9,95 mmoles). Se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añade una solución acuosa de Na_2SO_3 (al 20 %, 30 ml) y se agita vigorosamente la mezcla resultante durante 1 hora. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo pálido. Se purifica este aceite en bruto por cromatografía flash (EtOAc del 10 % al 20 % en hexano), obteniéndose 1,68 g (rendimiento de los 2 pasos = 94 %) del 6-fenil-7-oxa-

3-aza-biciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de metilo en forma de aceite incoloro.

Paso 2: 3-formil-3-fenil-pirrolidina-1-carboxilato de metilo

Se añade lentamente a temperatura ambiente el eterato de dietilo del trifluoruro de boro (1,82 ml, 14,40 mmoles) a una solución de 6-fenil-7-oxa-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de metilo (1,68 g, 7,20 mmoles). Se observa una reacción ligeramente exotérmica y después de 5 minutos se interrumpe la reacción por adición lenta de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml). Se extrae la mezcla resultante con EtOAc, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 1,63 g (rendimiento = 97 %) del 3-formil-3-fenil-pirrolidina-1-carboxilato de metilo en forma de aceite amarillo pálido, que se emplea sin más purificación.

Paso 3: 3-[hidroxi-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-il)-metil]-3-fenil-pirrolidina-1-carboxilato de metilo

En atmósfera de nitrógeno se añade a -78°C el tert-butil-litio (1,7 M en pentano, 8,9 ml, 15,10 mmoles) a una solución de 5-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-indol (2,42 g, 6,86 mmoles) en THF (25 ml). Se agita la solución resultante de color amarillo pálido a -78°C durante 15 minutos, después se le añade lentamente una solución de 3-formil-3-fenil-pirrolidina-1-carboxilato de metilo (1,60 g, 6,86 mmoles) en THF (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 30 minutos y después se calienta a temperatura ambiente

durante un período de 1 hora. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se diluye con agua. Se extrae la mezcla resultante con EtOAc, se reúnen los extractos orgánicos, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (EtOAc del 10 % al 50 % en hexano), obteniéndose 1,76 g (rendimiento = 51 %) del 3-[hidroxi-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-il)-metil]-3-fenil-pirrolidina-1-carboxilato de metilo en forma de sólido espumoso blanco.

Paso 4: 3-(1H-indol-5-carbonil)-3-fenil-pirrolidina-1-carboxilato de metilo

Se añade el dióxido de manganeso (del 85 %, 256 mg, 2,95 mmoles) a una solución de 3-[hidroxi-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-il)-metil]-3-fenil-pirrolidina-1-carboxilato de metilo (300 mg, 0,59 mmoles) en tolueno (8 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 2 horas, después se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de un lecho de Celite. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose 326 mg del 3-fenil-3-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de metilo en forma de aceite espumoso incoloro. Se disuelve una porción de este producto (298 mg, 0,59 mmoles) en THF (8 ml) y se le añade a 0°C una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 0,60 ml, 0,59 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 20 minutos, después se interrumpe la reacción por adición de agua. Se extrae la mezcla resultante con EtOAc, se reúnen los extrac-

tos orgánicos, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (EtOAc del 30 % al 50 % en hexano), obteniéndose 167 mg (rendimiento de los 2 pasos = 81 %) del 3-(1H-indol-5-carbonil)-3-fenil-pirrolidina-1-carboxilato de metilo en forma de espuma blanca.

Se obtiene el 4-(1H-indol-5-carbonil)-4-fenil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento recién descrito empleando 4-formil-4-fenil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (sintetizado del modo descrito en la obtención 5).

Paso 5: (1H-indol-5-il)-(3-fenil-pirrolidin-3-il)-metanona

Se añade el etanotiolato sódico (113 mg, 1,35 mmoles) a una solución de 3-(1H-indol-5-carbonil)-3-fenil-pirrolidina-1-carboxilato de metilo (157 mg, 0,45 mmoles) en DMF (3 ml). Se calienta la mezcla resultante a 100° C durante 2 horas y después a 120°C durante 2 horas más. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se interrumpe la reacción por adición de agua. Se extrae la mezcla resultante con EtOAc, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 230 mg de un aceite, que se purifica por cromatografía flash ($MeOH/DCM/NH_4OH$), obteniéndose 15 mg de la (1H-indol-5-il)-(3-fenil-pirrolidin-3-il)-metanona; EM = 291 $[M+H]^+$.

De manera similar se obtiene la (1H-indol-5-il)-(4-fenil-piperidin-4-il)-metanona, EM = 305 $[M+H]^+$.

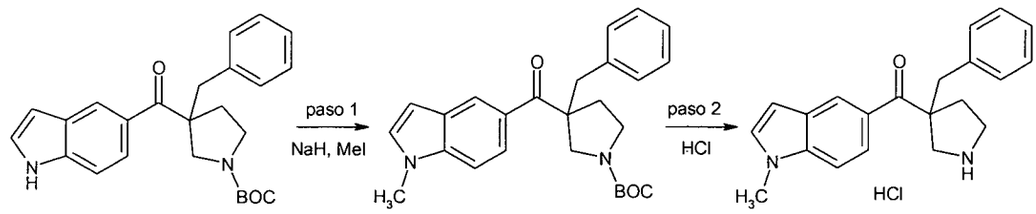
Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 5

(3-bencil-pirrolidin-3-il)-(1-metil-1H-indol-5-il)-metanona

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema K.

ESQUEMA K



Paso 1: 3-bencil-3-(1-metil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A temperatura ambiente se añade el hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 12 mg, 0,296 mmoles) a una solución de 3-bencil-3-(1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0,247 mmoles) en DMF (3 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se añade el yoduro de metilo (18 μl, 0,296 mmoles). A continuación se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos, se interrumpe la reacción por adición de agua y se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 105 mg del 3-bencil-3-(1-metil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca, que se emplea sin más purificación.

Paso 2: (3-bencil-pirrolidin-3-il)-(1-metil-1H-indol-5-il)-metanona

Se desprotege el 3-bencil-3-(1-metil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo del modo descrito en el ejemplo 1, paso 4, obteniéndose la (3-bencil-pirrolidin-3-il)-(1-metil-1H-indol-5-il)-metanona en forma de sal clorhidrato; EM = 319 $[M+H]^+$.

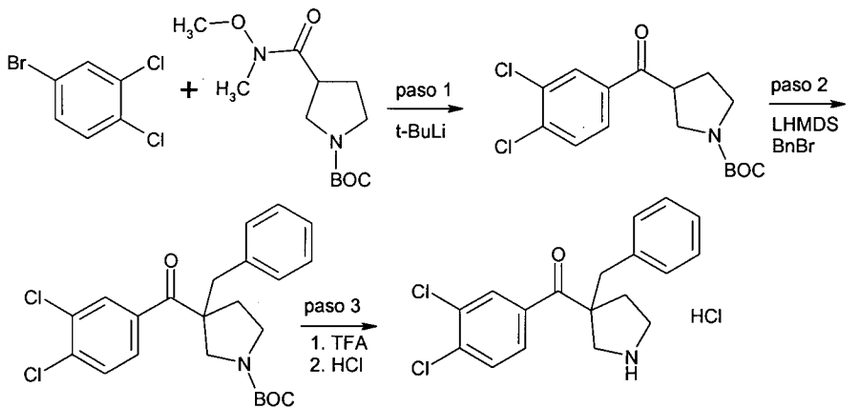
Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 6

(3-bencil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema L.

ESQUEMA L



Paso 1: 3-(3,4-dicloro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

En atmósfera de nitrógeno se añade a -78°C el tert-butil-litio (1,7 M en pentano, 2,5 ml, 4,25 mmoles) a una solución de 4-bromo-1,2-diclorobenceno (435 mg, 1,93 mmoles) en THF (10 ml). Se agita la solución resultante a -78°C

durante 15 minutos y después se le añade lentamente una solución de 3-(metoxi-metil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 1,93 mmoles) en THF (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 20 minutos y después se calienta a temperatura ambiente durante un período de 30 minutos. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl, después se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un aceite, que se purifica por cromatografía flash (EtOAc del 10% al 30 % en hexano), obteniéndose 143 mg (rendimiento = 22 %) del 3-(3,4-dicloro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite incoloro.

Paso 2: 3-bencil-3-(3,4-dicloro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añade el bromuro de bencilo (0,19 ml, 1,60 mmoles) a una solución de 3-(3,4-dicloro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (138 mg, 0,40 mmoles) en THF (5 ml) y después se añade lentamente a temperatura ambiente la bis-(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M, en THF, 1,2 ml, 1,20 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl, se diluye la mezcla con agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (EtOAc del 10 % al 20 % en hexano), obte-

niéndose 40 mg (rendimiento = 23 %) del 3-bencil-3-(3,4-dicloro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite incoloro.

Paso 3: 3-bencil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona

Se añade a temperatura ambiente el ácido trifluoracético (0,3 ml) a una solución de 3-bencil-3-(3,4-dicloro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (40 mg, 0,092 mmoles) en DCM (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora, después se vierte sobre una solución acuosa de NaOH (1,0 M), se diluye con agua y se extrae con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (MeOH del 3 % al 10 % en DCM + 0,5 % de NH_4OH), obteniéndose 15 mg (rendimiento = 48 %) de la 3-bencil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona en forma de aceite amarillo. Se disuelve este material en DCM y se le añade una solución de HCl (1,0 M en Et_2O, 1,1 equivalentes), se concentra la mezcla resultante a presión reducida y se tritura el residuo con Et_2O, obteniéndose 17 mg del clorhidrato de la 3-bencil-pirrolidin-3-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona en forma de sólido blanco; EM = 334 $[M+H]^+$.

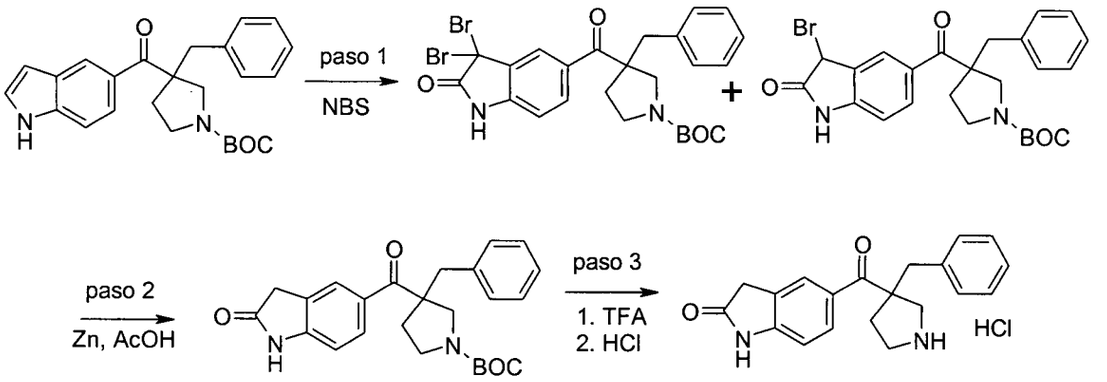
Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 7

clorhidrato de la 5-(3-bencil-pirrolidina-3-carbonil)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema M.

ESQUEMA M



Paso 1: 3-bencil-3-(3,3-dibromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo y 3-bencil-3-(3-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añade en porciones durante un período de 5 minutos a temperatura ambiente la N-bromosuccinimida recién recristalizada (278 mg, 1,56 mmoles) a una solución del 3-bencil-3-(1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (210 mg, 0,52 mmoles) en una mezcla de t-BuOH/agua (5 % de agua, 8,40 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 1,5 horas a temperatura ambiente y después se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre agua y DCM, se reúnen los extractos orgánicos, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (EtOAc del 30 % al 60 % en hexano), obteniéndose 129 mg (rendimiento = 43 %) de 3-bencil-3-(3,3-dibromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-

carboxilato de tert-butilo en forma de sólido espumoso de color amarillo pálido y 67 mg (rendimiento = 26 %) de 3-bencil-3-(3-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido espumoso de color amarillo pálido.

Paso 2: 3-bencil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añade cinc en polvo (130 mg, 2,00 mmoles) a una solución de 3-bencil-3-(3,3-dibromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (115 mg, 0,20 mmoles) en ácido acético (4 ml). Se agita vigorosamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose el 3-bencil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma. Se repite el mismo procedimiento empleando el 3-bencil-3-(3-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, obteniéndose más 3-bencil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo.

Paso 3: clorhidrato de la 5-(3-bencil-pirrolidina-3-carbonil)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se desprotege el 3-bencil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 3, obteniéndose el clorhidrato de la 5-(3-bencil-pirrolidina-3-

carbonil)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de polvo blanco mate; EM = 321 $[M+H]^+$.

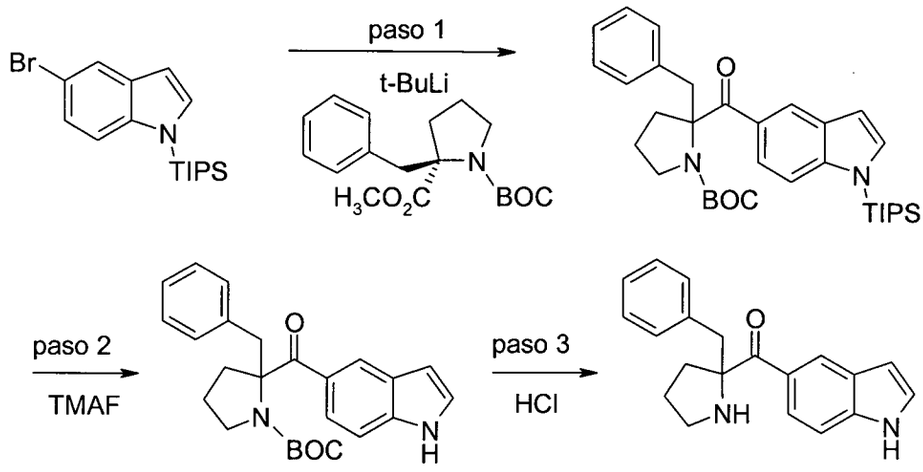
Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 8

(2-bencil-pirrolidin-2-il)-(1H-indol-5-il)-metanona

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema N.

ESQUEMA N



Paso 1: 2-bencil-2-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del 5-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-indol (0,55 g, 1,57 mmoles) en THF (10 ml) se le añade por goteo a -78°C en atmósfera de nitrógeno el tert-butil-litio (2,02 ml de una solución 1,55 M en pentanos, 3,13 mmoles). Pasada una hora se vierte rápidamente la mezcla reaccionante sobre una solución enfriada (-78°C) del (R)-2-bencil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-

metilo (0,50 g, 3,13 mmoles) en THF (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante una hora, después se calienta a temperatura ambiente y se agita durante dos horas. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml), después se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, después se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 0 al 20 % en hexanos) se obtiene el 2-bencil-2-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,145 g, 0,259 mmoles, 16 %) en forma de goma incolora.

Empleando los materiales de partida apropiados se obtiene también el compuesto siguiente:

2-butil-2-(1-triisopropilsilanil-1H-indazol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, (aceite amarillo, 31 %).

Paso 2: 2-bencil-2-(1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del 2-bencil-2-(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,145 g, 0,259 mmoles) en THF (5 ml) se le añade a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno el TMAF (0,026 g, 0,285 mmoles). Pasada una hora, se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Por purificación del residuo mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 25 al 50 % en hexanos) se obtiene el 2-bencil-2-(1H-indol-5-carbonil)-

pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,045 g, 0,111 mmoles, 43 %) en forma de espuma incolora.

Empleando los materiales de partida apropiados se obtiene también el compuesto siguiente:

2-butil-2-(1H-indazol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (sólido amarillo, 25 %).

Paso 3: (2-bencil-pirrolidin-2-il)-(1H-indol-5-il)-metanona

En atmósfera de nitrógeno se agita a temperatura ambiente durante 14 horas una solución de 2-bencil-2-(1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,045 g, 0,111 mmoles) en HCl 1N en MeOH (2,2 ml). Se añade NaOH acuoso (4 N, 0,6 ml) y se extrae la mezcla reaccionante con DCM. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, después se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacío. Por purificación del residuo mediante cromatografía (gel de sílice, solución 9:1 de MeOH:NH_4OH del 0 al 10 % en DCM) se obtiene la (2-bencil-pirrolidin-2-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (0,021 g, 0,069 mmoles, 62 %) en forma de sólido incoloro, EM = 305 $[M+H]^+$.

Empleando los materiales de partida apropiados se obtiene también el compuesto siguiente:

(2-butil-pirrolidin-2-il)-(1H-indazol-5-il)-metanona, (sólido amarillo, 100 %), EM = 306 $[M+H]^+$.

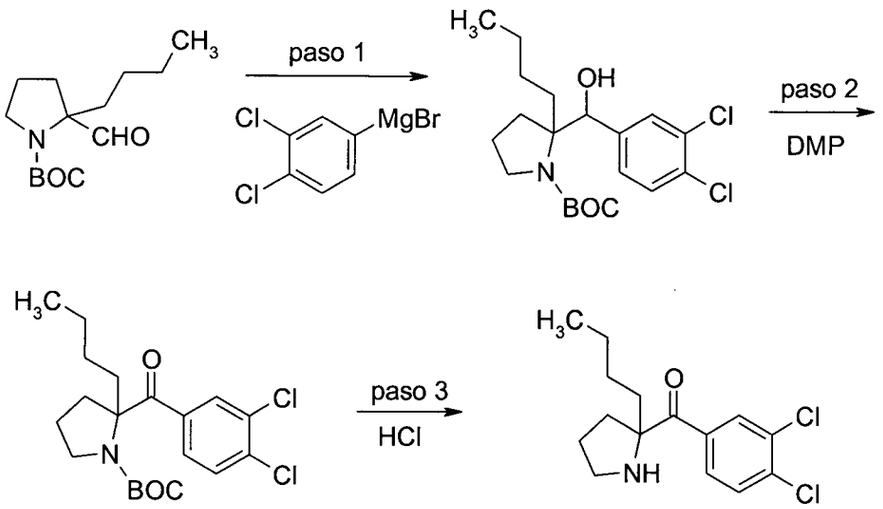
Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 9

(2-butil-pirrolidin-2-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema O.

ESQUEMA O



Paso 1: 2-butil-2-[(3,4-dicloro-fenil)-hidroxi-metil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada de 2-butil-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,753 g, 2,95 mmoles) en THF (12 ml) se le añade por goteo durante 10 minutos a 0°C y en atmósfera de nitrógeno el bromuro de 3,4-diclorofenilmagnesio (11,8 ml de una solución 0,5 M en pentanos, 5,9 mmoles). Pasados 20 minutos se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml), después se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, después se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite amarillo (1,9 g). Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 5 al 20 % en hexanos) se obtiene el 2-butil-2-[(3,4-dicloro-fenil)-hidroxi-metil]-pirrolidina-1-carboxilato

de tert-butilo (0,548 g, 1,36 mmoles, 46 %) en forma de goma incolora y como mezcla inseparable de diastereómeros.

Utilizando los materiales de partida apropiados se obtienen también los compuestos siguientes:

2-[(3,4-dicloro-fenil)-hidroxi-metil]-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite amarillo pálido, 47 %);

2-[(3,4-dicloro-fenil)-hidroxi-metil]-2-etoximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 59 %);

2-[(3,4-dicloro-fenil)-hidroxi-metil]-2-(3,3-difluor-alil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (goma incolora, 42 %);

2-[(3,4-dicloro-fenil)-hidroxi-metil]-5,5-dimetil-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (espuma incolora, 81 %);

(2R,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[(3,4-dicloro-fenil)-hidroxi-metil]-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (goma incolora, 70 %);

(2S,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[(3,4-dicloro-fenil)-hidroxi-metil]-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 45 %);

2-[(3,4-dicloro-fenil)-hidroxi-metil]-2-propil-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 21 %) en forma de diastereómero individual;

2-[(3,4-dicloro-fenil)-hidroxi-metil]-2-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 10 %).

Paso 2: 2-butil-2-(3,4-dicloro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada de 2-butil-2-[(3,4-dicloro-fenil)-hidroxi-metil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,520 g, 1,29 mmoles) en DCM (20 ml) se le añade en una sola porción a 0°C y en atmósfera de nitrógeno el DMP (0,658 g, 1,55 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos, después se diluye con DCM, se lava con NaOH 1 N y salmuera, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose un aceite amarillo (0,62 g). Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 10 al 20 % en hexanos) se obtiene el 2-butil-2-(3,4-dicloro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,441 g, 1,10 mmoles, 85 %) en forma de goma incolora transparente.

Utilizando los materiales de partida apropiados se obtienen también los compuestos siguientes:

2-(3,4-dicloro-benzoil)-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (sólido blanco, 88 %);

2-(3,4-dicloro-benzoil)-2-etoximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (residuo incoloro, 75 %);

2-(3,4-dicloro-benzoil)-2-(3,3-difluor-alil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite amarillo, 81 %);

2-(3,4-dicloro-benzoil)-5,5-dimetil-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (goma incolora, 83 %);

(2R,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(3,4-dicloro-benzoil)-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, (goma incolora, 73 %);

(2S,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(3,4-dicloro-benzoil)-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 83 %);

2-(3,4-dicloro-benzoil)-2-propil-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (residuo incoloro, 58 %);

2-(3,4-dicloro-benzoil)-2-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 80 %).

Paso 3: (2-butil-pirrolidin-2-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona

En atmósfera de nitrógeno se agita a temperatura ambiente durante 14 horas una solución de 2-butil-2-(3,4-dicloro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,435 g, 1,09 mmoles) en HCl 1N en MeOH (10,9 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, después se disuelve de nuevo en DCM y se concentra con vacío para eliminar el exceso de HCl. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, MeOH del 0 al 10 % en DCM) se obtiene la (2-butil-pirrolidin-2-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona (0,249 g, 0,740 mmoles, 68 %) en forma de polvo blanco, EM = 300 $[M+H]^+$.

Utilizando los materiales de partida apropiados se obtienen de manera similar los compuestos siguientes:

(3,4-dicloro-fenil)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona (sólido blanco mate, 81 %); EM = 286 $[M+H]^+$;

(3,4-dicloro-fenil)-(2-etoximetil-pirrolidin-2-il)-metanona (sólido blanco, 99 %); EM = 302 $[M+H]^+$;

(3,4-dicloro-fenil)-[2-(3,3-difluor-alil)-pirrolidin-2-il]-metanona (polvo blanco, 97 %); EM = 320 $[M+H]^+$;

(3,4-dicloro-fenil)-(5,5-dimetil-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona (polvo amarillo pálido, 97 %); EM = 314 $[M+H]^+$; (3,4-dicloro-fenil)-(2-propil-azetidin-2-il)-metanona (polvo blanco, 30 %) después de la purificación analítica por HPLC; EM = 272 $[M+H]^+$; y (3,4-dicloro-fenil)-(2-propil-piperidin-2-il)-metanona (sólido amarillo, 97 %), EM = 300 $[M+H]^+$.

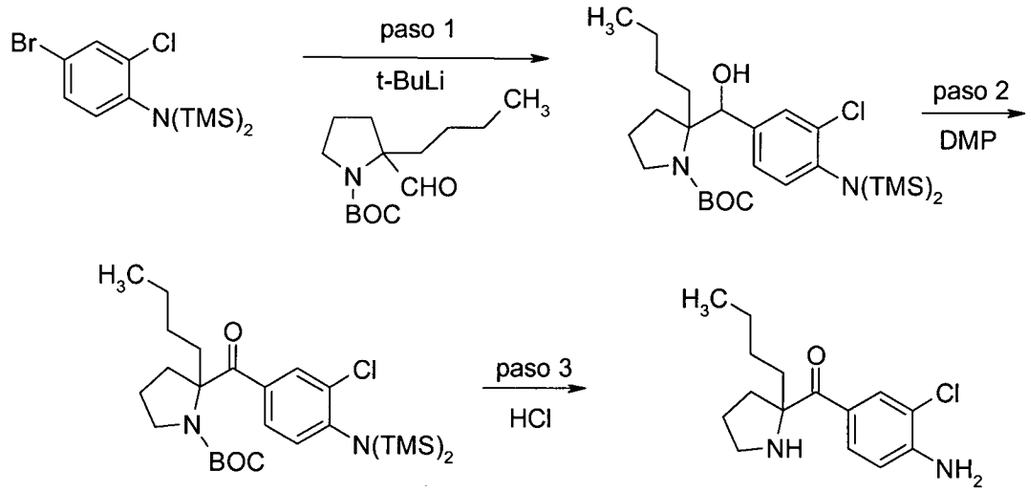
Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 10

(4-amino-3-cloro-fenil)-(2-butil-pirrolidin-2-il)-metanona

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema P.

ESQUEMA P



Paso 1: 2-butil-2-{[3-cloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazan-2-il)-fenil]-hidroxi-metil}-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada de 2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-

1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazano (0,484 g, 1,38 mmoles) en éter (14 ml) se le añade por goteo a -78°C y en atmósfera de nitrógeno el tert-butil-litio (2,03 ml, solución 1,43 M en pentanos, 2,91 mmoles). Pasados 90 minutos se añade a la mezcla reaccionante por goteo una solución de 2-butil-2-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,353 g, 1,38 mmoles) en éter (3 ml). Después de una hora se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) y se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, después se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite (0,75 g). Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 5 al 20 % en hexanos) se obtiene el 2-butil-2-{[3-cloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazan-2-il)-fenil]-hidroxi-metil}-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,357 g, 0,678 mmoles, 49 %) en forma de aceite incoloro.

Utilizando los materiales de partida apropiados se obtienen también los compuestos siguientes:

2-{[3-cloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazan-2-il)-fenil]-hidroxi-metil}-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (espuma incolora, 43 %);

2-[hidroxi-(1-triisopropilsilanil-1H-indazol-5-il)-metil]-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (espuma amarilla, 50 %);

2-{[1-(tert-butil-dimetil-silanil)-7-fluor-1H-indol-5-il]-hidroxi-metil}-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-

butilo (sólido blanco, 49 %); y

2-ciclopropilmetil-2-[hidroxi-(1-triisopropilsilanil-1H-indazol-5-il)-metil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (goma incolora, 62 %).

Paso 2: 2-butil-2-[3-cloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazan-2-il)-benzoil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del 2-butil-2-{[3-cloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazan-2-il)-fenil]-hidroxi-metil}-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,357 g, 0,678 mmoles) en DCM (10 ml) se le añade en un sola porción a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno el DMP (0,575 g, 1,36 mmoles). Después de una hora se diluye la mezcla reaccionante con DCM, se lava con NaOH 1 N y salmuera, después se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose un residuo marrón (0,290 g). Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 10 % en hexanos) se obtiene el 2-butil-2-[3-cloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazan-2-il)-benzoil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,208 g, 0,397 mmoles, 58 %) en forma de residuo incoloro transparente.

Utilizando los materiales de partida apropiados se obtienen también los compuestos siguientes:

2-[3-cloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazan-2-il)-benzoil]-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite amarillo, 96 %);

2-propil-2-(1-triisopropilsilanil-1H-indazol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (espuma amarilla, 77

%);

2-[1-(tert-butil-dimetil-silanil)-7-fluor-1H-indol-5-carbonil]-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite amarillo, 75 %);

2-ciclopropilmetil-2-(1-triisopropilsilanil-1H-indazol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (goma incolora, 27 %).

Paso 3: (4-amino-3-cloro-fenil)-(2-butil-pirrolidin-2-il)-metanona

Se agita a 50°C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas una solución de 2-butil-2-[3-cloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazan-2-il)-benzoil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,205 g, 0,391 mmoles) en HCl metanólico 1N (7,8 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose la (4-amino-3-cloro-fenil)-(2-butil-pirrolidin-2-il)-metanona (0,249 g, rendimiento cuantitativo) en forma de polvo ligeramente marrón y en forma de monosal clorhidrato.

Utilizando los materiales de partida apropiados se obtienen también los compuestos siguientes por el procedimiento anterior:

(4-amino-3-cloro-fenil)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona (sólido beige, 83 %), EM = 267 $[M+H]^+$;

(1H-indazol-5-il)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona (sólido amarillo, 57 %), EM = 258 $[M+H]^+$;

(7-fluor-1H-indol-5-il)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona (espuma ligeramente marrón, 60 %), EM = 275 $[M+H]^+$;

(2-ciclopropilmetil-pirrolidin-2-il)-(1H-indazol-5-il)-metanona (polvo blanco, 99 %), EM = 270 $[M+H]^+$.

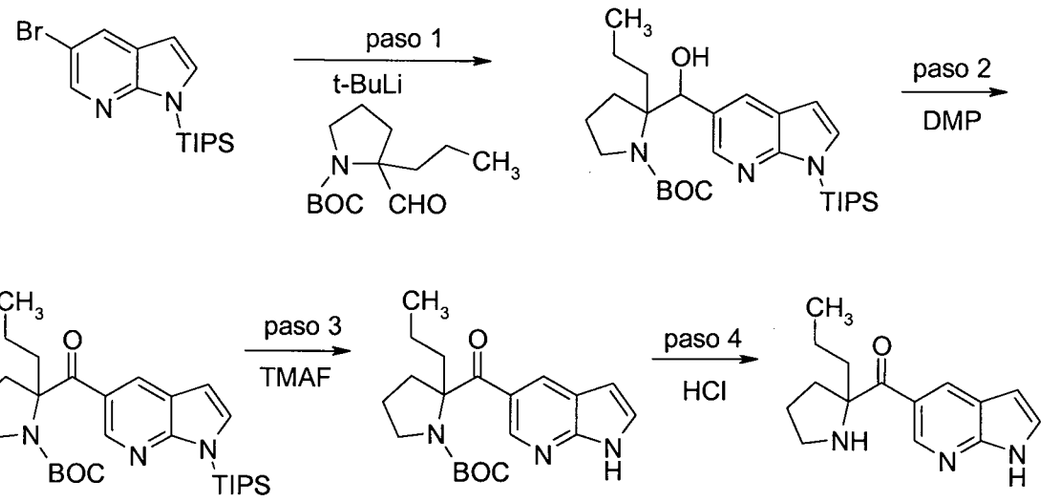
Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 11

(2-propil-pirrolidin-2-il)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-metanona

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema Q.

ESQUEMA Q



Paso 1: 2-[hidroxi-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-5-il)-metil]-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada de la 5-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,587 g, 1,66 mmoles) en éter (20 ml) se le añade por goteo a -78°C y en atmósfera de nitrógeno el tert-butil-litio (2,30 ml de una solución 1,51 M en pentanos, 3,49 mmoles). Después de 90 minutos se añade por

goteo a la mezcla reaccionante una solución de 2-formil-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,400 g, 1,66 mmoles) en éter (1 ml). Después de agitar durante una hora se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) después se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, después se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite amarillo (0,90 g). Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 5 al 20 % en hexanos) se obtiene el 2-[hidroxi-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-metil]-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,576 g, 1,12 mmoles, 53 %) en forma de goma incolora.

Utilizando los materiales de partida apropiados se obtienen también los compuestos siguientes:

2-[hidroxi-(1-triisopropilsilanil-1H-indazol-5-il)-metil]-2-isopropoximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite amarillo, 79 %); y

2-[hidroxi-(1-triisopropilsilanil-1H-indazol-5-il)-metil]-2-isobutil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 56 %).

Paso 2: 2-propil-2-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del 2-[hidroxi-(1-triisopropil-silanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-metil]-2-propil-pirro-

lidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,528 g, 1,03 mmoles) en DCM (15 ml) se le añade a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno el DMP (0,652 g, 1,54 mmoles) en una sola porción. Después de 90 minutos se diluye la mezcla reaccionante con DCM, se lava con NaOH 1 N y salmuera, después se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose un aceite marrón. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 5 al 10 % en hexanos) se obtiene el 2-propil-2-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,415 g, 0,809 mmoles, 79 %) en forma de goma amarilla.

Utilizando los materiales de partida apropiados se obtienen también los compuestos siguientes:

2-isopropoximetil-2-(1-triisopropilsilanil-1H-indazol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (sólido amarillo, 96 %); y

2-isobutil-2-(1-triisopropilsilanil-1H-indazol-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (goma incolora, 49 %).

Paso 3: 2-propil-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del 2-propil-2-(1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,415 g, 0,809 mmoles) en THF (7,5 ml) se le añade a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno el TMAF (0,753 g, 8,09 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante una hora, después se diluye con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) y agua (15 ml) y

se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose una goma de color amarillo pálido. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 50 al 100 % en hexanos) se obtiene el 2-propil-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,247 g, 0,692 mmoles, 86 %) en forma de espuma incolora.

Utilizando los materiales de partida apropiados se obtienen también los compuestos siguientes:

2-(1H-indazol-5-carbonil)-2-isopropoximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (espuma blanca, 68 %);

2-(1H-indazol-5-carbonil)-2-isobutil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (espuma amarilla, 30 %);

(2R,4R)-2-(3,4-dicloro-benzoil)-4-hidroxi-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (residuo incoloro, 79 %);

(2S,4R)-2-(3,4-dicloro-benzoil)-4-hidroxi-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (goma incolora, 79 %).

Paso 4: (2-propil-pirrolidin-2-il)-(1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-5-il)-metanona

Se agita a 20°C y en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas una solución de 2-propil-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,240 g, 0,672 mmoles) en HCl metanólico 1N (10,1 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, después se tritura con DCM (5 ml) y se concentra con vacío, obteniéndose la (2-propil-pirrolidin-2-il)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-metanona

(0,215 g, 0,652 mmoles, 97 %) en forma de polvo blanco y en forma de monosal clorhidrato, EM = 258 $[M+H]^+$.

Utilizando los materiales de partida apropiados se obtienen también los compuestos siguientes:

(1H-indazol-5-il)-(2-isopropoximetil-pirrolidin-2-il)-metanona (sólido blanco, 94 %), EM = 288 $[M+H]^+$;

(1H-indazol-5-il)-(2-isobutil-pirrolidin-2-il)-metanona (polvo amarillo, 100 %), EM = 272 $[M+H]^+$;

(3,4-dicloro-fenil)-((2R,4R)-4-hidroxi-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona (sólido blanco, 61 %), EM = 302 $[M+H]^+$; y

(3,4-dicloro-fenil)-((2S,4R)-4-hidroxi-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona (sólido blanco, 97 %), EM = 302 $[M+H]^+$.

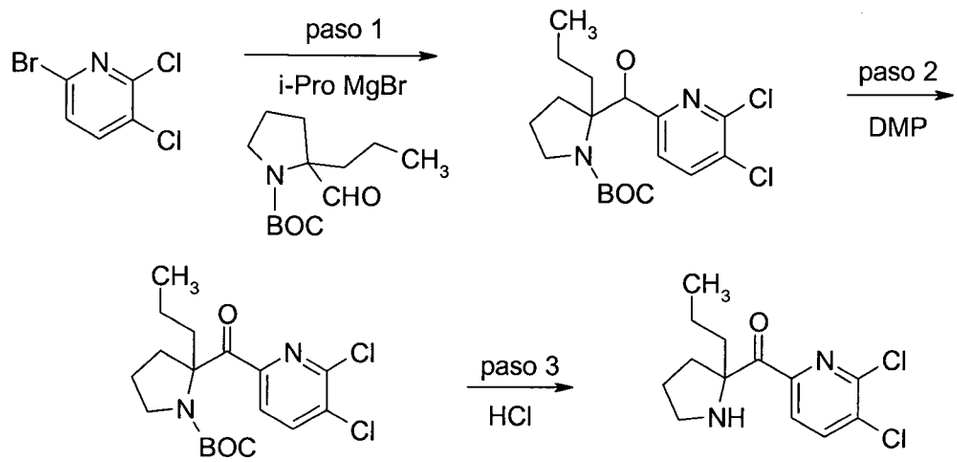
Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 12

(5,6-dicloro-piridin-2-il)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema R.

ESQUEMA R



Paso 1: 2-[(5,6-dicloro-piridin-2-il)-hidroxi-metil]-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada de 2-bromo-5,6-dicloro-piridina (0,500 g, 2,20 mmoles) en THF (6 ml) se le añade por goteo a 0°C y en atmósfera de nitrógeno el cloruro de isopropil-magnesio (1,21 ml de una solución 2 M en THF, 2,42 mmoles). Después de 2 horas se añade por goteo a la mezcla reaccionante una solución del 2-formil-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,317 g, 1,32 mmoles) en THF (1 ml). Pasados 30 minutos se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante una hora, después se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) y se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacío. Por purificación del residuo mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 0 al 40 % en hexanos) se obtiene el 2-[(5,6-dicloro-piridin-2-il)-hidroxi-metil]-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,289 g, 0,745 mmoles, 56 %) en forma de aceite amarillo y como mezcla inseparable de diastereómeros.

Utilizando los materiales de partida apropiados y aplicando el procedimiento anterior se obtiene también el 2-[(4,5-dicloro-piridin-2-il)-hidroxi-metil]-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite anaranjado, 19 %).

Paso 2: 2-(5,6-dicloro-piridina-2-carbonil)-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del 2-[(5,6-dicloro-piridin-2-il)-hidroxi-metil]-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,288 g, 0,742 mmoles) en DCM (12 ml) se le añade en una sola porción a 0°C y en atmósfera de nitrógeno el DMP (0,315 g, 0,742 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante una hora, después se interrumpe la reacción con una mezcla 1:1 de una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ al 10 % y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) y se extrae con DCM (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío, obteniéndose 2-(5,6-dicloro-piridina-2-carbonil)-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,280 g, 0,725 mmoles, 98 %) en forma de sólido amarillo, que se emplea directamente sin más purificación.

Utilizando los materiales de partida apropiados se obtiene también el 2-(4,5-dicloro-piridina-2-carbonil)-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (aceite incoloro, 43 %).

Paso 3: (5,6-dicloro-piridin-2-il)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona

Se agita a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas una solución de 2-(5,6-dicloro-piridina-2-carbonil)-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,280 g, 0,725 mmoles) en HCl 1N en MeOH (3 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el residuo resultante por cromatografía (gel de sílice, MeOH del 0 al 30 % en DCM), obteniéndose la (5,6-dicloro-piridin-2-il)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona (0,167 g, 0,522

mmoles, 72 %) en forma de sólido amarillo y en forma de monosal clorhidrato, EM = 287 $[M+H]^+$.

Utilizando los materiales de partida apropiados se obtiene también la (4,5-dicloro-piridin-2-il)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona (goma amarilla, 37 %), EM = 287 $[M+H]^+$.

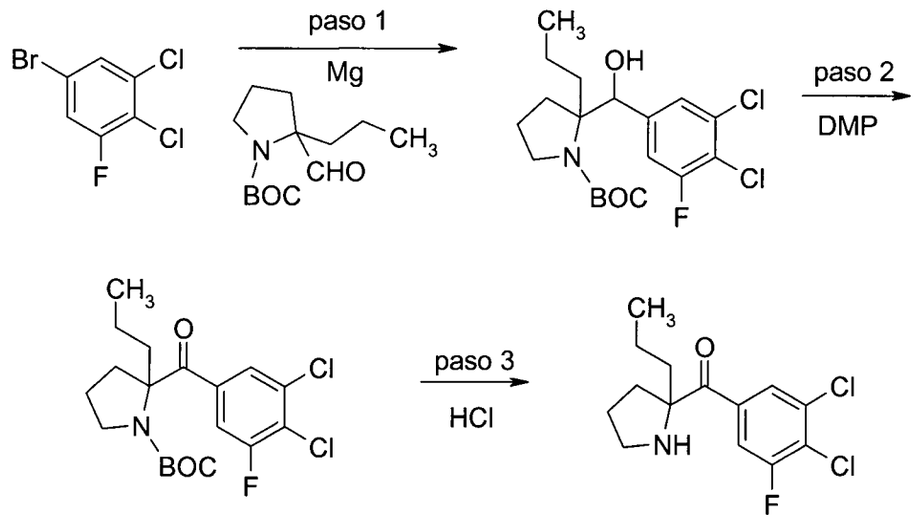
Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 13

(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema S.

ESQUEMA S



Paso 1: 2-[(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-hidroxi-metil]-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos una mezcla agitada del bromuro de 3,4-dicloro-5-fluorfenilo (1,38 g, 5,66 mmoles) y virutas de magnesio

(0,145 g, 5,94 mmoles) en THF (8 ml), después se enfría a 0°C. A la mezcla reaccionante se le añade por goteo durante 15 minutos una solución del 2-formil-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,682 g, 2,38 mmoles) en THF (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante fría durante una hora, después se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) y se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite amarillo (1,7 g). Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 0 al 20 % en hexanos) se obtiene el 2-[(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-hidroxi-metil]-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,571 g, 1,41 mmoles, 50 %) en forma de sólido blanco.

Paso 2: 2-(3,4-dicloro-5-fluor-benzoil)-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del 2-[(3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-hidroxi-metil]-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,533 g, 1,31 mmoles) en DCM (20 ml) se le añade en una sola porción a 0°C y en atmósfera de nitrógeno el DMP (0,557 g, 1,55 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 90 minutos. Se añade una segunda porción de DMP (0,110 g, 0,26 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos, después se diluye con DCM, se lava con NaOH 1 N, salmuera (20 ml), se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose un aceite incoloro transparente (0,55 g). Por purificación me-

diante cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 5 al 20 % en hexanos) se obtiene el 2-(3,4-dicloro-5-fluor-benzoil)-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,358 g, 0,886 mmoles, 68 %) en forma de goma incolora transparente.

Paso 3: (3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona

Se agita a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno durante 15 horas una solución de 2-(3,4-dicloro-5-fluor-benzoil)-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,346 g, 0,856 mmoles) en HCl metanólico 1N (8,6 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, después se disuelve de nuevo en DCM y concentra otra vez con vacío para eliminar el exceso de, obteniéndose la (3,4-dicloro-5-fluor-fenil)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona (0,294 g, rendimiento cuantitativo) en forma de polvo blanco, EM = 304 $[M+H]^+$.

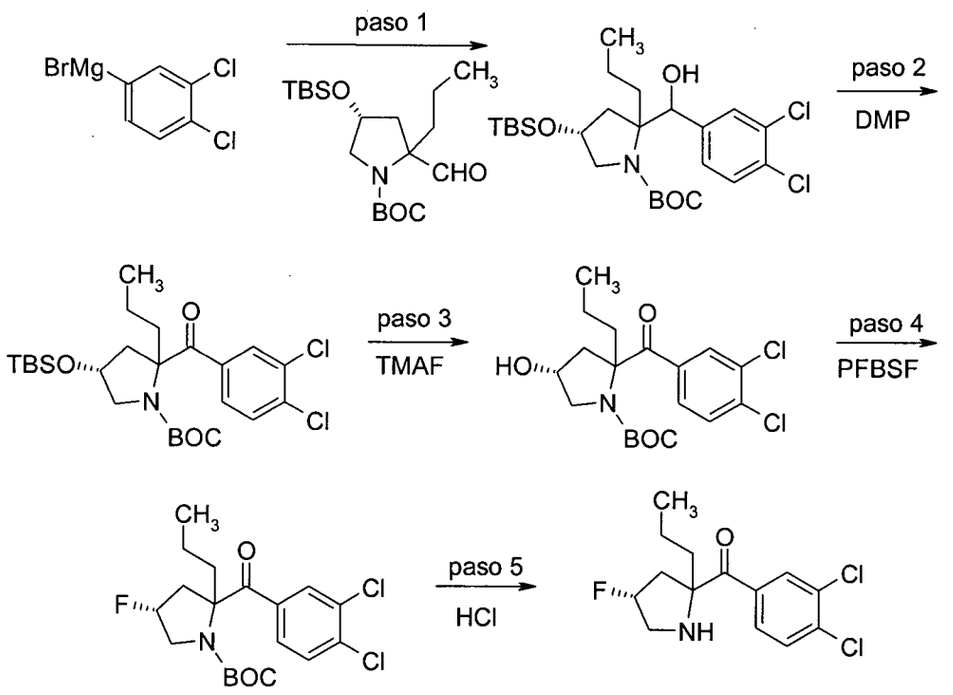
Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 14

(3,4-dicloro-fenil)-((2R,4S)-4-fluor-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona y (3,4-dicloro-fenil)-((2S,4S)-4-fluor-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema T.

ESQUEMA T



Paso 1: (R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-propil-2-[(3,4-dicloro-fenil)-hidroxi-metil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el (R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-propil-2-[(3,4-dicloro-fenil)-hidroxi-metil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo por reacción del bromuro de 3,4-diclorofenil-magnesio con (R)-4-(tert-butil-dimetil-silanil-oxi)-2-formil-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento del paso 1 del ejemplo 11.

Paso 2: (R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-propil-2-(3,4-dicloro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el (R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-propil-2-(3,4-dicloro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo por oxidación del (R)-4-(tert-butil-dimetil-

silaniloxi)-2-propil-2-[(3,4-dicloro-fenil)-hidroxi-metil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo con DMP con arreglo al procedimiento del paso 2 del ejemplo 11.

Paso 3: (R)-2-(3,4-dicloro-benzoil)-4-hidroxi-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el (R)-2-(3,4-dicloro-benzoil)-4-hidroxi-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo tratando el (R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-propil-2-(3,4-diclo-ro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo con TMAF con arreglo al procedimiento del paso 3 del ejemplo 11.

Paso 4: (S)-2-(3,4-dicloro-benzoil)-4-fluor-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada de (R)-2-(3,4-dicloro-benzoil)-4-hidroxi-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,222 g, 0,554 mmoles) en THF (3 ml) se le añade a tempera-tura ambiente y en atmósfera de nitrógeno el fluoruro de perfluorbutanosulfonilo (0,195 ml, 1,11 mmoles), el trifluor-hidrato de trietilamina (0,181 ml, 1,11 mmoles) y la tri-etilamina (0,46 ml, 3,32 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 18 horas, después se filtra a través de un lecho de gel de sílice, se lava con EtOAc y se concentra con vacío, obteniéndose el (S)-2-(3,4-dicloro-benzoil)-4-fluor-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,222 g, 0,551 mmoles, 99 %) en forma de espuma amarilla, que se utiliza directamente en el paso siguiente sin más purificación.

Paso 5: (3,4-dicloro-fenil)-((2R,4S)-4-fluor-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona y (3,4-dicloro-fenil)-((2S,4S)-4-

fluor-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona

Se agita a 20°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas una solución de (S)-2-(3,4-dicloro-benzoil)-4-fluor-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,220 g, 0,545 mmoles) en HCl metanólico 1N (3 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, después se purifica por cromatografía (gel de sílice, MeOH del 0 al 20 % en DCM), obteniéndose la (3,4-dicloro-fenil)-((2R,4S)-4-fluor-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona (0,048 g, 0,158 mmoles, 29 %) en forma de una primera fracción (aceite amarillo), después (3,4-dicloro-fenil)-((2S,4S)-4-fluor-2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona (0,072 g, 0,238 mmoles, 44 %) en forma de una segunda fracción (aceite amarillo), cada una de ellas en forma de monosal clorhidrato, EM = 304 $[M+H]^+$.

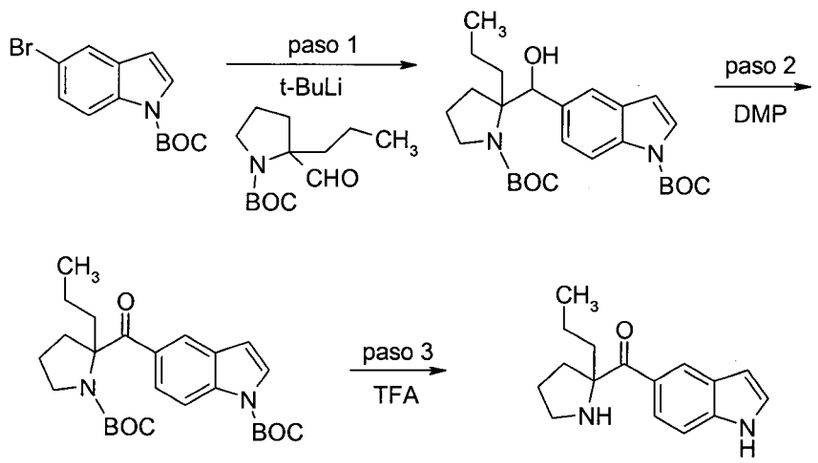
Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 15

(1H-indol-5-il)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema U.

ESQUEMA U



Paso 1: 5-[(1-tert-butoxicarbonil-2-propil-pirrolidin-2-il)-hidroxi-metil]-indol-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada de 5-bromo-indol-1-carboxilato de tert-butilo (0,700 g, 2,37 mmoles) en éter (20 ml) se le añade por goteo a -78°C y en atmósfera de nitrógeno el tert-butil-litio (3,64 ml de una solución 1,43 M en pentanos, 5,21 mmoles). Después de 30 minutos se añade a la mezcla reaccionante por goteo una solución de 2-formil-2-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,569 g, 2,37 mmoles) en éter (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante una hora, después se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, después se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 0 al 60 % en hexanos) se obtiene el 5-[(1-tert-butoxicarbonil-2-propil-pirrolidin-2-il)-hidroxi-metil]-indol-1-carboxilato

de tert-butilo (0,466 g, 1,02 mmoles, 43 %) en forma de aceite amarillo.

Paso 2: 5-(1-tert-butoxicarbonil-2-propil-pirrolidina-2-carbonil)-indol-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada del 5-[(1-tert-butoxicarbonil-2-propil-pirrolidin-2-il)-hidroxi-metil]-indol-1-carboxilato de tert-butilo (0,460 g, 1,00 mmoles) en DCM (10 ml) se le añade en una sola porción a 0°C y en atmósfera de nitrógeno el DMP (0,652 g, 1,54 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 90 minutos, después se diluye con DCM, se lava con una mezcla 1:1 de una solución acuosa de $Na_2S_2O_5$ al 10 % y $NaHCO_3$, después con salmuera, luego se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose un aceite amarillo. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 0 al 80 % en hexanos) se obtiene el 5-(1-tert-butoxicarbonil-2-propil-pirrolidina-2-carbonil)-indol-1-carboxilato de tert-butilo (0,132 g, 0,289 mmoles, 29 %) en forma de aceite amarillo.

Paso 3: (1H-indol-5-il)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona

A una solución agitada del 5-(1-tert-butoxicarbonil-2-propil-pirrolidina-2-carbonil)-indol-1-carboxilato de tert-butilo (0,132 g, 0,289 mmoles) en DCM (3 ml) se le añade a 20°C y en atmósfera de nitrógeno el TFA (1 ml). Después de 14 horas se interrumpe la reacción con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae la mezcla con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío y después se purifican por cromatografía (gel de sílice, MeOH del 0 al 30 %

en DCM), obteniéndose la (1H-indol-5-il)-(2-propil-pirrolidin-2-il)-metanona (0,053 g, 0,207 mmoles, 72 %) en forma de espuma beige, EM = 257 $[M+H]^+$.

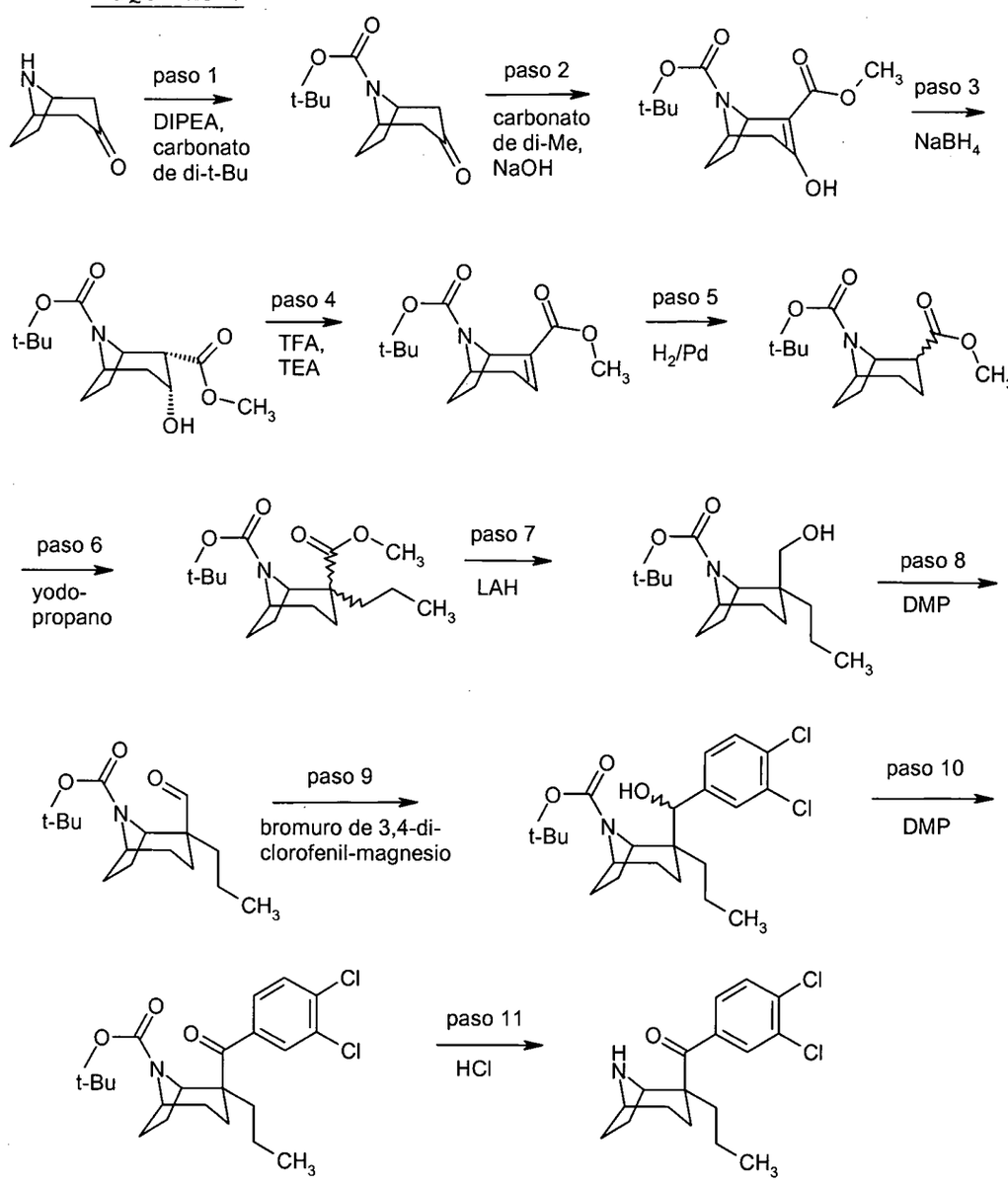
Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 16

exo-(3,4-dicloro-fenil)-(2-propil-8-aza-biciclo[3.2.1]-oct-2-il)-metanona

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema V.

ESQUEMA V



Paso 1: 3-oxo-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo

Se disuelve el clorhidrato de la 8-azabiciclo[3.2.1]-octan-3-ona (clorhidrato de la nortropinona, 10,0 g, 62 mmoles) en 1,4-dioxano (200 ml) y agua (50 ml). Se le añaden la N,N-diisopropiletilamina (20,0 g, 155 mmoles) y dicarbo-

nato de di-tert-butilo (20,3 g, 93 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante tres horas. Se diluye la mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice gel, acetato de etilo / hexano), obteniéndose el 3-oxo-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco mate, 14 g (rendimiento = 99 %).

Paso 2: 3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-eno-2,8-dicarboxilato de 8-tert-butilo y de 2-metilo

Se disuelve el 3-oxo-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo del paso 1 (14,1 g, 62 mmoles) en ciclohexano (550 ml), se le añade el carbonato de dimetilo (12,4 g, 137 mmoles) y después el hidruro sódico (5,0 g, 125 mmoles) y metanol (0,2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 15 horas, después se enfría a temperatura ambiente y se le añade agua (25 ml). Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida hasta un volumen de 50 ml, después se reparte entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice gel, acetato de etilo/hexano), obteniéndose el 3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-eno-2,8-dicarboxilato de 8-tert-butilo

y de 2-metilo en forma de aceite ligeramente amarillo (15,4 g, rendimiento = 87 %).

Paso 3: endo-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-2,8-dicarboxilato de 8-tert-butilo y de exo-2-metilo

Se disuelve el 3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-eno-2,8-dicarboxilato de 8-tert-butilo y de 2-metilo del paso 2 (15,4 g, 54 mmoles) en metanol (350 ml). Se enfría la solución resultante en un baño de acetonitrilo/hielo seco (-45°C). Se añade el borhidruro sódico (5,15 g, 136 mmoles, 10-40 mesh) y se agita la mezcla reaccionante a -45°C durante 1,5 horas, pasado este tiempo se le añade una solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml). Se calienta la mezcla a temperatura ambiente y después se concentra a presión reducida hasta un volumen de 50 ml, que después se reparte entre diclorometano y una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice gel, acetato de etilo/hexano), obteniéndose el endo-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-2,8-dicarboxilato de 8-tert-butilo y de exo-2-metilo en forma de aceite incoloro (8,1 g, rendimiento = 52 %).

Paso 4: 8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-eno-2,8-dicarboxilato de 8-tert-butilo y de 2-metilo

Se disuelve el endo-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-2,8-dicarboxilato de 8-tert-butilo y de exo-2-metilo del paso 3 (8,1 g, 28 mmoles) en 1,2-dicloroetano (120 ml), se le añade la trietilamina (17,2 g, 170 mmoles) y anhídrido tri-

fluoracético (17,8 g, 85 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 horas, después se le añaden una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (150 ml) y diclorometano (280 ml). Se separa la fase orgánica y se lava con salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice gel, acetato de etilo/hexano), obteniéndose el 8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-eno-2,8-dicarboxilato de 8-tert-butilo y de 2-metilo en forma de aceite amarillo (6,0 g, rendimiento = 79 %).

Paso 5: 8-azabiciclo[3.2.1]octano-2,8-dicarboxilato de 8-tert-butilo y de 2-metilo

Se disuelve el 8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-eno-2,8-dicarboxilato de 8-tert-butilo y de 2-metilo del paso 4 (5,9 g, 22 mmoles) en etanol (100 ml) y se le añade paladio al 10 % sobre carbón (0,59 g). Se agita la mezcla resultante en atmósfera de hidrógeno (50 psi) a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtra a través de un lecho de Celite, que se lava con acetato de etilo. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se purifica el residuo resultante por cromatografía flash (gel de sílice gel, acetato de etilo/hexano), obteniéndose el 8-azabiciclo[3.2.1]octano-2,8-dicarboxilato de 8-tert-butilo y de 2-metilo como una mezcla de isómeros endo y exo, en forma de aceite incoloro (5,8 g, rendimiento = 97 %).

Paso 6: 2-propil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-2,8-dicarboxilato de 8-tert-butilo

Se disuelve el 8-azabiciclo[3.2.1]octano-2,8-dicarboxilato de 8-tert-butilo y de 2-metilo en forma de mezcla de los isómeros endo y exo del paso 5 (1,0 g, 3,7 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) y se le añade el 1-yodopropano (3,2 g, 19 mmoles). Se enfría la solución resultante a -76°C y se trata por goteo durante 15 minutos con una solución de la bis(trimetilsilil)amida potásica en tolueno (0,5 M, 11,1 ml, 5,6 mmoles). Se continúa la agitación a -76°C durante 1,5 horas y después se deja calentar lentamente la mezcla reaccionante a 0°C durante 3 horas. Se añade una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice gel, acetato de etilo/hexano), obteniéndose el 2-propil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-2,8-dicarboxilato de 8-tert-butilo y de 2-metilo en forma de mezcla de los isómeros endo y exo, en forma de aceite amarillo pálido (0,99 g, rendimiento = 85 %).

Paso 7: 2-hidroximetil-2-propil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo

Se disuelve el 2-propil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-2,8-dicarboxilato de 8-tert-butilo y de 2-metilo (mezcla de los isómeros endo y exo del paso 6, 0,98 g, 3,1 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) y se enfría la mezcla resultante a 0°C. Se añade por goteo durante 10 minutos una solución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (1 M, 3,3 ml, 3,3 mmoles) y se continúa la agitación a 0°C durante 1,5 horas.

Se añade una solución acuosa saturada de tartrato sódico-potásico (10 ml), se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 15 horas. Se añade más solución acuosa saturada de tartrato sódico-potásico (10 ml) y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice gel, acetato de etilo/hexano), obteniéndose el 2-hidroximetil-2-propil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo en forma de mezcla separable de los isómeros endo y exo, ambos en forma de aceite incoloro (0,68 g y 0,17 g, rendimiento = 76 % y 19 %, respectivamente).

Paso 8: exo-2-formil-2-propil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo

Se disuelve el exo-2-hidroximetil-2-propil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo del paso 7 (0,67 g, 2,4 mmoles) en diclorometano (25 ml). Se enfría la solución a 0°C y se le añade el peryodinano de Dess-Martin (1,0 g, 2,4 mmoles). Se continúa la agitación a 0°C durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla reaccionante se le añade éter de dietilo (50 ml) e hidróxido sódico acuoso (1 M, 20 ml), después más éter de dietilo (30 ml). Se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua y salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice gel, acetato de etilo/hexano), obteniéndose el exo-

2-formil-2-propil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (0,61 g, rendimiento = 90 %).

Paso 9: exo-2-[(3,4-diclorofenil)-hidroximetil]-2-propil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo

Se disuelve el exo-2-formil-2-propil-8-azabiciclo-[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo del paso 8 (0,45 g, 1,6 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml). Se enfría la solución resultante a 0°C y se le añade por goteo durante 10 minutos una solución de bromuro de 3,4-diclorofenilmagnesio en tetrahidrofurano (0,5 M, 6,4 ml, 3,2 mmoles). Se continúa la agitación a 0°C durante 1,5 horas, se añade una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml). Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice gel, acetato de etilo/hexano), obteniéndose el exo-2-[(3,4-diclorofenil)-hidroximetil]-2-propil-8-azabiciclo-[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo en forma de mezcla de epímeros, en forma de sólido blanco (0,57 g, rendimiento = 83 %).

Paso 10: exo-2-(3,4-diclorobenzoil)-2-propil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo

Se suspende el exo-2-[(3,4-diclorofenil)-hidroximetil]-2-propil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo en forma de mezcla de epímeros del paso 9 (0,56 g, 1,3 mmoles) en acetonitrilo (14 ml). Se añade el diclorometano (4

ml) y a la solución homogénea resultante se le añade el peryodinano de Dess-Martin (0,56 g, 1,3 mmoles), luego se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla reaccionante se le añade éter de dietilo (80 ml) e hidróxido sódico acuoso (1 M, 20 ml). Se separan las fases, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice gel, acetato de etilo/hexano), obteniéndose el exo-2-(3,4-diclorobenzoil)-2-propil-8-azabiciclo-[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco mate (0,53 g, rendimiento = 95 %).

Paso 11: exo-(3,4-dicloro-fenil)-(2-propil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-il)metanona

Se disuelve el exo-2-(3,4-diclorobenzoil)-2-propil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo del paso 10 (0,15 g, 0,35 mmoles) en una solución de cloruro de hidrógeno en metanol (1 M, 3,5 ml) y se agita la solución resultante a 40°C durante dos horas. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida, obteniéndose el clorhidrato de la exo-(3,4-dicloro-fenil)-(2-propil-8-azabiciclo[3.2.1]-oct-2-il)metanona en forma de espuma blanca (0,13 g, rendimiento = 99 %).

De manera similar, a partir del endo-2-hidroximetil-2-propil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo del paso 7, aplicando el método de los pasos 8-11, se obtiene el clorhidrato de la endo-(3,4-dicloro-fenil)-(2-propil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-il)metanona , EM = 326 $[M+H]^+$

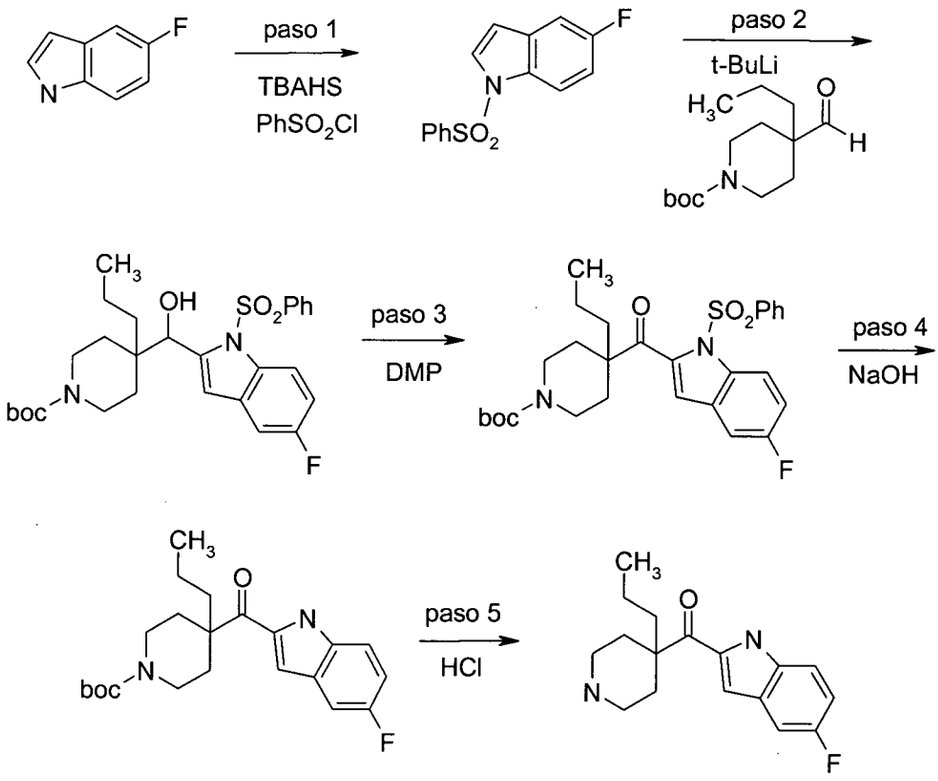
Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 17

(5-fluor-1H-indol-2-il)-(4-propil-piperidin-4-il)-meta-nona

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema W.

ESQUEMA W



Paso 1: 1-bencenosulfonil-5-fluor-1H-indol

A una solución enfriada a 0°C del 5-fluorindol (10 g, 74 mmoles) e hidrogenosulfato de tetrabutil-amonio (3,8 g, 11 mmoles) en 200 ml de tolueno se le añaden 200 ml de NaOH acuoso del 50 %, después se realiza la adición del cloruro de bencenosulfonilo (14 ml, 111 mmoles). Se deja calentar la

mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con HCl 1 M, bicarbonato sódico acuoso, agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío. Se recristaliza el residuo restante en acetato de etilo y hexanos, obteniéndose 19 g (rendimiento = 96 %) del 1-bencenosulfonil-5-fluor-1H-indol en forma de sólido cristalino blanco.

Paso 2: 4-[(1-bencenosulfonil-5-fluor-1H-indol-2-il)-hidroxi-metil]-4-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución enfriada a -78°C del 1-bencenosulfonil-5-fluor-1H-indol (539 mg, 1,96 mmoles) en 30 ml THF se le añade lentamente el t-BuLi (1,5 ml, 2,54 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos, después se le añade una solución de 4-formil-4-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 1,96 mmoles) en 5 ml THF. Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a -78°C durante 2 horas, después se calienta a -20°C se interrumpe la reacción con una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (MgSO4), se filtran y se concentran en gel de sílice. Se cromatografía el material a través de una columna Thomson de 25 g eluyendo con un 20 % de acetato de etilo y un 80 % de hexanos, de este modo se obtiene el 4-[(1-bencenosulfonil-5-fluor-1H-indol-2-il)-hidroxi-metil]-4-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-

butilo (319 mg, 0,6 mmoles) en un rendimiento del 53 %, en forma de espuma beige.

Paso 3: 4-(1-bencenosulfonil-5-fluor-1H-indol-2-carbonil)-4-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución del 4-[(1-bencenosulfonil-5-fluor-1H-indol-2-il)-hidroxi-metil]-4-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (319 mg, 0,6 mmoles) en 20 ml de diclorometano se le añade el peryodinano de Dess-Martin (255 mg, 0,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se interrumpe la reacción con una mezcla 1:1 de $Na_2S_2O_3$ acuoso del 5 % y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se agita la mezcla hasta que se disuelve la totalidad de los sólidos, después se extrae con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el 4-(1-bencenosulfonil-5-fluor-1H-indol-2-carbonil)-4-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en bruto (300 mg, 0,57 mmoles) en forma de sólido beige en un rendimiento del 95 %.

Paso 4: 4-(5-fluor-1H-indol-2-carbonil)-4-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución del 4-(1-bencenosulfonil-5-fluor-1H-indol-2-carbonil)-4-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (290 mg, 0,55 mmoles) en 30 ml de metanol se le añaden 10 ml de NaOH 1M. Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C y se mantiene en agitación durante una hora, después se concentra con vacío para eliminar el metanol. Se extrae el

residuo restante con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite de color amarillo. Se cromatografía el aceite a través de una columna de SiO_2 de 12 g, eluyendo con un 20 % de acetato de etilo y un 80 % de hexanos, de este modo se obtiene el 4-(5-fluor-1H-indol-2-carbonil)-4-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo 162 mg en forma de sólido blanco, en un rendimiento del 76 %.

Paso 5: (5-fluor-1H-indol-2-il)-(4-propil-piperidin-4-il)-metanona

Se disuelve el 4-(5-fluor-1H-indol-2-carbonil)-4-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo 162 mg en HCl metanólico 1 M y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se elimina el disolvente, obteniéndose un aceite, que se precipita en éter de dietilo, obteniéndose el clorhidrato de la (5-fluor-1H-indol-2-il)-(4-propil-piperidin-4-il)-metanona, 132 mg en forma de sólido, en un rendimiento = 97 %, EM = 289 $[M+H]^+$.

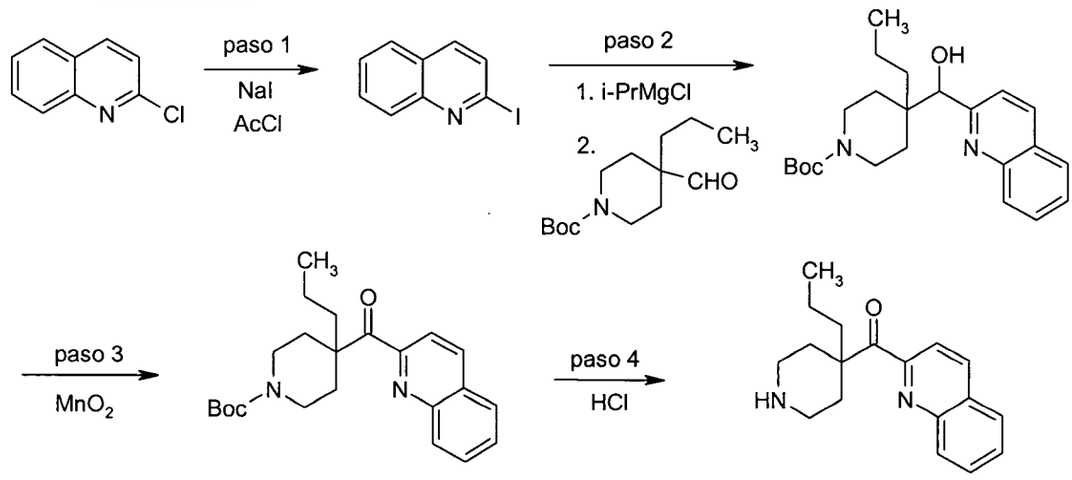
Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 18

(4-propil-piperidin-4-il)-quinolin-2-il-metanona

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema X.

ESQUEMA X



Paso 1: 2-yodoquinolina

Se obtiene la 2-yodoquinolina con arreglo al procedimiento de Kimber y col. (Tetrahedron 56, 3575, 2000). A una solución de la 2-cloroquinolina (10,0 g, 61,5 mmoles) en CH_3CN (100 ml) se le añaden yoduro sódico (14 g, 92,3 mmoles) y cloruro de acetilo (8,8 ml, 123 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 5 horas, después se enfría a temperatura ambiente y se interrumpe la reacción con una solución acuosa de K_2CO_3 al 10 % (100 ml) y una solución acuosa de $NaHSO_3$ al 5 % (50 ml). Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano, después se reúnen los extractos orgánicos, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (EtOAc del 0 % al 20 % en hexanos), obteniéndose 9,7 g (70 %) de la 2-yodoquinolina en forma de sólido amarillo.

Paso 2: 4-(hidroxi-quinolin-2-il-metil)-4-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 2-yodoquinolina (670 mg, 2,6 mmoles)

en THF (10 ml) se le añade lentamente a 0°C el cloruro de isopropil-magnesio (2,0 M en THF, 1,6 ml, 3,2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 minutos, después se le añade lentamente una solución del 4-formil-4-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (670 mg, 2,6 mmoles) en THF (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 minutos, después se calienta a temperatura ambiente, se interrumpe la reacción con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (EtOAc del 0 al 20 % en hexanos), obteniéndose 190 mg (19) del 4-(hidroxi-quinolin-2-il-metil)-4-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite amarillo.

Paso 3: 4-propil-4-(quinolina-2-carbonil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución del 4-(hidroxi-quinolin-2-il-metil)-4-propil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (190 mg, 0,5 mmoles) en tolueno (5 ml) se le añade óxido de manganeso (IV) (activado, 260 mg, 3,0 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 3 horas, después se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite, enjuagando con EtOAc. Se concentra el líquido filtrado y se purifica por cromatografía flash (EtOAc del 0 % al 20 % en hexanos), obteniéndose 124 mg (67 %) del 4-propil-4-(quinolina-2-carbonil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite incoloro.

Paso 4: (4-propil-piperidin-4-il)-quinolin-2-il-metanona

Se disuelve el 4-propil-4-(quinolina-2-carbonil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (124 mg, 0,32 mmoles) en una solución de HCl 1,0M en MeOH anhidro (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 horas y después se concentra a presión reducida, obteniéndose 82 mg (80 %) del clorhidrato de la (4-propil-piperidin-4-il)-quinolin-2-il-metanona en forma de sólido amarillo, EM = 283 $[M+H]^+$.

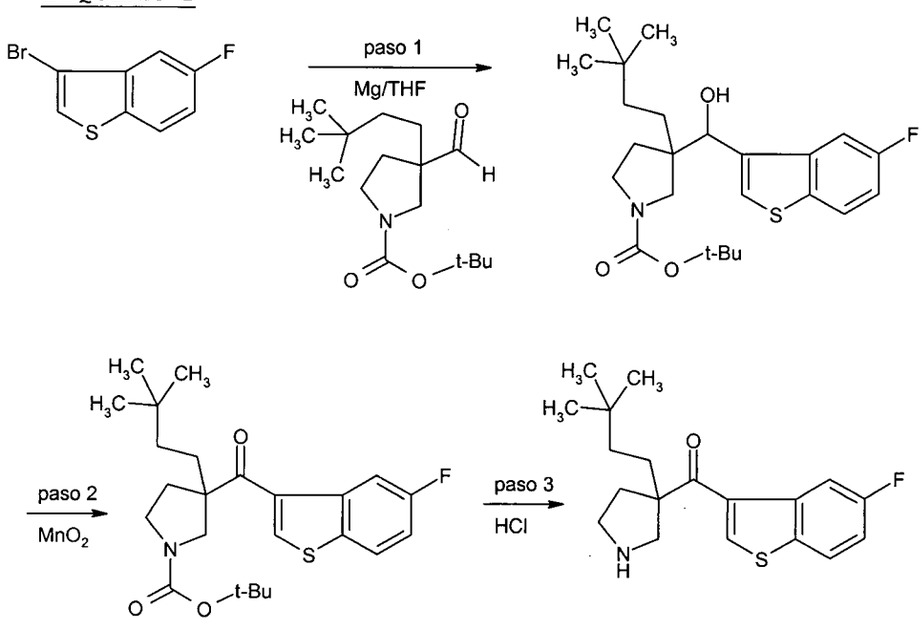
Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 19

[3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-il)-metanona

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema Y.

ESQUEMA Y



Paso 1: 3-(3,3-dimetil-butil)-3-[(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-il)-hidroxi-metil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 7 horas una mezcla de 3-bromo-5-fluor-benzotiofeno (0,4 g, 1,73 mmoles), magnesio (0,051 g, 2,1 mmoles) y unas pocas partículas de yodo en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y después se enfría en un baño de hielo. A la mezcla reaccionante se le añade lentamente una solución de 3-(3,3-dimetil-butil)-3-formil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,39 g, 1,38 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (9 ml). Se agita la mezcla reaccionante a la temperatura del baño de hielo durante una hora y se interrumpe la reacción con una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se extrae la solución acuosa con acetato de etilo, se lava con salmuera y se seca con sulfato sódico anhidro. Después de separar el agente desecante se concentra la solución orgánica a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 20 % en hexano), obteniéndose el 3-(3,3-dimetil-butil)-3-[(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-il)-hidroxi-metil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma amarilla (0,13 g, 21 %), EM = 436 $[M+H]^+$.

Paso 2: 3-(3,3-dimetil-butil)-3-(5-fluor-benzo[b]tiofeno-3-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el 3-(3,3-dimetil-butil)-3-(5-fluor-benzo-[b]tiofeno-3-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo a partir del 3-(3,3-dimetil-butil)-3-[(5-fluor-benzo-

[b]tiofen-3-il)-hidroxi-metil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo por oxidación con MnO_2 aplicando el procedimiento del paso 3 del ejemplo 18.

Paso 3: [3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-il)-metanona

Se obtiene la [3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-il)-metanona a partir del 3-(3,3-dimetil-butil)-3-(5-fluor-benzo[b]tiofeno-3-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento del paso 4 del ejemplo 18, EM = 334 $[M+H]^+$.

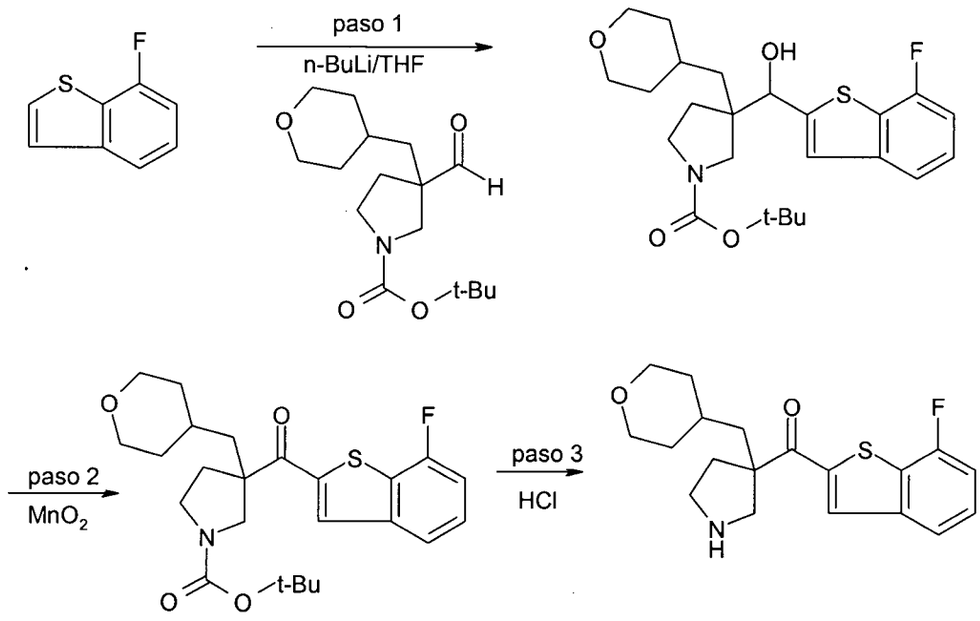
Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 20

(7-fluor-benzo[b]tiofen-2-il)-[3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-metanona

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema Z.

ESQUEMA Z



Paso 1: 3-[(7-fluor-benzo[b]tiofen-2-il)-hidroxi-metil]-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución del 7-fluor-benzotiofeno (0,22 g, 1,44 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución de n-BuLi en hexano (1,6M, 0,9 ml, 1,44 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante una hora y después se le añade una solución del 3-formil-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,3 g, 1,01 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 3 horas, se interrumpe la reacción con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía a través

de gel de sílice (acetato de etilo del 10 al 45 % en hexano), obteniéndose el 3-[(7-fluor-benzo[b]tiofen-2-il)-hidroxi-metil]-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de semisólido incoloro (0,138 g, 30 %). EM = 450 $[M+H]^+$.

Paso 2: 3-(7-fluor-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el 3-(7-fluor-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo a partir del 3-[(7-fluor-benzo[b]tiofen-2-il)-hidroxi-metil]-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo por oxidación con MnO_2 aplicando el procedimiento del paso 3 del ejemplo 18.

Paso 3: (7-fluor-benzo[b]tiofen-2-il)-[3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-metanona

Se obtiene la (7-fluor-benzo[b]tiofen-2-il)-[3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-metanona a partir del 3-(7-fluor-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento del paso 4 del ejemplo 18, EM = 348 $[M+H]^+$.

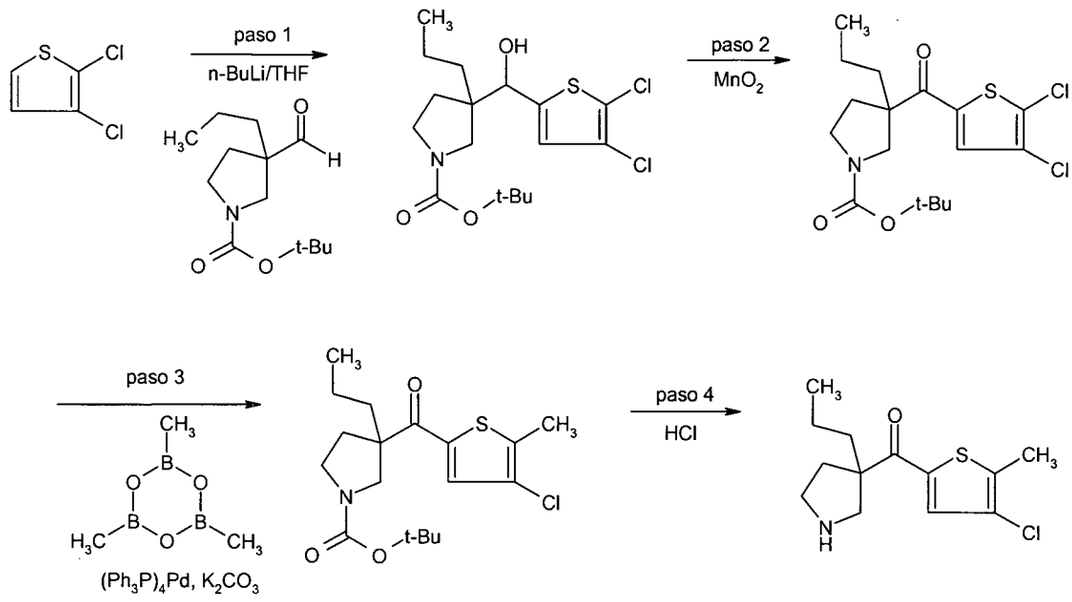
Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 21

(4-cloro-5-metil-tiofen-2-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona

Se lleva a cabo el procedimiento de síntesis de este ejemplo con arreglo al proceso representado en el esquema AA.

ESQUEMA AA



Paso 1: 3-[(4,5-dicloro-tiofen-2-il)-hidroxi-metil]-3-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el 3-[(4,5-dicloro-tiofen-2-il)-hidroxi-metil]-3-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo a partir del 2,3-dicloro-tiofeno y 3-formil-3-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento del paso 1 del ejemplo 20.

Paso 2: 3-(4,5-dicloro-tiofeno-2-carbonil)-3-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 2 horas una mezcla de 3-[(4,5-dicloro-tiofen-2-il)-hidroxi-metil]-3-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,423 g, 1,07 mmoles) y óxido de manganeso (IV) (1,3 g, 12,7 mmoles) en tolueno (20 ml) y se filtra a través de un lecho de Celite. Se lava el líquido filtrado con salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión

reducida. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en hexano), obteniéndose el 3-(4,5-dicloro-tiofeno-2-carbonil)-3-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido amarillo pálido (0,27 g, 64 %). M+Na: 414.

Paso 3: 3-(4-cloro-5-metil-tiofeno-2-carbonil)-3-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se mantiene en ebullición a reflujo durante tres horas una mezcla de 3-(4,5-dicloro-tiofeno-2-carbonil)-3-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,2 g, 0,512 mmoles), trimetilboroxina (0,24 g, 1,91 mmoles), carbonato potásico (0,22g, 1,59 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,06 g, 0,051 mmoles) en dioxano (10 ml), después se enfría a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla a través de Celite y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 10 % en hexano), obteniéndose el 3-(4-cloro-5-metil-tiofeno-2-carbonil)-3-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido (0,166 g, 87 %). M+Na: 394.

Paso 4: (4-cloro-5-metil-tiofen-2-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona

A una solución de 3-(4-cloro-5-metil-tiofeno-2-carbonil)-3-propil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,16 g, 0,43 mmoles) en una mezcla de disolventes de metanol y diclorometano (3 ml/3 ml) se le añade una solución de ácido clorhídrico en éter anhidro (1M, 10 ml). Se agita la solución a temperatura ambiente durante una noche y se concentra a

presión reducida. Se tritura el residuo con hexanos y éter de dietilo, obteniéndose el clorhidrato de la (4-cloro-5-metil-tiofen-2-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona en forma de sólido (0,129 g, 97 %). $[M+H]^+$: 272.

Se obtiene de modo similar, pero omitiendo el paso 3, la (4,5-dicloro-tiofen-2-il)-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona, EM = 292 $[M+H]^+$.

Los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la tabla 1.

Ejemplo 22

Formulaciones

Los preparados farmacéuticos para la administración por diversas vías se formulan del modo indicado en las tablas siguientes. El término "ingrediente activo" o "principio activo" empleado en las tablas significa uno o varios compuestos de la fórmula I.

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p/p
principio activo	20,0 %
lactosa	79,5 %
estearato magnésico	0,5 %

Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen unos 100 mg cada una; una cápsula equivale aproximadamente a una dosis diaria total.

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p/p
principio activo	20,0 %

estearato magnésico	0,5 %
croscarmelosa sódica	2,0 %
lactosa	76,5 %
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0 %

Se combinan los ingredientes y se granulan utilizando un disolvente, por ejemplo metanol. A continuación se seca la formulación y se prensa para obtener tabletas (que contienen unos 20 mg de principio activo) en una máquina idónea.

Composición para la administración oral

Ingrediente	Cantidad
principio activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70 %)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
saborizante	0,035 ml
colorante	0,5 mg
agua destilada, hasta	100 ml

Se mezclan los ingredientes para formar una suspensión destinada a la administración oral.

Formulación parenteral

Ingrediente	% p/p
principio activo	0,25 g
cloruro sódico, cantidad suf.	para isotónico

agua para inyección	100 ml

Se disuelve el principio activo en una porción del agua para inyección. A continuación se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para convertir la solución en isotónica. Se completa el peso de la solución añadiendo el resto del agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

Formulación de supositorio

Ingrediente	% p/p
principio activo	1,0 %
polietilenglicol 1000	74,5 %
polietilenglicol 4000	24,5 %

Se funden los ingredientes juntos y se mezclan sobre un baño de vapor, se vierte la mezcla en moldes, con capacidad para un peso total de 2,5 g.

Formulación tópica

Ingrediente	gramos
principio activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
aceite mineral	5
vaselina	10
metil-paraben	0,15
propil-paraben	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
agua, cantidad sufic. hasta	100

Se combinan todos los ingredientes, excepto el agua, y se calientan con agitación a unos 60°C. Se añade una cantidad de agua a 60°C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes y después se añade una cantidad suficiente de agua para completar 100 g.

Formulaciones de nebulizador nasal

Se preparan diversas suspensiones acuosas que contengan aproximadamente del 0,025 al 0,5 por ciento de principio activo como formulaciones de nebulizador nasal. Las formulaciones contienen opcionalmente ingredientes inactivos, por ejemplo celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa y similares. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de nebulización nasal pueden administrarse mediante una bomba calibrada de nebulización nasal, que entrega de 50 a 100 microlitros de formulación por actuación. Un programa típico de dosificación consiste en 2-4 nebulizaciones cada 4-12 horas.

Ejemplo 23

Exploración de antagonistas de transportadores de serotonina humana (hSERT) mediante un ensayo de proximidad de centelleo (SPA)

Se aplica el ensayo de exploración de este ejemplo para determinar la afinidad de los ligandos con el transportador hSERT por competición con el citalopram-[H^3].

El ensayo de proximidad de centelleo (SPA) consiste en poner el radioligando en una proximidad inmediata al foco centelleante de las esferillas (perlas) para estimular la emisión de la luz. En este ensayo, las membranas que con-

tienen los receptores se fijan previamente sobre las esferillas SPA y se mide la fijación del radioligando apropiado sobre el transportador. La emisión de la luz es proporcionar a la cantidad de radioligando fijado. El radioligando sin fijar no produce señal debido a hallarse a una proximidad distante con respecto al foco centelleante (falta de transferencia energética).

Se mantienen las células HEK-293 (Tatsumi y col., Eur. J. Pharmacol. 30, 249-258, 1997) que expresan de forma estable los hSERT recombinantes se mantienen con medio (DMEM de alto contenido de glucosa con un 10% de FBS, 300 μg/ml G418 y 2 mM L-glutamina) y se incuban a 37 °C con un 5% de CO_2. Se sacan las células de los frascos de cultivo utilizando PBS durante 1-2 minutos. A continuación se centrifugan las células a una velocidad de 1000 rps durante 5 minutos y se suspenden de nuevo en PBS antes de utilizarse para la preparación de la membrana.

Las membranas celulares se preparan utilizando un tampón de preparación de membrana de 50 mM TRIS (pH 7,4). Las membranas se preparan a partir de un solo cubo ($7,5x10^9$ células en total). Se homogeneízan las células con un Polytron (medio de sedimentación para una ráfaga de 4 segundos). Después se centrifuga el material homogeneizado a 48.000 rpm durante 15 minutos, a continuación se aparta el líquido sobrenadante y se desecha y se suspende de nuevo el culote en tampón fresco. Después de una segunda centrifugación se rehomogeneíza el culote y se lleva a un volumen final que se determina durante el ensayo. Por ejemplo, las

porciones de membrana se dividen en partes alícuotas de 3 mg/ml (p/v) y se almacenan a -80 °C.

Para la determinación del valor IC_{50}/K_i en un ensayo de proximidad de centelleo se utilizan tampones 50 mM Tris-HCl y 300 mM NaCl, (pH 7,4). Se diluyen los compuestos de la invención de 10 mM a 0,1 nM FAC (curvas de 10 puntos, diluciones log totales / semilog) en un aparato Beckman Biomek 2000 aplicando un programa de dilución en serie. Después se transfieren los compuestos a ensayar (20 µl/hoyo) y se les añade el radioligando citalopram-[H^3] a razón de 50 µl/hoyo. Se preparan la membrana y las esferillas en proporción de 10 µg : 0,7 mg, añadiéndose 0,7 mg de esferillas PVT-WGA Amersham (n° de cat. RPQ0282V) a cada hoyo. A la placa de ensayo se le añaden 130 µl de la mezcla de membrana : esferillas. Se mantienen las mezclas en reposo a temperatura ambiente durante una hora y después se cuentan en un aparato Packard TopCount LCS, con los ajustes genéricos del programa de recuento del ensayo de proximidad de centelleo (margen de energía: bajo, modo de eficiencia: normal, región A: 1,50-35,00, región B: 1,50-256,00, tiempo de recuento (min.): 0,40, sustracción de fondo: ninguna, corrección de vida media: no, indicador atenuación: tSIS, sustracción de blanco de mapeo placa: No, reducción de diafonía: Paro).

Se calcula para cada compuesto ensayado el % de inhibición [(recuento de compuesto por minuto (CPM) en la concentración máxima - CPM no específico)/CPM total * 100]. Se determina la concentración que produce una inhibición del 50% (IC_{50}) empleando una técnica de ajuste de curva no lineal

iterativa con base de actividad /Xlfit aplicando la ecuación siguiente:

$$y = \frac{\max - \min}{1 + (IC50/x)^n} + \min$$

en la que max = fijación total, min = fijación no específica, x = concentración (M) del compuesto ensayado y n = pendiente de Hill. Se determina la constante de disociación de inhibición (Ki) de cada compuesto con arreglo al método de Cheng-Prusoff y después se convierte en el logaritmo negativo (pKi) del valor Ki.

Utilizando el procedimiento anterior se constata que los compuestos de la invención tienen afinidad con el transportador de serotonina humano. Por ejemplo, la naftalen-2-il-(3-propil-pirrolidin-3-il)-metanona posee una pKi de aproximadamente 9,82 cuando se realiza el ensayo recién descrito.

Ejemplo 24

Exploración de compuestos activos sobre el transportador de norepinefrina humano (hNET) utilizando un ensayo de proximidad de centelleo (SPA)

Se utiliza este ensayo para determinar la afinidad de los ligandos con el transportador hNET por competición con la nisoxetina-[H^3]. Al igual que en el ensayo de los hSERT del ejemplo anterior, se fijan previamente las membranas que contienen receptores sobre esferillas SPA y se mide la fijación del radioligando apropiado sobre el transportador. La emisión de luz es proporcionar a la cantidad de radioligando fijado, mientras que el radioligando sin fijar no produce señal.

Se mantienen las células HEK-293 (Tatsumi y col., Eur. J. Pharmacol. 30, 249-258, 1997) que expresan de forma estable los hNET recombinantes (clon: HEK-hNET #2) se mantienen con medio (DMEM de alto contenido de glucosa con un 10% de FBS, 300 µg/ml G418 y 2 mM L-glutamina) y se incuban a 37 °C con un 5% de CO_2. Se sacan las células de los frascos de cultivo utilizando PBS durante 1-2 minutos. A continuación se centrifugan las células a una velocidad de 1000 rps durante 5 minutos y se suspenden de nuevo en PBS antes de utilizarse para la preparación de la membrana.

Las membranas celulares se preparan utilizando un tampón de preparación de membrana de 50 mM TRIS (pH 7,4). Las membranas se preparan a partir de un solo cubo ($7,5x10^9$ células en total). Se homogeneízan las células en un Polytron (medio de sedimentación para una ráfaga de 4 segundos). Después se centrifuga el material homogeneizado a 48.000 rpm durante 15 minutos, a continuación se aparta el líquido sobrenadante y se desecha y se suspende de nuevo el culote en tampón fresco. Después de una segunda centrifugación se rehomogeneíza el culote y se lleva a un volumen final que se determina durante el ensayo. Por ejemplo, las porciones de membrana se dividen en partes alícuotas de 3-6 mg/ml (p:v) y se almacenan a -80 °C.

Para la determinación del valor IC_{50}/K_i en un ensayo de proximidad de centelleo se utilizan el radioligando nisoxetina-[H^3] (Amersham, n° de cat. TRK942 o Perkin Elmer, n° de cat. NET1084, actividad específica: 70-87 Ci/mmol, concentración patrón: 1,22e-5 M, concentración final: 8,25e-9

M) y tampones 50 mM Tris-HCl y 300 mM NaCl, (pH 7,4). Se diluyen los compuestos de la invención de 10 mM a 0,1 nM FAC (curvas de 10 puntos, diluciones log totales / semilog) en un aparato Beckman Biomek 2000 aplicando un programa de dilución en serie. Después se transfieren los compuestos a ensayar (20 µl/hoyo) y se les añade el radioligando a razón de 50 µl/hoyo. Se preparan la membrana y las esferillas en proporción de 10 µg : 0,7 mg, añadiéndose 0,7 mg de esferillas PVT-WGA de Amersham (n° de cat. RPQ0282V) a cada hoyo. A la placa de ensayo se le añaden 130 µl de la mezcla de membrana : esferillas. Se mantienen las mezclas en reposo a temperatura ambiente durante una hora y después se cuentan en un aparato Packard TopCount LCS, con los ajustes genéricos del programa de recuento del ensayo de proximidad de centelleo (margen de energía: bajo, modo de eficiencia: normal, región A: 1,50-35,00, región B: 1,50-256,00, tiempo de recuento (min.): 0,40, sustracción de fondo: ninguna, corrección de vida media: no, indicador atenuación: tSIS, sustracción de blanco de mapeo placa: No, reducción de diafonía: Paro).

Se calcula para cada compuesto ensayado el % de inhibición [(CPM del compuesto en la concentración máxima - CPM no específico)/CPM total * 100]. Se determina la concentración que produce una inhibición del 50% (IC_{50}) empleando una técnica de ajuste de curva no lineal iterativa con base de actividad /Xlfit aplicando la ecuación siguiente:

$$y = \frac{\max - \min}{1 + (IC50/x)^n} + \min$$

en la que max = fijación total, min = fijación no específica, x = concentración (M) del compuesto ensayado y n = pendiente de Hill. Se determina la constante de disociación de inhibición (Ki) de cada compuesto con arreglo al método de Cheng-Prusoff y después se convierte en el logaritmo negativo (pKi) del valor Ki.

Utilizando el procedimiento anterior se constata que los compuestos de la invención tienen afinidad con el transportador de norepinefrina humano. Por ejemplo, la (7-fluor-1H-indol-5-il)-[(S)-3-(3-metil-butil)-pirrolidin-3-il]-metanona posee una pKi de aproximadamente 9,2 cuando se realiza el ensayo recién descrito.

Ejemplo 25

Exploración de compuestos activos sobre el transportador de dopamina humano utilizando un ensayo de proximidad de centelleo (SPA)

Se utiliza este ensayo para determinar la afinidad de los ligandos con el transportador de dopamina por competición con la vanoxerina-[H^3].

Se mantienen las células HEK-293 (Tatsumi y col., Eur. J. Pharmacol. 30, 249-258, 1997) que expresan de forma estable los hDAT recombinantes se mantienen con medio (DMEM de alto contenido de glucosa con un 10% de FBS, 300 µg/ml G418 y 2 mM L-glutamina) y se incuban a 37 °C con un 5% de CO_2. Cuatro horas antes del inicio del ensayo se depositan las células en los hoyos de las placas a razón de aproximadamente 30.000 células por hoyo (en PBS), en placas de 96 hoyos, recubiertos con Cell-Tak opaco, blanco. Se elimina el exceso

de tampón de las placas de las células empleando un lavador de placas del tipo ELx405.

Para la determinación del valor IC_{50}/K_i en un ensayo de proximidad de centelleo se utilizan el radioligando vanoxerina-[H^3] (GBR 12909), de actividad específica: aprox. 59 Ci/mmol, concentración patrón: 400 nM y tampones 50 mM Tris-HCl y 300 mM NaCl, (pH 7,4). Se diluyen los compuestos de la invención de 10 mM a 0,1 nM FAC (curvas de 10 puntos, diluciones log totales / semilog) en un aparato Beckman Biomek 2000 aplicando un programa de dilución en serie. Se dejan las mezclas en reposo a temperatura ambiente durante 30 min y después se cuentan en un aparato Packard TopCount LCS, con los ajustes genéricos del programa de recuento del ensayo de proximidad de centelleo (tiempo de recuento (min.): 0,40; sustracción de fondo: Ninguna; corrección de vida media: No; indicador atenuación: tSIS; sustracción de blanco de mapeo placa: No; reducción de diafonía: Paro).

Se calcula para cada compuesto ensayado el % de inhibición [(CPM del compuesto en la concentración máxima - CPM no específico)/CPM total * 100]. Se determina la concentración que produce una inhibición del 50% (IC_{50}) empleando una técnica de ajuste de curva no lineal iterativa con base de actividad /Xlfit aplicando la ecuación siguiente:

$$y = \frac{\max - \min}{1 + (IC50/x)^n} + \min$$

en la que max = fijación total, min = fijación no específica, x = concentración (M) del compuesto ensayado y n = pendiente de Hill. Se determina la constante de disociación de inhi-

bición (Ki) de cada compuesto con arreglo al método de Cheng-Prusoff y después se convierte en el logaritmo negativo (pKi) del valor Ki.

Utilizando el procedimiento anterior se constata que los compuestos de la invención tienen afinidad con el transportador de dopamina humano. Por ejemplo, la [(S)-3-(3,3-dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-(7-fluor-1H-indol-5-il)-metanona posee una pKi de aproximadamente 9,2 cuando se realiza el ensayo recién descrito.

Ejemplo 26

Ensayo de dolor provocado con formalina

Se introducen ratas Sprague Dawley machos (180-220 g) en tubos cilíndricos de Plexiglas individuales y se dejan aclimatar al entorno del ensayo durante 30 min. Se les administra por vía subcutánea el vehículo, el fármaco o un control positivo (morfina: 2 mg/kg) a razón de 5 ml/kg. 15 min después de la administración se les inyecta formalina (al 5% en 50 μl) en la superficie plantar de la pata posterior derecha empleando para ello una jeringuilla de calibre 26. Inmediatamente después se colocan las ratas sobre su dorso dentro de la cámara de observación. Se colocan espejos en torno a dicha cámara, con el fin de poder observar sin impedimentos la pata en la que se ha inyectado la formalina. Se registra la duración del comportamiento nocifensivo de cada animal mediante un observador ciego empleando un temporizador de comportamiento automatizado. Se anotan por separado las lamidas de la pata posterior así como la sacudida / levantamiento de la misma en recuadros de 5 min, durante un total de

60 min. La suma del tiempo pasado lamiendo o sacudiendo en segundos desde el tiempo de 0 a 5 min se considera como fase inicial, mientras que para la fase final se toma la suma de segundos dedicados a lamer o sacudir la pata entre los 15 y los 40 min. Se extrae una muestra de plasma.

Ejemplo 27

Ensayo de dolor de colon

Se alojan 1-2 ratas Sprague-Dawley machos adultos (350-425 g; Harlan, Indianapolis, IN) en cajas en una sección de cría de animales. Se anestesian profundamente las ratas con pentobarbital sódico (45 mg/kg) administrado por vía intraperitoneal. Se colocan electrodos y se sujetan en la musculatura oblicua externa para efectuar el registro de la electromiografía (EMG). Los cables de los electrodos se introducen en galerías subcutáneas, cuyo extremo exterior se sitúa en el cogote del cuello para el futuro acceso. Después de la cirugía se alojan las ratas por separado y se deja que se recuperen durante 4-5 días antes de iniciar el ensayo.

Se distenden el colon descendente y el recto mediante el inflado a presión controlada de un globo flexible de látex de 7-8 cm de longitud, situado alrededor de un tubo flexible. Se lubrica el globo, se inserta en el colon a través del ano y se ancla encintando el catéter del globo en la base de la cola. Se efectúa la distensión colorrectal (CRD) abriendo una puerta de solenoide que conduce a un recipiente de aire de presión constante. Se controla la presión en el interior del colon y se hace un seguimiento continuo de la misma con un dispositivo de control de presión. Se cuantifica la respuesta

en forma de respuesta visceromotora (VMR), una contracción de la musculatura abdominal y de las extremidades posteriores. Se cuantifica la actividad EMG producida por contracción de la musculatura oblicua externa utilizando un programa informático Spike2 (Cambridge Electronic Design). Cada esfuerzo de distensión dura 60 s y se cuantifica la actividad EMG durante 20 s antes de la distensión (línea de base), durante 20 s de distensión y 20 s después de la distensión. Se anota el aumento del número total de cuentas durante la distensión por encima de la línea base y este aumento se define como respuesta. Las respuestas de línea de base estable a la CRD (10, 20, 40 y 80 mm de Hg, 20 segundos, 4 min aparte) se obtienen en ratas conscientes, no sedadas, antes de efectuar tratamiento alguno.

Se evalúan los compuestos tomando en consideración sus efectos en las respuestas a la distensión de colon inicialmente en un modelo de nocicepción visceral aguda y en un modelo de hipersensibilidad de colon por tratamiento con zymosan en el interior del colon (1 ml, 25 mg/ml), instilado en el colon mediante una jeringuilla dosificadora insertada en un profundidad de unos 6 cm. Cada uno de los grupos experimentales está formado por 8 ratas.

Nocicepción visceral aguda: para evaluar los efectos del fármaco en la nocicepción visceral aguda se administran de 1 de 3 dosis de fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/kg) después de que se hayan estabilizado las respuestas de línea base; el seguimiento de las respuestas a

la distensión se efectúa a lo largo de los siguientes 60-90 min.

Hipersensibilidad visceral: para evaluar los efectos del fármaco o del vehículo después del tratamiento intracolónico con zymosan, se efectúa dicho tratamiento intracolónico después de que se hayan estabilizado las respuestas de línea base. Antes de ensayar el fármaco en las 4 horas, se evalúan las respuestas a la distensión con el fin de determinar si existe hipersensibilidad. En las ratas tratadas con zymosan se realiza la administración de 1 a 3 dosis de fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/kg) 4 horas después del tratamiento con zymosan y se hace el seguimiento de las respuestas a la distensión durante los siguientes 60-90 min.

Ejemplo 28

Alodinia fría en ratas con lesión de constricción crónica del nervio ciático

Se determinan los efectos de los compuestos de esta invención en la alodinia fría aplicando el modelo de lesión de constricción crónica (CCI) de dolor neuropático en ratas, en el que se mide la alodinia fría en un baño de agua fría con un pavimento de placa metálica y una altura de agua de 1,5-2,0 cm de una temperatura de 3-4°C (Gogas, K.R. y col., Analgesia 3, 1-8, 1997).

En concreto se anestesian las ratas para la CCI; se localiza la trifurcación del nervio ciático y se colocan 4 ligaduras (4-0 ó 5-0 hilo cromado) en circunferencia alrededor del nervio ciático, cerca de la trifurcación. Después

de la cirugía se deja que las ratas se recuperen. En los días 4-7 después de la cirugía se evalúa inicialmente si las ratas sufren alodinia inducida por el frío, para ello se colocan los animales individualmente en el baño de agua fría y se anota el total de levantamientos de la pata lesionada efectuados durante un período de tiempo de 1 min: se levanta la pata lesionada y se saca fuera del agua. No se anotan los levantamientos de pata asociados con la locomoción ni con la reacomodación corporal. Las ratas que efectúan más de 5 levantamientos por min o más en los d días 4-7 posteriores a la cirugía se considera que sufren la alodinia fría y se utilizan para los estudios posteriores. En los estudios agudos se administran por vía subcutánea (s.c.) el vehículo, el compuesto de referencia o los compuestos de esta invención 30 min antes del ensayo. Se determinan los efectos de la administración repetida de los compuestos de esta invención en la alodinia fría al cabo de 14, 20 o 38 h de la última dosis administrada oralmente del régimen siguiente: administración oral (p.o.) del vehículo, compuesto de referencia o un compuesto de esta invención en intervalos de ~12 h (BID) durante 7 días.

La presente invención se ha descrito con referencia a las formas específicas de ejecución de la misma, pero se da por supuesto para los expertos en la materia que pueden realizarse diversos cambios y pueden sustituirse materiales por otros equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, se pueden introducir muchas modificaciones para adaptarla a una situación, material,

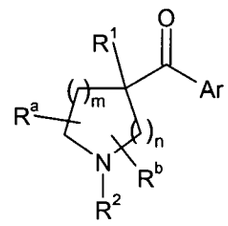
composición material, proceso, paso o pasos de proceso particulares, al espíritu y alcance objeto de la presente invención. Todas las modificaciones se consideran comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

5

CAPÍTULO REIVINDICATORIO QUE CONTIENE LAS MODIFICACIONES HECHAS EN FASE INTERNACIONAL CON EL IPER

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de la fórmula I:



I;

o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo,

en la que:

m es un número de 0 a 3;

n es un número de 0 a 2;

Ar es:

indolilo opcionalmente sustituido;

indazolilo opcionalmente sustituido;

azaindolilo opcionalmente sustituido;

azaindazolilo opcionalmente sustituido;

2,3-dihidro-indolilo opcionalmente sustituido;

1,3-dihidro-indol-2-on-ilo opcionalmente sustituido;

benzotiofenilo opcionalmente sustituido;

bencimidazolilo opcionalmente sustituido;

benzoxazolilo opcionalmente sustituido;

bencisoxazolilo opcionalmente sustituido;

benzotiazolilo opcionalmente sustituido;

bencisotiazolilo opcionalmente sustituido;

quinolinilo opcionalmente sustituido;

1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo opcionalmente sustituido;

quinolin-2-on-ilo opcionalmente sustituido;

isoquinolinilo opcionalmente sustituido;

naftalenilo opcionalmente sustituido;

piridinilo opcionalmente sustituido;

tiofenilo opcionalmente sustituido;

pirrolilo opcionalmente sustituido; o

fenilo opcionalmente sustituido;

R^1 es:

alquilo C_{1-6};

alquenilo C_{2-6};

alquinilo C_{2-6};

hetero-alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

halo-alquenilo C_{2-6};

cicloalquilo C_{3-7};

(cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6};

(alquil C_{1-6})-(cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

alquilsulfonilo C_{1-6};

alquilsulfanilo C_{1-6};

arilo opcionalmente sustituido;

heteroarilo opcionalmente sustituido;

heterociclil-alquilo C_{1-6};

aril-alquilo C_{1-3}, cuya porción arilo está opcionalmente sustituida;

heteroaril-alquilo C_{1-3}, cuya porción heteroarilo está opcionalmente sustituida;

ariloxi;

aril-alcoxi C_{1-6};

heteroariloxi; o

heteroaril-alcoxi C_{1-6};

R^2 es:

hidrógeno; o

alquilo C_{1-6}; y

R^a y R^b con independencia entre sí son:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

halógeno;

hidroxi; o

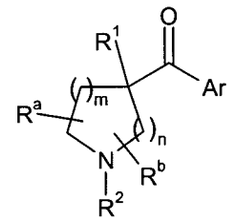
oxo;

o R^a y R^b forman, juntos, un alquileno C_{1-2};

con la condición de que cuando m es 1, n es 2 y Ar es fenilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 no sea metilo ni etilo, y en donde opcionalmente sustituidos significa uno a cuatro sustituyentes, seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, heteroalquilo, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalquilalquilo, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, alquilsulfoniloxi, tiofenilo, pirazolilo, piridinilo, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$; $-(CH_2)_q-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$; $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$; o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, donde q es 0 o 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo, y cada R^i es independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxi o alcoxi,

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la depresión, la ansiedad o ambos.

2. Un compuesto de la fórmula I:



I;

o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo,

en la que:

m es un número de 0 a 3;

n es un número de 0 a 2;

Ar es:

indolilo opcionalmente sustituido;

indazolilo opcionalmente sustituido;

azaindolilo opcionalmente sustituido;

azaindazolilo opcionalmente sustituido;

2,3-dihidro-indolilo opcionalmente sustituido;

1,3-dihidro-indol-2-on-ilo opcionalmente sustituido;

benzotiofenilo opcionalmente sustituido;

bencimidazolilo opcionalmente sustituido;

benzoxazolilo opcionalmente sustituido;

bencisoxazolilo opcionalmente sustituido;

benzotiazolilo opcionalmente sustituido;

bencisotiazolilo opcionalmente sustituido;

quinolinilo opcionalmente sustituido;

1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo opcionalmente sustituido;

quinolin-2-on-ilo opcionalmente sustituido;

isoquinolinilo opcionalmente sustituido;

naftalenilo opcionalmente sustituido;

piridinilo opcionalmente sustituido;

tiofenilo opcionalmente sustituido;

R^1 es:

alquilo C_{1-6};

alquenilo C_{2-6};

alquinilo C_{2-6};

hetero-alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

halo-alquenilo C_{2-6};

cicloalquilo C_{3-7};

(cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6};

(alquil C_{1-6})-(cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

alquilsulfonilo C_{1-6};

alquilsulfanilo C_{1-6};

arilo opcionalmente sustituido;

heteroarilo opcionalmente sustituido;

heterociclil-alquilo C_{1-6};

aril-alquilo C_{1-3}, cuya porción arilo está opcionalmente sustituida;

heteroaril-alquilo C_{1-3}, cuya porción heteroarilo está opcionalmente sustituida;

ariloxi;

aril-alcoxi C_{1-6};

heteroariloxi; o

heteroaril-alcoxi C_{1-6};

R^2 es:

hidrógeno; o

alquilo C_{1-6}; y

R^a y R^b con independencia entre sí son:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

halógeno;

hidroxi; o

oxo;

o R^a y R^b forman, juntos, un alquileno C_{1-2};

con la condición de que cuando m es 1, n es 2 y Ar es fenilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 no sea metilo ni etilo, y en donde opcionalmente sustituidos significa uno a cuatro sustituyentes, seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, heteroalquilo, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalquilalquilo, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, alquilsulfoniloxi, tiofenilo, pirazolilo, piridinilo, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$; $-(CH_2)_q-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$; $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$; o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, donde q es 0 o 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo, y cada R^i es independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxi o alcoxi.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que Ar es indolilo opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que Ar es indazolilo opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que Ar es benzotiofenilo opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de la reivindicación 2, en el que Ar es tiofenilo opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de la reivindicación 2, en el que m es 1.

8. El compuesto de la reivindicación 2, en el que n es 1.

9. El compuesto de la reivindicación 2, en el que m es 2.

10. El compuesto de la reivindicación 2, en el que m es 3.

11. El compuesto de la reivindicación 2, en el que n es 2.

12. El compuesto de la reivindicación 2, en el que n es 0.

13. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^1 es:

alquilo C_{3-6};

aril-alquilo C_{1-6};

(cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6};

hetero-alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6}; o

(alquil C_{1-6})-(cicloalquil C_{1-3})-alquilo C_{1-6}.

14. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^1 es:

alquilo C_{3-6};

(cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6}; o

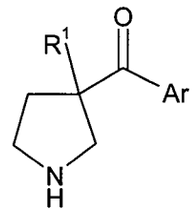
(alquil C_{C1-6})-(cicloalquil C_{1-3})-alquilo C_{1-6}.

15. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^1 es alquilo C_{3-6}.

16. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^2 es hidrógeno.

17. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^a y R^b son hidrógeno.

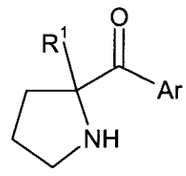
18. El compuesto de la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es de la fórmula VI:



VI;

en la que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la reivindicación 2.

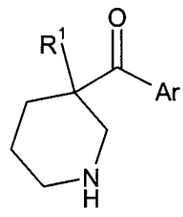
19. El compuesto de la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es de la fórmula VII:



VII;

en la que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la reivindicación 2.

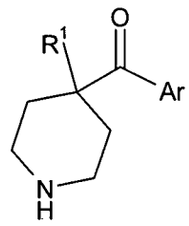
20. El compuesto de la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es de la fórmula VIII:



VIII;

en el que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la reivindicación 2.

21. El compuesto de la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es de la fórmula IX:



IX;

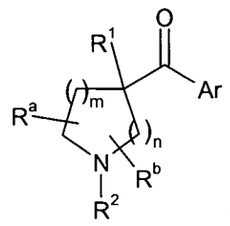
en la que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la reivindicación 2.

22. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la reivindicación 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



I;

o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo,

en la que:

m es un número de 0 a 3;

n es un número de 0 a 2;

Ar es:

indolilo opcionalmente sustituido;

indazolilo opcionalmente sustituido;

azaindolilo opcionalmente sustituido;

azaindazolilo opcionalmente sustituido;

2,3-dihidro-indolilo opcionalmente sustituido;

1,3-dihidro-indol-2-on-ilo opcionalmente sustituido;

benzotiofenilo opcionalmente sustituido;

bencimidazolilo opcionalmente sustituido;

benzoxazolilo opcionalmente sustituido;

bencisoxazolilo opcionalmente sustituido;

benzotiazolilo opcionalmente sustituido;

bencisotiazolilo opcionalmente sustituido;

quinolinilo opcionalmente sustituido;

1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo opcionalmente sustituido;

quinolin-2-on-ilo opcionalmente sustituido;

isoquinolinilo opcionalmente sustituido;

naftalenilo opcionalmente sustituido;

piridinilo opcionalmente sustituido;

tiofenilo opcionalmente sustituido;

pirrolilo opcionalmente sustituido; o

fenilo opcionalmente sustituido;

R^1 es:

alquilo C_{1-6};

alquenilo C_{2-6};

alquinilo C_{2-6};

hetero-alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6};

halo-alquenilo C_{2-6};

cicloalquilo C_{3-7};

(cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6};

(alquil C_{1-6})-(cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

alquilsulfonilo C_{1-6};

alquilsulfanilo C_{1-6};

arilo opcionalmente sustituido;

heteroarilo opcionalmente sustituido;

heterociclil-alquilo C_{1-6};

aril-alquilo C_{1-3}, cuya porción arilo está opcionalmente sustituida;

heteroaril-alquilo C_{1-3}, cuya porción heteroarilo está opcionalmente sustituida;

ariloxi;

aril-alcoxi C_{1-6};

heteroariloxi; o

heteroaril-alcoxi C_{1-6};

R^2 es:

hidrógeno; o

alquilo C_{1-6}; y

R^a y R^b con independencia entre sí son:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6};

alcoxi C_{1-6};

halógeno;

hidroxi; o

oxo;

o R^a y R^b forman, juntos, un alquileno C_{1-2};

con la condición de que cuando m es 1, n es 2 y Ar es fenilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 no sea metilo ni etilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar es indolilo opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar es indazolilo opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar es benzotiofenilo opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar es tiofenilo opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es 1.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 1.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es 2.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es 3.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 2.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 0.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es:

alquilo C_{3-6};

aril-alquilo C_{1-6};

(cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6};

hetero-alquilo C_{1-6};

halo-alquilo C_{1-6}; o

(alquil C_{1-6})-(cicloalquil C_{1-3})-alquilo C_{1-6}.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es:

alquilo C_{3-6};

(cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6}; o

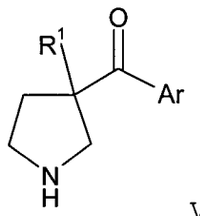
(alquil C_{C1-6})-(cicloalquil C_{1-3})-alquilo C_{1-6}.

15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es alquilo C_{3-6}.

16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es hidrógeno.

17. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^a y R^b son hidrógeno.

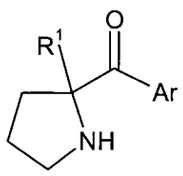
18. El compuesto de la reivindicación 1, dicho compuesto es de la fórmula VI:



VI;

en la que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

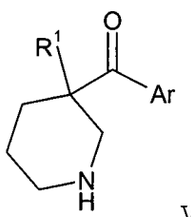
19. El compuesto de la reivindicación 1, dicho compuesto es de la fórmula VII:



VII;

en la que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

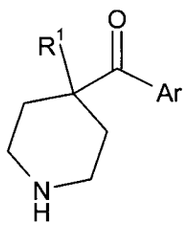
20. El compuesto de la reivindicación 1, dicho compuesto es de la fórmula VIII:



VIII;

en el que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

21. El compuesto de la reivindicación 1, dicho compuesto es de la fórmula IX:



IX;

en la que Ar y R^1 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

22. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. Un método para tratar la depresión, la ansiedad, o ambas, dicho método consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.