



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 351 378**

(51) Int. Cl.:

C07D 207/16 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **08760181 .1**

(96) Fecha de presentación : **29.05.2008**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2155672**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

(54) Título: **Derivados de prolinamida como antagonistas de NK3.**

(30) Prioridad: **07.06.2007 EP 07109781**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.02.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.02.2011

(73) Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es: **Wu, Xihan;**
Han, Bo;
Ratni, Hasane;
Knust, Henner y
Nettekoven, Matthias

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

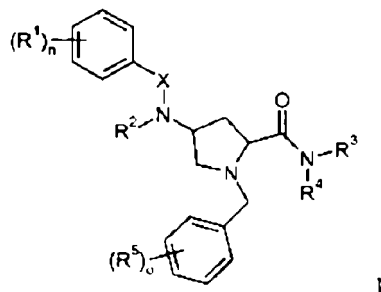
ES 2 351 378 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de prolinamida como antagonistas de NK3.

La presente invención, se refiere a un compuesto de la fórmula I

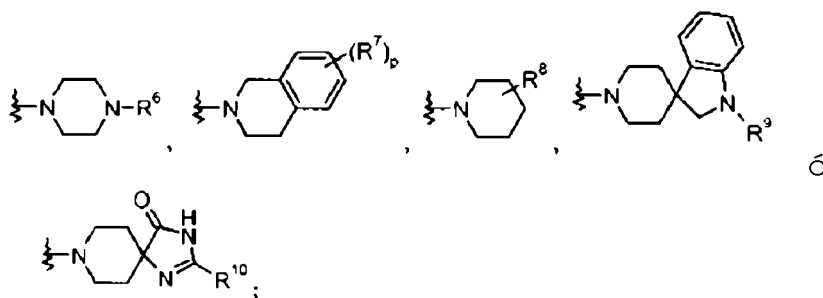


en donde,

R¹, es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior, o alcoxi inferior sustituido por halógeno;

R², es hidrógeno o alquilo inferior;

R³, R⁴, forman, conjuntamente con el átomo de N al cual se encuentran éstas unidas, un grupo heterocíclico, no aromático, seleccionado de entre



R⁵, es hidrógeno o halógeno;

R⁶, es fenilo, insustituido o sustituido por ciano, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, CF₃, -(CH₂)₂O-alquilo inferior, C(O)-alquilo inferior, ó C(CO)O-alquilo inferior, o es piridinilo, insustituido o sustituido por CF₃, ó es -C(O)-fenilo;

R⁷, es hidrógeno o alcoxi inferior;

R⁸, es fenilo, alquilo inferior ó -C(O)O-alquilo inferior;

R⁹, es hidrógeno ó S(O₂)-alquilo inferior;

R¹⁰, es hidrógeno o cicloalquilo;

X, es -CH₂- ó -C(O)-,

p, es 1 ó 2;

n, es 1, 2 ó 3;

o, es 1 ó 2;

o a una sal de adición de ácidos, de éstos, farmacéuticamente aceptable.

La invención, incluye a todas las formas estereoisómeras, incluyendo a los diastereoisómeros y anantiómeros de los compuestos de la fórmula (I), así como las mezclas racémicas y no racémicas de éstos.

Se ha encontrado el hecho de que, los presentes compuestos, son antagonistas de los receptores de NK-3, para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad, y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

Las tres principales taquiquininas de los mamíferos, sustancia P(SP), neuroquinina A (NKA) y neuroquinina B (NKB), pertenecen a la familias de los neuropéptidos, que comparten la secuencia de pentapéptido COOH-terminal de Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂. Como neurotransmisores, estos péptidos, ejercen su actividad biológica, vía tres distintos receptores de neuroquinina (NK), denominados NK-1, NK-2 y la S NK-3. La SP se une, preferencialmente, al receptor de NK-1, la NKA al receptor de NK-2 y la NKB al receptor de NK-3.

El receptor de NK3, se caracteriza por una predominante expresión en el CNS, y se ha mostrado su implicación en la modulación del sistema monoaminérgico central. Estas propiedades, convierten, al receptor de NK3, en un objetivo potencial, para los trastornos del sistema nervioso central, tales como la ansiedad, la depresión, los trastornos bipolares, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y el dolor (Neurosci. Letters, 2000, 283, 185-188; Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10, 939-960; Neuroscience, 1996, 74, 403-414; Neuropeptides, 1998, 32, 481-488).

La esquizofrenia, es uno de los trastornos neuropsiquiátricos mayores, que se caracteriza por un deterioro mental grave y crónico. Esta devastadora enfermedad, afecta a aproximadamente un 1% de la población mundial. Los síntomas, empiezan en la temprana edad adulta, y éstos bien seguidos por un período de disfunción interpersonal y social. La esquizofrenia, se manifiesta como alucinaciones auditivas y visuales, paranoia, delusiones (síntomas positivos), embotamiento afectivo, depresión, anhedonia, pobreza del lenguaje, déficits de memoria y atención, así como retracción social (síntomas negativos).

Durante décadas, los científicos y los médicos especialistas clínicos, han realizado esfuerzos enfocados al descubrimiento de un agente ideal para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. No obstante, la complejidad de los trastornos, debido a la gran cantidad de síntomas, ha obstaculizado dichos esfuerzos. No existen características focales específicas para la diagnosis de la esquizofrenia y, por consiguiente, no se encuentra presente, de una forma consistente, ningún síntoma individual, en todos los pacientes. Por consiguiente, la diagnosis de la esquizofrenia, como un trastorno individual o como una variedad de diferentes trastornos, se ha discutido pero no se ha resuelto todavía. La principal dificultad en el desarrollo de un nuevo fármaco, para la esquizofrenia, es la ausencia de conocimientos con respecto a la causa y a la naturaleza de esta enfermedad. Se han propuesto algunas hipótesis neuroquímicas, en base a estudios farmacológicos, para racionalizar el desarrollo de una terapia correspondientemente en concordancia: la dopamina, la serotonina y el glutamato. Pero, teniendo en cuenta la complejidad de la esquizofrenia, puede requerirse un perfil de afinidad multi-receptora apropiado, para la eficacia contra los signos y síntomas negativos. Adicionalmente, además, un fármaco ideal contra la esquizofrenia, tendría, de una forma preferible, una reducida dosificación, la cual permitiera una dosificación diaria, debido a la reducida observancia, por parte de los pacientes con esquizofrenia.

En años recientes, aparecieron estudios clínicos con antagonistas selectivos de receptores de NK1 y NK2, en la literatura, los cuales muestran resultados para el tratamiento de la emesis, la depresión, la ansiedad, el dolor, la migraña (NK1) y el asma (MK2 y NK1). Los datos más excitantes, son los que se produjeron en el tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia, náusea, y depresión, con los antagonistas de receptores de NK1 y del asma, con los antagonistas de receptores de NK2. Como contraste de ello, no aparecieron datos clínicos sobre los antagonistas de receptores de NK3, en la literatura, hasta el año 2000. Osanetant (SR 142,801) de la firma Sanofi-Synthelabo, fue el primer antagonistas no peptídico, selectivo, descrito para el receptor de taquiquinina NK3, para el tratamiento potencial de la esquizofrenia, que se reportó en la literatura (Current Opinion in Investigational Drugs, 2001,2(7), 950-956 and Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, Junio del 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts). El fármaco propuesto, SR 142,801, se ha manifestado, en un ensayo de fase II, como activo en los síntomas positivos de la esquizofrenia, tales como el comportamiento modificado, la delusión, las alucinaciones, las emociones extremas, la actividad motora excitada y el lenguaje incoherente, pero como inactivo, en los síntomas negativos, los cuales son la depresión, la anhedonia, el aislamiento social y los déficits de atención y memoria.

Los antagonistas de receptores de neuroquinina-3, se han descrito como de utilidad en dólara o la inflamación, así como en la esquizofrenia Exp. Opinion. Ther. Patents (2000), 10(6), 939-960 and Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(7), 950-956 y Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, Junio del 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts).

Los objetos de la presente invención, son nuevos compuestos de la fórmula I, su fabricación, medicamentos basados en un compuesto en concordancia con la invención, y su producción, así como el uso de compuestos de la fórmula I, en el control o prevención de enfermedades tales como la depresión, el dolor, los trastornos bipolares, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

Las siguientes definiciones de los términos generales utilizados en la presente descripción, se aplican de una forma indiferente en cuanto al hecho de si, los términos en cuestión, aparecen solos o aparecen en combinación.

ES 2 351 378 T3

Tal y como se utiliza aquí, el término “alquilo inferior”, significa una grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, que contiene 1-8 átomos de carbono, como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, y por el estilo. Los grupos alquilo inferior preferidos, son grupos con 1-4 átomos de carbono.

5 El término “alquilo inferior sustituido por halógeno”, significa un grupo alquilo, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos un átomo de hidrógeno, se encuentra reemplazado por halógeno, como por ejemplo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, y por el estilo. Los grupos alquilo inferior sustituidos por halógeno, preferidos, son grupos que tienen 1-4 átomos de carbono.

10 El término “alcoxi inferior”, significa un grupo, en donde, el residuo alquilo, es tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y el cual se encuentra unido, vía un átomo de oxígeno, como por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, i-butoxi, 2-butoxi, t-butoxi, y por el estilo. Los grupos alcoxi preferidos, son grupos con 1-4 átomos de carbono.

15 El término “alcoxi inferior sustituido por halógeno”, significa un grupo, en donde, el residuo alquilo, es tal y como se ha definido anteriormente, arriba, para “alquilo inferior sustituido por halógeno”, y el cual se encuentra unido vía un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi inferior sustituidos por halógeno, preferidos, son grupos que tienen 1-4 átomos de carbono.

20 El término “halógeno”, significa cloro, yodo, flúor y bromo.

El término “cicloalquilo”, significa un anillo de carbono que contiene 3 - y átomos de carbono, como por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y por el estilo.

25 El término “sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables”, abarca a sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido p-tolueno sulfónico y por el estilo.

30 Los compuestos de la fórmula I, en donde, X es $-\text{CH}_2$, son los que se prefieren. Los compuestos de este grupo especialmente preferidos, son aquéllos, en donde, R^3/R^4 , forman, conjuntamente con el ácido de N al cual se encuentran éstas unidas, un anillo de piperizina, el cual se encuentra sustituido por R^6 .

La sustitución de R^6 preferida, es fenilo, sustituido por ciano, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

35 2-{4-[(2S,4S)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
2-(4-{(2S,4S)-1-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo,
40 2-{4-[(2S,4S)-1-bencil-4-(3,5-dimetoxi-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
2-{4-[(2S,4S)-1-bencil-4-(2-trifluorometil-bencil-amino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
45 2-{4-[(2S,4S)-1-bencil-4-(2-cloro-5-trifluorometil-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
2-{4-[(2S,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
50 2-{4-[(2S,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-4-fluoro-bencil-amino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
2-{4-[(2S,4S)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
2-{4-[(2S,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-2-fluoro-bencil-amino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
55 2-{4-[4-(2,4-difluoro-bencilamino)-1-(3-fluoro-bencil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo, ó
2-{4-[(2S,4R)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo.

60 Otra sustitución de R^6 adicionalmente preferida, es fenilo, sustituido por CF_3 , como por ejemplo, los siguientes compuestos:

65 [(2S,4S)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
{(2S,4S)-1-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-il}-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

ES 2 351 378 T3

[(2S,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-1-(3-cloro-bencil)-pirrolidin-2-il]-[4-(3-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-metanona, ó

[(2S,4R)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(3-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-metanona.

Otra sustitución de R⁶ adicionalmente preferida, es fenilo, sustituido por halógeno, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

[(2S,4S)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona, ó

[(2S,4S)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(2-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

Otra sustitución de R⁶ adicionalmente preferida, es fenilo, insustituido o sustituido por alcoxi inferior, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

[(2S,4S)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-fenil-piperazin-1-il]-metanona, ó

[(2S,4S)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-metanona.

Se prefieren, adicionalmente, los compuestos de la fórmula I, en donde, X, es CH₂, y, R³/R⁴, forman, conjuntamente con el átomo de N al cual se encuentran éstas unidas, el grupo 3,4-dihidro-1H-isoquinolina, sustituido por R⁷, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

[(2S,4S)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona.

Son compuestos adicionalmente preferidos, aquéllos, en donde, X, es -C(O)-, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

N-{(3S,5S)-1-bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-2-cloro-benzamida,

N-{(3S,5S)-1-bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-3,5-dicloro-benzamida,

N-{(3S,5S)-1-bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-2-trifluorometil-benzamida, ó

N-{(3S,5S)-1-bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-2-metoxi-benzamida.

La preparación de los compuestos de la fórmula I de la presente invención, puede llevarse a cabo, mediante vías o rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la presente invención, se muestran en los esquemas que se facilitan a continuación. Los conocimientos requeridos, para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes, son conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica.

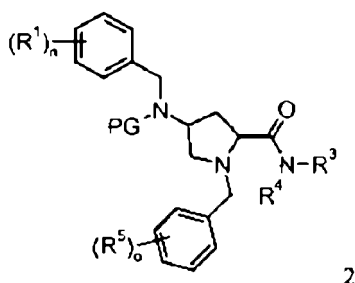
Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procedimientos, tienen los significados proporcionados anteriormente, arriba, a menos que se indique de forma contraria.

Los compuestos de la fórmula I, pueden fabricarse mediante los procedimientos que se proporcionan posteriormente, abajo, a continuación, mediante los procedimientos proporcionados en los ejemplos, o mediante procedimientos análogos. Las condiciones apropiadas de reacción, para las etapas individuales de reacción, son conocidas, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. La secuencia de reacción, no se limita a la que se expone en el esquema 1, no obstante, sin embargo, en dependencia de los materiales de partida y de la reactividad respectiva de la secuencia de las etapas de reacción, las etapas pueden alterarse libremente. Los materiales de partida, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el comercio, o bien, éstos, pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los procedimientos proporcionados abajo, a continuación, mediante procedimientos descritos en las referencias citadas en la descripción, o en los ejemplos, o mediante procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica.

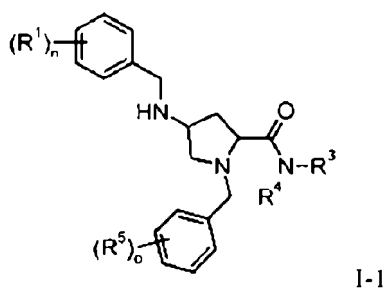
ES 2 351 378 T3

Los presentes compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse mediante procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica, como por ejemplo, mediante el procedimiento descrito abajo, a continuación, procedimiento éste, el cual comprende

a) escindir un grupo protector, de la fórmula

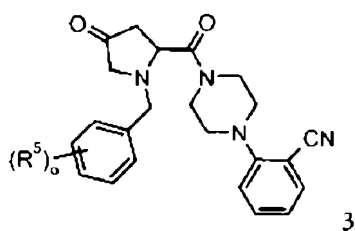


para proporcionar un compuesto de la fórmula

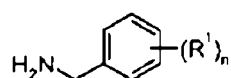


en donde, el grupo protector, se selecciona de entre el grupo consistente en tert.-butoxicarbonilo ó 2,2,2-tricloro-etil-éster del ácido carbámico, y los otros sustituyentes, son tal y como se han descrito anteriormente, arriba, o bien

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

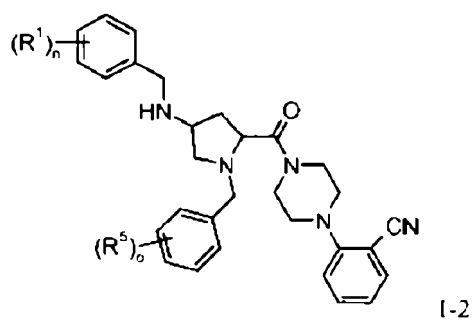


con un compuesto de la fórmula



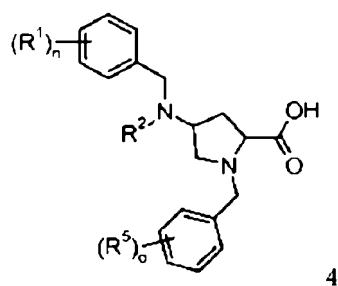
ES 2 351 378 T3

para proporcionar un compuesto de la fórmula



en donde, los sustituyentes, son tal y como se han descrito anteriormente, arriba, o bien

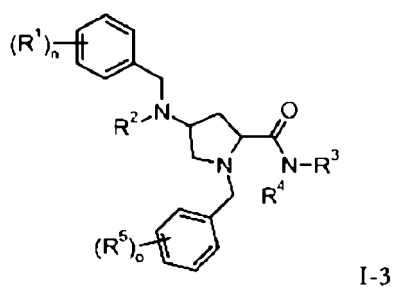
c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con una amina de la fórmula

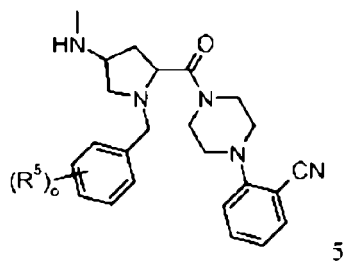


para proporcionar un compuesto de la fórmula

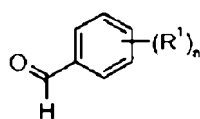


en donde, los sustituyentes, son tal y como se han descrito anteriormente, arriba, o bien

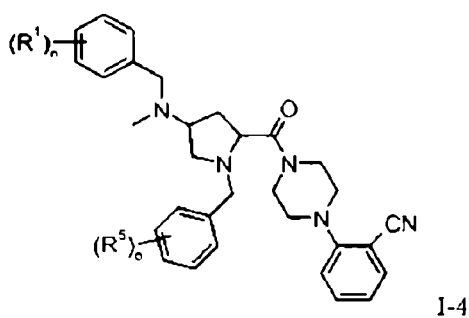
d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

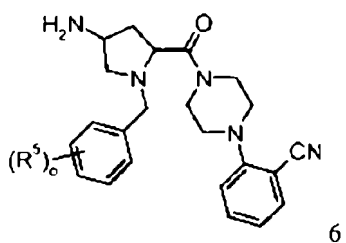


para proporcionar un compuesto de la fórmula

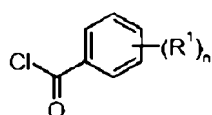


en donde, los sustituyentes, son tal y como se han descrito anteriormente, arriba, o bien

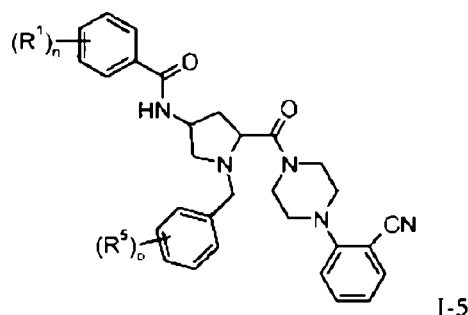
e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



para proporcionar un compuesto de la fórmula

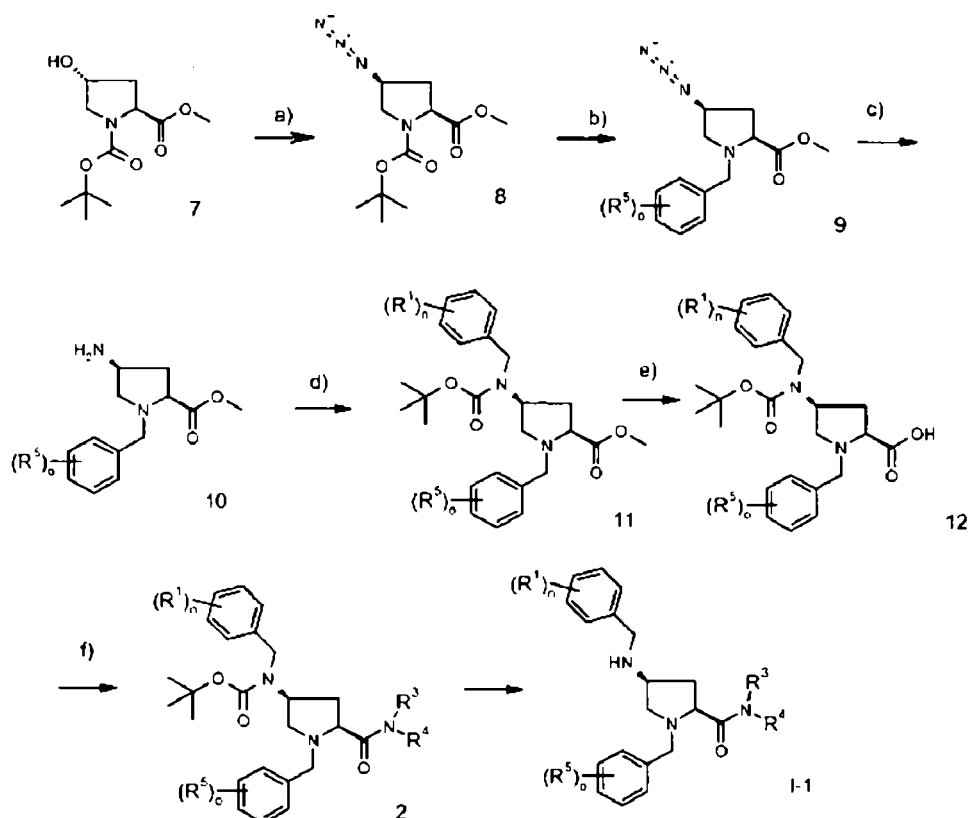


en donde, los sustituyentes, son tal y como se han descrito anteriormente, arriba,

y, en caso deseado, convertir un compuesto de la fórmula I, en una sal farmacéuticamente aceptable.

La preparación de un compuesto de la fórmula I, se describe adicionalmente, en mayor detalle, en los esquemas 1-7, y en los ejemplos 1-98.

Esquema 1



a) A una solución de éster metílico de trans-N-Boc-hidroxi-prolina (7) en piridina y DCM seco, a una temperatura de 0°C, se le añadió cloruro de metilbencenosulfonilo. Después de la adición, la mezcla, se somete a reflujo, durante el transcurso de toda la noche. Se procede a evaporar el disolvente y, a continuación, el residuo, se disuelve en CH₂Cl₂. Después de proceder a retirar el disolvente, se obtiene el éster tert.-butílico del ácido 4-(tolueno-4-sulfonilo)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, crudo, el cual se utiliza en la siguiente reacción, sin ninguna purificación adicional.

A una solución del éster metílico del ácido 4-(tolueno-4-sulfonilo)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico de esa forma obtenido, arriba, en DMF seca, se le añaden N₃Na, en una porción, y la mezcla de reacción, se agita, a una temperatura de aproximadamente 50°C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. La mezcla resultante, se purifica, para proporcionar éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-azido-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (8).

b) Se procede a agitar, una mezcla de éster 2-metílico del éster 1-tert.-butilico del ácido 4-azido-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente. A una solución del producto obtenido en DCM, se le añade el correspondiente benzaldehído insustituido o sustituido por halógeno, ácido acético y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Después de proceder a agitar, durante el transcurso de toda la noche, la mezcla de reacción, se purifica, para proporcionar el correspondiente producto éster metílico del ácido 4-azido-1-bencil-pirrolidin-2-carboxílico (9).

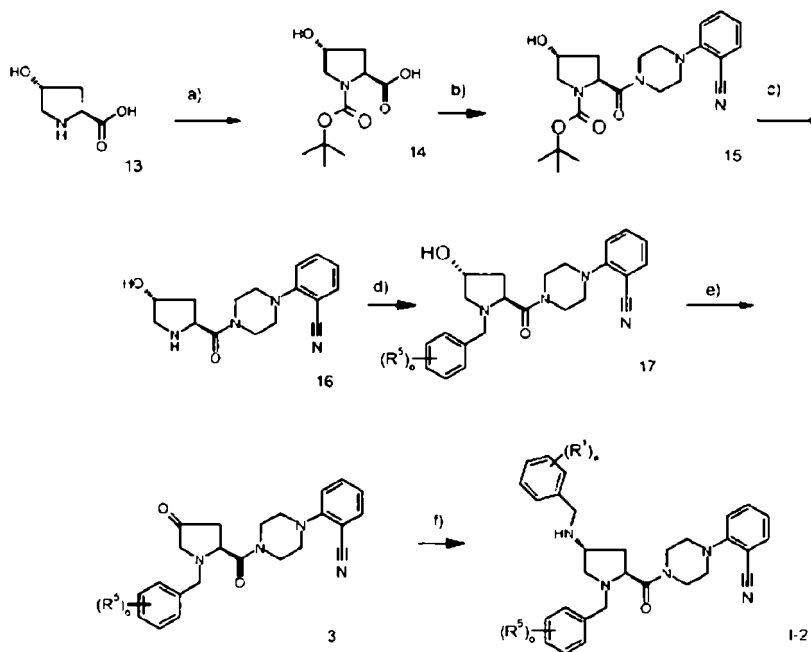
c) A una solución de éster metílico del ácido 4-azido-1-bencil-pirrolidin-2-carboxílico (9) en THF, bajo atmósfera de N_2 , se le añade trifenilfosfina y agua. La mezcla, se somete a reflujo, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 6 horas. Después de proceder a la eliminación del THF, el residuo, se disuelve en Et_2O , se trata con HCl, se agita durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, y se extrae con Et_2O . A continuación, la solución acuosa, se trata con NaHCO_3 y se extrae, se seca, y se concentra, para proporcionar el producto éster metílico del ácido 4-amino-1-bencil-pirrolidin-2-carboxílico (10).

d) A una solución de (10) y un benzaldehído (insustituido, o sustituido por R1) en DCM, se le añade MgSO_4 , AcOH y, a continuación, NaBH_3CN . La mezcla de reacción, se agita, durante el transcurso de toda la noche, y a continuación, se diluye con DCM. La solución orgánica, se lava con NaHCO_3 , se seca y se concentran. El residuo, se disuelve en agua, se trata con $(\text{Boc})_2\text{O}$, y a continuación, se agita, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción se extrae con DCM, se seca, y se concentra, para proporcionar el producto éster metílico del ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (11).

e) A una solución de éster metílico del ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (11) en CH_3OH , se le añade LiOH y, la solución, se agita, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente. Después de la eliminación del disolvente, el residuo, se disuelve en agua, se acidifica hasta obtener un valor pH $\text{pH}=5$, y a continuación, se extrae con EA, y se concentra, para proporcionar el producto consistente en el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (12).

f) La mezcla de (12), N-hidroxibenzotriazol y 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, trietilamina en diclorometano seco, se agita durante el transcurso de toda la noche a la temperatura ambiente, y a continuación, se trata con ácido trifluoroacético. La mezcla resultante, se agita a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo adicional de otras 5 horas, y se concentra. El residuo, se purificó, para proporcionar el compuesto de la fórmula I-1.

Esquema 2



a) Una solución de L-hidroxiprolina en Na_2CO_3 , se le añade, mediante procedimiento de goteo, a una solución de anhídrido de Boc en THF/dioxano, y la mezcla, se agita durante el transcurso de toda la noche. Después de proceder a la eliminación del THF, la mezcla, a continuación, se lava con Et_2O , se enfría a una temperatura de 0 grados, y se acidifica, hasta la obtención de un valor pH = 2, con HCl. Se procede a extraer la solución y, la fase orgánica, se extrae y se concentra, para proporcionar el éster tert.-butilico del ácido 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxílico (14).

b) La mezcla de éster tert.-butilico del ácido 4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, EDC.HCl, HOBt, 2-piperazin-1-il-benzonitrilo y Et₃N en DCM se agita durante el transcurso de toda la noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo, se purifica, para proporcionar el producto éster tert.-butilico del ácido 2-[4-(2-cianofenil)-piperazin-1-carbonil]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (15).

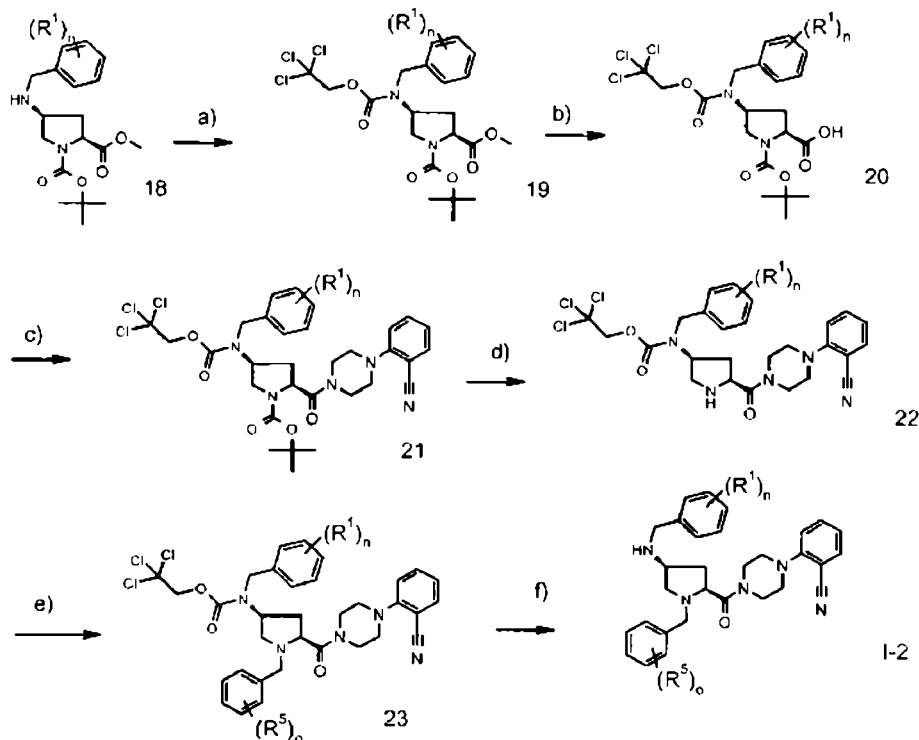
c) Se procede a disolver el éster tert.-butilico del ácido 2-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico en DCM/CF₃COOH, y se agita, durante el transcurso de toda la noche. La solución se concentra, para proporcionar 2-[4-(4-hidroxi-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (16).

d) Se procede a disolver el 2-[4-(4-hidroxi-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo en DCM, y a continuación, se añade benzaldehído (insustituído, o sustituido por R⁵) y NaBH(OAc)₃. Después de agitar, durante el transcurso de toda la noche, la mezcla de reacción, se diluye con DCM, se lava con NaHCO₃, se seca, se concentra, y se purifica, para proporcionar el correspondiente 2-[4-(1-bencil-4-hidroxi-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (17).

e) Se procede a añadir cloruro de oxalilo, mediante procedimiento de goteo, a una solución de DCM anhidro y DMSO, a una temperatura de -78 grados. La mezcla de reacción, se deja en régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 30 minutos y, a continuación, se añade una solución de alcohol en DCM, para mantener la temperatura de reacción a un nivel por debajo de los -60 grados. Después de completar la adición, la mezcla de reacción. Se deja en régimen de agitación, a una temperatura de -78 grados, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 2 horas; a continuación se procede a añadir trietilamina. Después de haberse completado la adición, la mezcla, se deja calentar a la temperatura ambiente, y se agita, durante el transcurso de toda la noche. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, el pH, se ajusta a un valor de 10, con NaHCO₃, y el producto, se extrae, se lava, se seca, y se concentra, para proporcionar 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (3).

f) Se procede a disolver 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo y 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina en DCM y, a continuación, se añade ácido acético y NaBH(OAc)₃. Después de proceder a agitar, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 3 horas, la mezcla de reacción, se diluye, se lava, se seca, y se concentra, para proporcionar 2-[4-[(2S,4S)-1-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il]-benzonitrilo (I-2).

Esquema 3



a) A una solución de un éster 2-metilico del éster 1-tert.-butilico del ácido 4-[(bencilamino)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico correspondiente en DCM, enfriado a una temperatura de 0 grados, se le añade TrocCl y TEA. La mezcla, se agita durante el transcurso de toda la noche, se lava con Na₂CO₃, salmuera, se seca y se concentra, bajo la acción del vacío, para proporcionar éster 2-metilico del éster 1-tert.-butilico del ácido 4-[(bencil)-(2,2,2-tricloro-etoxi-carbonil)-amino]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (19).

b) A una solución de éster 2-metílico del éster 1-tert.-butilico del ácido 4-[(bencil)-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-amino]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en MeOH, enfriada a una temperatura de 0 grados, se le añade LiOH, y la mezcla, se agita, durante el transcurso de toda la noche. Después de la eliminación del disolvente,, el residuo, se acidifica con HCl. La capa acuosa, se extrae con EA, y la solución orgánica, se seca, se concentra y se purifica, para proporcionar éster 1-tert.-butilico del ácido 4-[(bencil)-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-amino]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (20).

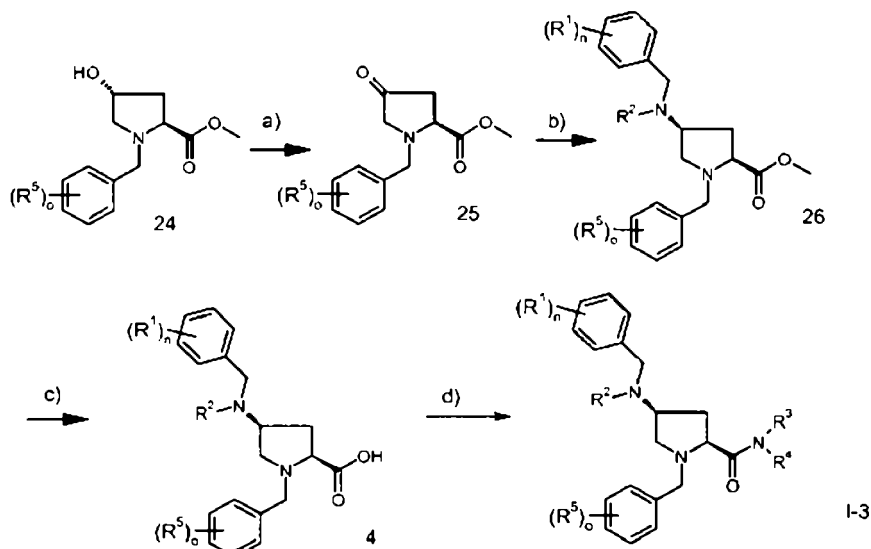
c) A una solución de éster 1-tert.-butilico del ácido 4-[(bencil)-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-amino]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, HOBt, 1-(2-cianofenil)piperazina en DCM, se le añaden Et₃N y EDC.HCl. La mezcla, se agita durante el transcurso de toda la noche, a continuación, se lava con ácido cítrico, Na₂CO₃, salmuera, se seca, y se concentra, para proporcionar éster tert.-butilico del ácido 2-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-4-[(benzoil)-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico (21).

d) Se procede a agitar una mezcla de éster tert.-butilico del ácido 2-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-4-[(bencil)-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico y CF₃COOH, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 5 horas, y a continuación, se concentra, para proporcionar éster 2,2,2-tricloroetilico del ácido {5-[4-(2-cianofenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-(bencil)-carbámico (22).

e) Una mezcla de éster 2,2,2-tricloroetilico del ácido {5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-(bencil)-carbámico, un benzaldehído correspondiente y ácido acético (cat.) en DCM se agita, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos y, a continuación se añade NaBH(OAc)₃. La mezcla de reacción, se agita durante el transcurso de toda la noche, y se concentra, para proporcionar éster 2,2,2-tricloroetilico del ácido {1-(bencil)-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-(2,4-difluoro-bencil)-carbámico (23).

f) Se procede a disolver éster 2,2,2-tricloroetilico del ácido {1-(bencil)-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-(2,4-difluoro-bencil)-carbámico y Zn en MeOH, y el pH, se ajusta a un valor de 5-6, utilizando ácido acético. La mezcla, se calienta a reflujo, y se agita, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 30 minutos. Después de proceder a la eliminación del metanol, el residuo, se purifica, para proporcionar el producto final, de la fórmula 1-2.

Esquema 4



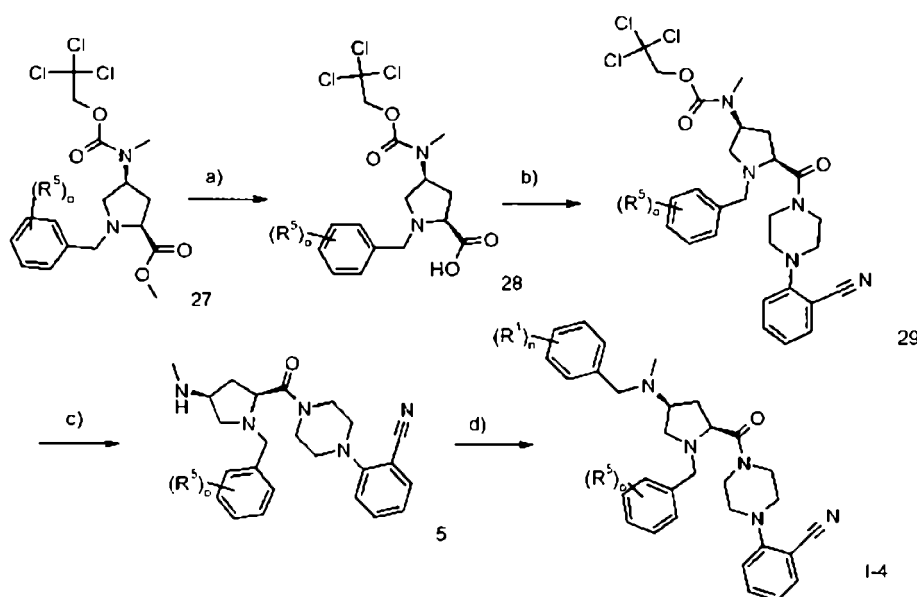
a) Una solución de un éster metílico del ácido 1-bencil-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico correspondiente en DCM, enfriada a una temperatura de °C, se trata con ácido tricloroisocianúrico y TEMPO, y a continuación, la mezcla de reacción se agita a una temperatura de °C, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 1 hora. La mezcla, se diluye con DCM, y se lava con NaHCO₃, HCl, y salmuera. La capa orgánica, se seca, y se concentra, para proporcionar el producto éster metílico del ácido 1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carboxílico (25).

b) Se procede a disolver éster metílico del ácido 1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carboxílico y una bencilamina correspondiente, en DCM, ácido acético y, a continuación, se añade NaBH(OAc)₃. Después de proceder a agitar, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 3 horas, la mezcla de reacción, se diluye con DCM, se lava, se seca y se concentra. El residuo, se purifica, para proporcionar éster metílico del 1-bencil-4-(bencilamino)-pirrolidin-2-carboxílico (26).

c) Se procede a disolver éster metílico del ácido 1-bencil-4-(bencilamino)-pirrolidin-2-carboxílico y LiOH, en THF/H₂O y, a continuación, se agita durante el transcurso de toda la noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo, se neutraliza, a un valor pH = 6-7, y a continuación, se extrae con EA. La fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca, y se concentra, para proporcionar ácido 1-bencil-4-(bencilamino)-pirrolidin-2-carboxílico (4).

d) Se procede a agitar la mezcla de ácido 1-bencil-4-(bencilamino)-pirrolidin-2-carboxílico, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, N-hidroxibenzotriazol, una amina correspondiente de fórmula NHR₃R₄, y trietilamina en diclorometano se agita durante el transcurso de toda la noche, y a continuación, se concentra. El residuo se purifica, para proporcionar a compuesto de la fórmula I-3.

Esquema 5



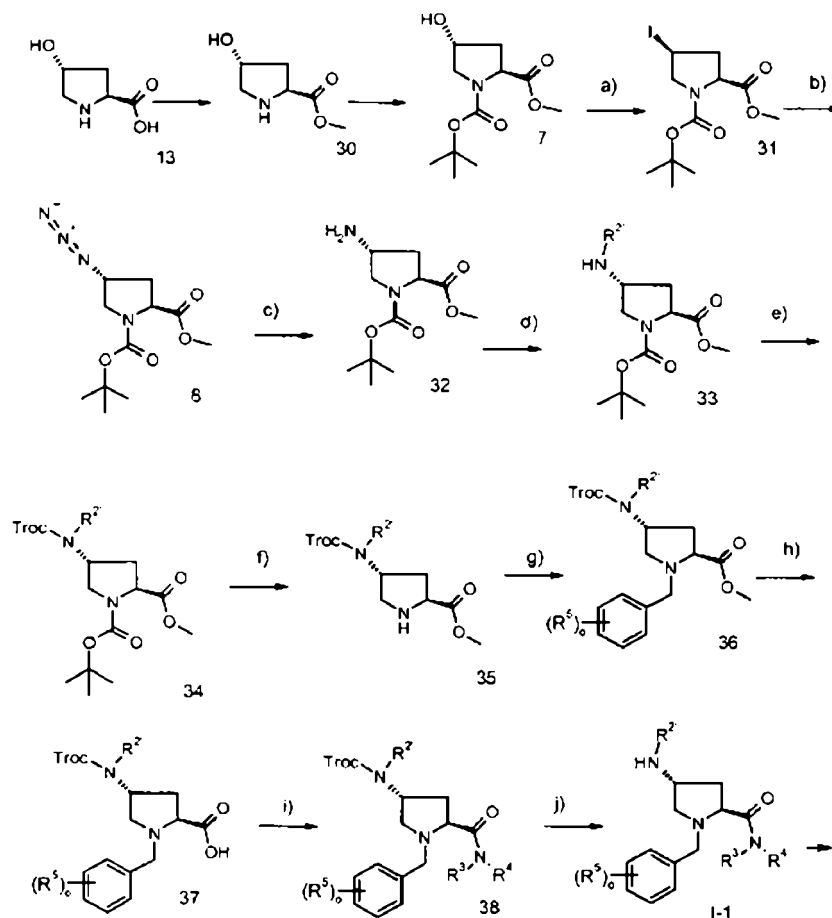
a) A una solución de éster metílico de ácido (2S,4S)-1-bencil-4-[metil-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico en THF y metanol, se le añade NaOH en agua, y la mezcla de reacción, se agita durante el transcurso de toda la noche, y se extrae con EA. La solución acuosa, se acidifica a un valor pH de 5-6, y se extrae con EA. La fase orgánica, se lava, se seca, y se concentra, para proporcionar el ácido 1-bencil-4-[metil-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (28).

b) Se procede a agitar una mezcla de ácido 1-bencil-4-[metil-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico, 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, EDC y HOBt en CH₂Cl₂, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos y, a continuación, se añade Et₃N y, la mezcla de reacción, se agita, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 12 horas. Después de la purificación, se obtiene el éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido (1-bencil-5-{1-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-carbonil}-pirrolidin-3-il)-metil-carbámico (29).

c) A una mezcla de éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido (1-bencil-5-{1-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-carbonil}-pirrolidin-3-il)-metil-carbámico y Zn en CH₂Cl₂, se le añaden 5 gotas de AcOH, y la mezcla, se agita durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 2 horas. Después de retirar el Zn en polvo, el producto se purifica, para proporcionar 2-[4-(1-bencil-4-metilaminopirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (5).

d) A una mezcla de 2-[4-(1-bencil-4-metilaminopirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo y un benzaldehído correspondiente en CH₂Cl₂, y procediendo a agitar, a la temperatura ambiente, se le añade NaBH(OAc)₃ y NEt₃, y a continuación, la mezcla resultante, se agita durante el transcurso de toda la noche. Después de la purificación, se obtiene 2-[4-{1-bencil-4-[(3,4-dicloro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il]-benzonitrilo (I-4).

Esquema 6



en donde, $R^{2'}$, es $-\text{CH}_2\text{-fenilo}$, substituido por $(R^1)_n$.

a) A un matraz de fondo redondeado, equipado con una barra de agitación magnética y un embudo de adición, con atmósfera de N_2 , se le añade éster metílico de N-Boc-L-trans-4-hidroxi-prolina, PPh_3 y THF anhidro. La solución, se enfría a una temperatura de 0 grados centígrados y se añade DEAD en THF; seguido por la adición de MeI. Se deja que la mezcla de reacción se caliente a la temperatura ambiente, y se procede a agitar, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 10 horas. El disolvente, se elimina y, el producto crudo, se purifica, para proporcionar éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 1-4-yodo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (31).

b) A una solución de éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-yodo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en DMF, se le añade NaN_3 y, la mezcla resultante, se calienta a una temperatura de aproximadamente 65 grados centígrados, y se agita, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla se diluye, se extrae y se seca. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purifica, para proporcionar éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-azido-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (8).

c) Se procede a someter a reflujo, una solución de éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-azido-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, THF y PPh_3 y agua, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 6 horas, y a continuación, se concentra. El residuo, se disuelve en Et_2O y se trata con HCl. La capa acuosa, se extrae, se lava, se seca, y se concentra, para proporcionar éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-amino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (32).

d) A una solución de éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-amino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, disuelto en DCM, y enfriado a una temperatura de 0 grados centígrados, se le añade benzaldehído correspondiente, a continuación, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y 5 gotas de HOAc. La mezcla, se calienta a la temperatura ambiente, y se agita, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla se diluye con DCM, se lava con salmuera, y se seca. Después de la eliminación del disolvente, se obtiene el éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-(bencilamino)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, crudo (33), y se utiliza para la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional.

e) A una solución de éster 2-metílico del éster 1-tert.-butilico del ácido 4-(bencilamino)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico DCM, enfriada a una temperatura de 0 grados centígrados, se le añade TrocCl, seguido de Et₃N. La mezcla, se agita durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente, y se concentra. El residuo se purificó, para proporcionar éster 2-metílico del éster 1-tert.-butilico del ácido 4-[(bencil)-troc-amino]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (34).

f) A una solución de éster 2-metílico del éster 1-tert.-butilico del ácido 4-[(2,4-difluoro-bencil)-troc-amino]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en DCM, enfriada a una temperatura de 0 centígrados, se le añade TFA. La mezcla, se agita durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, se lava y se seca. La capa orgánica, se concentra, para proporcionar el éster metílico de 4-[(bencil)-troc-amino]-pirrolidina (35).

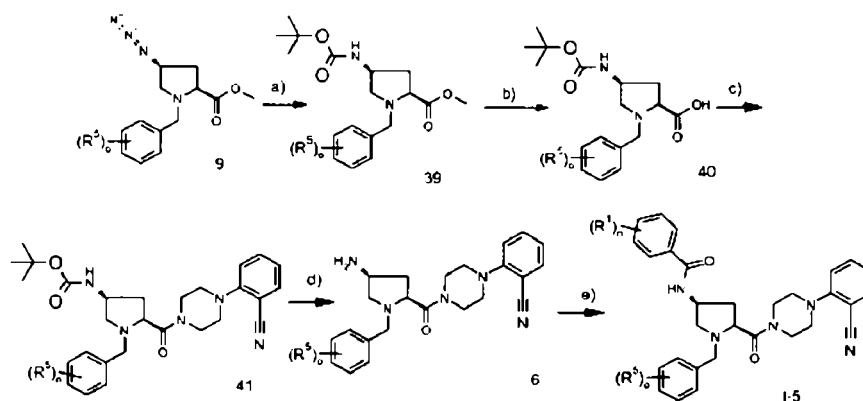
g) A una solución de éster metílico de 4-[(2,4-difluoro-bencil)-troc-amino]-pirrolidina en DCM, enfriada a una temperatura de 0 grados centígrados, se le añade un benzaldehído correspondiente, NaBH(OAc)₃ y 5 gotas de HOAc. La mezcla resultante, se calienta a la temperatura ambiente y se agita, durante el transcurso de toda la noche. La solución de reacción, se lava con salmuera, se seca, y se concentra, para proporcionar el éster metílico de 1-bencil-4-[(bencil)-troc-amino]-pirrolidina (36).

h) A una solución de éster metílico de 1-bencil-4-[(bencil)-troc-amino]-pirrolidina en metanol, se le añade LiOH. La mezcla, se agita durante el transcurso de toda la noche, se acidifica a un valor pH = 5, y se extrae con DCM. La fase orgánica, se seca y se concentra, para proporcionar el ácido 1-bencil-4-[(bencil)-troc-amino]-pirrolidin-carboxílico, crudo (37).

i) Se procede a agitar una mezcla de ácido 1-bencil-4-[(bencil)-troc-amino]-pirrolidin-carboxílico, EDCI, HOBT, Et₃N y una fenilpiperazina, en DCM, y se agita a la temperatura ambiente durante el transcurso de toda la noche. La concentración de la mezcla, proporcionó la 1-bencil-[4-(bencil)-troc-amino]-pirrolidin-2-il]-[4-(fenil)-piperazin-1-il]-metanona, cruda (38).

j) A una solución de {1-bencil-[4-(2,4-difluoro-bencil)-troc-amino]-pirrolidin-2-il]-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en MeOH, se le añade Zn en polvo, y 5 gotas de HOAc, y la mezcla, se somete a reflujo, durante el transcurso de toda la noche. Se obtiene el compuesto final de la fórmula I-1.

Esquema 7



a) A una solución de éster metílico del ácido 4-azido-1-bencil-pirrolidin-2-carboxílico en THF se le añade trifenilfosfina y agua, bajo atmósfera de N₂. La mezcla, se somete a reflujo, bajo régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 6 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo, se disuelve en Et₂O, se trata con HCl, y se agita durante un transcurso de tiempo adicional de otros 5 minutos. La solución, se extrae con Et₂O y, a continuación, la capa acuosa, se neutraliza con NaHCO₃, hasta conseguir un valor pH >10, y se extrae con DCM. Se procede a eliminar el disolvente y, a continuación, se disuelve en H₂O, se trata con (Boc)₂O, y se agita, durante el transcurso de toda la noche. Se procede, a continuación, a extraer el producto en EA, el cual se lava con agua y salmuera, se seca, y se concentra, para proporcionar el producto del epígrafe consistente en el éster metílico del ácido 1-bencil-4-tert-butoxicarbonilamino-pirrolidin-2-carboxílico (39).

b) Se procede a disolver éster metílico del ácido 1-bencil-4-tert-butoxicarbonilamino-pirrolidin-2-carboxílico y LiOH, en THF/H₂O, y la mezcla resultante, se agita, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 5 horas, a la temperatura ambiente. Después de la eliminación del disolvente, el pH, se ajusta a un valor de 6-7. El sólido, se recolecta, y se seca, para proporcionar el ácido 1-bencil-4-tert-butoxicarbonilamino-pirrolidin-2-carboxílico (40).

c) La mezcla de ácido 1-bencil-4-tert-butoxicarbonil-amino-pirrolidin-2-carboxílico, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, N-hidroxibenzotriazol, 2-piperazin-1-il-benzonitrilo y trietilamina in DCM, se agita durante el transcurso de toda la noche. El producto crudo, se purifica, para proporcionar el éster tert.-butilico del ácido {1-bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}carbámico (41).

d) Se procede a disolver el éster tert.-butilico del ácido {1-Bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}carbámico, en DCM/CF₃COOH, y se agita, durante el transcurso de toda la noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo, se trata con NaHCO₃ y se extrae. La capa orgánica, se seca y se concentra, para proporcionar 2-[4-(4-amino-1-bencil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (6).

e) A una mezcla de 2-[4-(4-amino-1-bencil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo y un cloruro de benzofilo correspondiente, en DCM, se le añade trietilamina y, la mezcla resultante, se agita, durante el transcurso de toda la noche y a continuación, se concentra. El residuo, se purifica, para proporcionar el compuesto de la fórmula 1-5.

La formación de sales, se realiza a la temperatura ambiente, en concordancia con procedimientos que son en sí mismos conocidos, y los cuales resultan familiares, para aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica. No solamente entran en consideración las sales con ácidos inorgánicos, sino también, las sales con ácidos orgánicos. Los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, maleatos, succinatos, metanosulfonatos, p-toluenosulfonatos y por el estilo, son ejemplos de tales tipos de sales.

Abreviaciones

DCM	= diclorometano;
DMF	= N,N-dimetilformamida;
HPLC	= cromatografía líquida de alta resistencia;
MS	= espectroscopia de masas;
THF	= tetrahidrofurano;
EA	= acetato de etilo
EDC	= 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
TEA	= trietilamina
TEMPO	= 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidin-1-oxilo
HOBT	= 1-hidroxibenzotriazol hidratado
DEAD	= azodicarboxilato de dietilo
TrocCl	= cloruro de 2,2,2-tricloroetoxi carbonilo
TFA	= ácido trifluoroacético
EDCI	= 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

Tal y como se ha mencionado anteriormente, arriba, los compuestos de la fórmula I, y sus sales de adición, farmacéuticamente utilizables, poseen unas valiosas propiedades farmacológicas. Se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la presente invención, son antagonistas de los receptores de la neuroquinina 3 (NK3). Los compuestos, se investigaron, en concordancia con los tests de ensayo que se proporcionan abajo, a continuación:

Procedimiento experimental

Test de ensayo de unión, competitivo, [³H]SR142801

Se procedió a realizar un experimento de ensayo o unión del receptor hNK3, utilizando el [³H]SR142801 (Nº de catálogo, TRKI035, actividad específica: 74,0 Ci/mmol, Amersham, GE Healthcare UK limited, Buckinghamshire, UK) y membrana aislada de células HEK293, que expresan, de una forma transitoria, el receptor NK3 humano, recombinante. Después de descongelarse, los homogenatos de membrana, se centrifugaron, a 48,000 X g, durante un transcurso de 0 minutos, a una temperatura de 4°C, los gránulos se volvieron a suspender en un tampón de unión 50

ES 2 351 378 T3

mM Tris-HCl, 4 mM MnCl₂, 1 μ M fosforamidon, 0,1%, a un valor pH 7,4, a una concentración de ensayo final de 5 μ g proteína/pozo. Para los experimentos de inhibición, se procedió a incubar las membranas, con [³H] SR142801, a una concentración igual al valor KD del radioligando, y 10 concentraciones del compuesto inhibitorio (0,0003-10 μ M) (en un volumen total de reacción de 500 μ l), durante un transcurso de tiempo de 75 minutos, a la temperatura ambiente (RT). Al final de la incubación, las membranas, se filtraron en una unidad filtrante del tipo "Unitfilter" (microplaca blanca de 96 pozos, con filtro CF/C unido, preincubado, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, en 0,3% PEI + 0,3% BSA, Packard BioScience, Meriden, CT) con un recolector del tipo "Filtermate 196 harvester" (Packard BioScience) y se lavaron, 4 veces, con un tampón 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, enfriado con hielo. No se midió ninguna unión no específica, en presencia de 10 μ M SB222200, para ambos radioligandos. La radiactividad, en el filtro, se contó (5 minutos), en un contador de centelleo de microplaca del tipo "Packard Top-count microplate scintillation counter", con una corrección de extinción, después de la adición de 45 μ l de Microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Switzerland), y agitando, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Las curvas de inhibición, se ajustaron, según la ecuación de Hill: $y = 100/(1+(x/IC_{50})^{nH})$, en donde, nH = factor de inclinación, utilizando un sistema de software informático correspondiente al tipo "Excel-fit 4 software" (Microsoft). Los valores de IC₅₀, se derivaron de la curva de inhibición y de los valores de la constante de afinidad (K_i), utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff $K_i = IC_{50}/(1+[L]/KD)$, en donde, [L], es la concentración de radioligando y, KD, es su disociación constante al receptor, derivada de la isoterma de saturación. Todos los experimentos, se realizaron por duplicado, y se calculó la media $\pm$ error standard (SEM) de los valores individuales de K_i.

Algunos resultados de los compuestos con una buena afinidad del receptor hNK-3, se muestran en la tabla 1 que se facilita a continuación.

TABLA 1

Ejemplo	Datos [μ M]	Ejemplo	Datos [μ M]
1	0,0122	38	0,058
5	0,0376	40	0,071
7	0,063	45	0,0279
8	0,0648	48	0,029
10	0,0567	49	0,048
12	0,0235	54	0,047
13	0,0394	62	0,039
32	0,0644	68	0,0413
34	0,044	87	0,052
36	0,0948	88	0,097

Los compuestos de fórmula (I) así como sus sales de adición de ácidos, farmacéuticamente utilizables, pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas, pueden administrarse oralmente, por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración, no obstante, puede también efectuarse rectalmente, como por ejemplo, en forma de supositorios, o parenteralmente, como por ejemplo, en forma de soluciones de inyección.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición de ácidos, farmacéuticamente utilizables, pueden procesarse con excipientes orgánicos o inorgánicos, inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o los derivados de éste, el talco, el ácido esteárico, o sus sales, etc., pueden utilizarse como tales tipos de excipientes, por ejemplo, para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los excipientes apropiados, para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos, etc.

ES 2 351 378 T3

Los excipientes apropiados, para la fabricación de soluciones y jarabes son, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Los excipientes apropiados para las soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales, etc.

Los excipientes apropiados para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos, etc.

Adicionalmente, además, las preparaciones farmacéuticas, pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, agentes enmascarantes o antioxidantes. Éstos pueden también contener, todavía, otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación, puede variar dentro de unos amplios límites y, por supuesto, ésta se ajustará a los requerimientos individuales, en cada caso particular. De una forma general, en el caso de una administración oral, una dosificación diaria de aproximadamente 10 a 1000 mg por persona, de un compuesto de la fórmula general (I), debería ser apropiada, si bien, no obstante, el límite superior, mencionado anteriormente, arriba, puede también ser excedido, en caso necesario.

Ejemplo A

Las tabletas de la composición que se facilita a continuación, se fabrican de la forma usual:

	<u>mg/tableta</u>
Substancia activa.....	5
Lactosa	45
Almidón de maíz.....	15
Celulosa microcristalina.....	34
Estearato magnésico.....	1
Peso de la tableta	100

Ejemplo B

Se fabrican cápsulas de la siguiente composición:

	<u>mg/cápsula</u>
Substancia activa.....	10
Lactosa	155
Almidón de maíz.....	30
Talco.....	5
Peso de la tableta	200

Se procede, en primer lugar, a mezclar la substancia activa, la lactosa y el almidón de maíz, en un mezclador y, a continuación, en una máquina trituradora. La mezcla, se devuelve al mezclador, se procede a añadir el talco a ésta, y se mezcla minuciosamente. La mezcla, se carga, a máquina, en cápsulas de gelatina dura.

ES 2 351 378 T3

Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la siguiente composición:

5	<u>m/supositorio</u>
	Substancia activa..... 15
10	Masa de supositorios.....,1285 1
	Total 1300

15 Se procede a fundir la masa de supositorio, en un recipiente de vidrio o de acero, ésta se mezcla minuciosamente, y se enfría a una temperatura de 45°C. A continuación, se procede a añadir, a ésta, la substancia activa, en forma de un fino polvo, y se agita, hasta que ésta se haya dispersado completamente. La mezcla, se vierte en los moldes de supositorio del tamaño apropiado, se dejan enfriar y, los supositorios, se retiran, a continuación, de los moldes, y se envasan individualmente en un papel encerado o en un folio metálico.

20 Los ejemplos que se facilitan a continuación, ilustran la invención, sin limitarla. Todas las temperaturas, se facilitan en grados Celsius.

25 Ejemplo 1

2-{4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

30 a) *Éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-Azido-pirrolidin-1,2-dicarboxílico*

A una solución de éster metílico de trans-N-Boc-4-hidroxi-L-prolina (45 g, 0,183 mol) en piridina (140 ml) y DCM (140 ml), a una temperatura de 0°C, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (41,9 g, 0,22 mol). Después de la adición, la mezcla, se sometió a reflujo, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se evaporó, y a continuación el residuo, se disolvió en CH₂Cl₂ (140 ml). La fase orgánica, se lavó con agua (150 ml), salmuera (140 mL), y se secó sobre sulfato magnésico. Después de la eliminación del disolvente, se obtuvo el éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-(tolueno-4-sulfonilo)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, (92%), como un aceite de color amarillo, el cual se utilizó en la siguiente reacción, sin ninguna purificación adicional.

40 A una solución de éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-(tolueno-4-sulfonilo)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (30 g, 75 mmol) de esta forma obtenido, arriba, en DMF seca (150 ml) se le añadió, NaN₃ (9,5 g, 146,2 mmol), en una porción, y la mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 50°C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. La mezcla resultante, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (2x100 ml) y salmuera (100 ml), y se secó sobre MSO₄. Después de la eliminación del disolvente, se obtuvo el producto deseado, 17,25 g (85%) consistente en el éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-azido-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, como un aceite de color amarillo.

MS m/e = 271,3 [M+H]⁺.

50

b) *Éster metílico del ácido 4-azido-1-bencil-pirrolidin-2-carboxílico*

Se procedió a agitar una mezcla de éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-azido-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (10,0 g, 36 mmol) en CF₃COOH/CH₂Cl₂=1:5 (50 ml), durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente, y a continuación, se concentró, para proporcionar el producto, 6,29 g (100%), como un aceite de color marrón. A una solución del aceite de color marrón (6,29,9 g, 37 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió, benzaldehído (5,87 g, 55,4 mmol), ácido acético (2,75 g, 46,25 mmol) y NaBH(OAc)₃ (15,68 g, 74 mmol). Después de proceder a agitar, durante el transcurso de toda la noche, la mezcla de reacción, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), (EtOAc:PE=1:25) para proporcionar el producto del epígrafe, éster metílico del ácido 4-azido-1-bencil-pirrolidin-2-carboxílico, 6,73 g (70%), como un aceite incoloro.

MS m/e = 261,4 [M+H]⁺.

65

ES 2 351 378 T3

c) Éster metílico del ácido 4-Amino-1-bencil-pirrolidin-2-carboxílico

A una solución de éster metílico del ácido 4-azido-1-bencil-pirrolidin-2-carboxílico (6 g, 23 mmol) en THF (100 ml), bajo atmósfera de N₂ se le añadió, trifenilfosfina (12,08 g, 46 mmol) y agua (1,036 mL, 57,56 mmol). La mezcla se sometió a reflujo, mediante agitación durante un transcurso de tiempo de 6 horas. Después de la eliminación del THF, el residuo, se disolvió en Et₂O tratado con HCl acuoso, 0,15N, se agitó durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, y se extrajo con Et₂O (2x150 ml). Se procedió, a continuación, a tratar la solución acuosa, con NaHCO₃ al 10%, hasta que se consiguió un valor pH>10, y se extrajo con DCM (2x100 ml). Las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre NaSO₄ anhidro, y se concentraron, para proporcionar el producto éster metílico del ácido 4-amino-1-bencil-pirrolidin-2-carboxílico 4,6 g (85%) como un aceite incoloro.

MS m/e = 235,3 [M+H]⁺.

d) Éster metílico del ácido 1-bencil-4-[tert-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico

A una solución de éster metílico del ácido 4-amino-1-bencil-pirrolidin-2-carboxílico (2,89 g, 12,33 mmol) y 2,4-difluorobenzaldehído (1,64 g, 11,52 mmol) en DCM (25 ml), se le añadió MgSO₄ (8,1 g), AcOH (0,5 ml), y a continuación NaBH₃CN (1,09 g, 17,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó, durante el transcurso de toda la noche, y a continuación, se diluyó con DCM. La solución orgánica, se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo, se disolvió en agua, se trató con (Boc)₂O (1,09 g, 5 mmol), y a continuación, se agitó durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se extrajo con DCM, se secó y se concentró, para proporcionar el producto consistente en el éster metílico del ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico, como un sólido de color blanco, en una cantidad de 1,9 g (36%).

MS m/e = 461,3 [M+H]⁺.

e) Ácido 1-bencil-4-[tert-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico

A una solución de éster metílico del ácido 1-bencil-4-[tert-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (109 g, 4,13 mmol) en CH₃OH (10 ml), se le añadió, LiOH (0,826 g, 20,65 mmol), y la solución, se agitó, durante el transcurso de toda la noche a la temperatura ambiente. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se disolvió en agua, y se acidificó, hasta conseguir un valor pH=5, y a continuación, se extrajo con EA. La fase orgánica, se lavó con agua (2x50 mL) y salmuera (40 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró, para proporcionar el producto consistente en el ácido 1-bencil-4-[tert-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico en una cantidad de 1,72 g (93%), como un sólido de color blanco.

MS m/e = 447,4 [M+H]⁺.

f) 2-{4-[1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

La mezcla de ácido 1-bencil-4-[tert-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)-carbodiimida (50,0 mg, 0,268 mmol), N-hidroxi-benzotriazol (19,0 mg, 0,134 mmol), 2-piperazin-1-il-benzonitrilo (46,7 mg, 0,25 mmol), y trietilamina (0,05 ml) en diclorometano seco (2 ml) se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente, y a continuación, se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo adicional de otras 5 horas y se concentró. El residuo se purificó, mediante HPLC preparativa, en fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua [0,1% aq NH₃ (25%)], para proporcionar el compuesto del epígrafe (6,7 mg, 9,7%) como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 516,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

(2S,4S)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 1-(2-metoxi-etil)-piperazina, en lugar de 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (5,7 mg, 8,9%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 473,4 [M+H]⁺.

ES 2 351 378 T3

Ejemplo 3

[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona

- 5 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando 1-isopropil-piperazina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (6,2 mg, 9,3%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 457,4 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 4

15 *[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona*

- 20 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 1-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (5,7 mg, 7,5%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 560,4 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 5

[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

- 30 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 1-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (8,2 mg, 11%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 559,4 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 6

1-(4-{4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona

- 40 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 1-(4-piperazin-1-il-fenil)-etanona en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (5,8 mg, 8,1%) como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 559,4 [M+H]⁺.

45

Ejemplo 7

[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona

50

- Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol) se convirtió, utilizando la 1-fenil-piperazina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (6,3 mg, 9,5%) como un aceite de color amarillo claro.

- 55 MS m/e = 491,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

60 *[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona*

- Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 1-(4-fluoro-fenil)-piperazina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (7,6 mg, 11%), como un aceite de color amarillo claro.

65

MS m/e = 509,4 [M+H]⁺.

ES 2 351 378 T3

Ejemplo 9

[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

5 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 1-(3,4-dicloro-fenil)-piperazina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (5,5 mg, 7,0%), como un aceite de color amarillo claro.

10 MS m/e = 559,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

15 *[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(2-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona*

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol) se convirtió, utilizando la 1-(2-cloro-fenil)-piperazina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (8,2 mg, 12%), como un aceite de color amarillo claro.

20 MS m/e = 525,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

25 *[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona*

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 1-(2-fluoro-fenil)-piperazina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (6,8 mg, 9,9%), como un aceite de color amarillo claro.

30 MS m/e = 509,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

40 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 1-(2-metoxi-fenil)-piperazina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (6,1 mg, 8,7%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 521,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona

50 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (3,5 mg, 5,0%), como un aceite de color amarillo claro.

55 MS m/e = 522,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

60 *[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-(4-fenil-piperidin-1-il)-metanona*

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 4-fenil-piperidina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (12,5 mg, 8,3%), como un aceite de color amarillo claro.

65 MS m/e = 490,5 [M+H]⁺.

ES 2 351 378 T3

Ejemplo 15

[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

- 5 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 1-(3-cloro-fenil)-piperazina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (5,6 mg, 7,9%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 525,4 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 16

15 *[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(1,2-dihidro-1-(metilsulfonyl)-espiroindol-3-il)-piperidin-1-il]-metanona*

- 20 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 1,2-dihidro-1-(metilsulfonyl)espiro[3H-indol-3,4'-piperidina], en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (12,4 mg, 15,5%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 594,4 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 17

[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

- 30 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-piperazina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (2,6 mg, 3,5%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 555,4 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 18

40 *[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(3,5-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona*

- Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 1-(3,5-dimetoxi-fenil)-piperazina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (2,3 mg, 3,1%), como un aceite de color amarillo claro.

45 MS m/e = 551,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

50 *[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona*

- Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol) se convirtió, utilizando la 1-(2,3-dicloro-fenil)-piperazina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (1,4 mg, 1,8%), como un aceite de color amarillo claro.

55

MS m/e = 559,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

60 *[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(3,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona*

- 65 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 1-(3,5-dicloro-fenil)-piperazina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (2,7 mg, 3,6%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 559,4 [M+H]⁺.

ES 2 351 378 T3

Ejemplo 21

[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(3-bromo-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 1-(3-bromo-fenil)-piperazina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (12,6 mg, 16%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 569,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 1-(4-metoxi-fenil)-piperazina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (1,7 mg, 2,4%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 521,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(4-etoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 1-(4-etoxi-fenil)-piperazina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (1,7 mg, 2,4%) como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 535,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-(4-p-tolil-piperazin-1-il)-metanona

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 1-p-tolil-piperazina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (1,8 mg, 2,6%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 505,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(3,4-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 1-(3,4-dimetil-fenil)-piperazina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (9,7 mg, 14%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 519,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

4-{4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando el 4-piperazin-1-il-benzonitrilo, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (11,8 mg, 17%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 516,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

- 5 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 1-(3-metoxi-fenil)-piperazina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (12,3 mg, 17,6%), como un aceite de color amarillo claro.
- 10 MS m/e = 521,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 28

- 15 *[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona*

- Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando la 4-metil-piperidina, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el compuesto del epígrafe (12,5 mg, 24%), como un aceite de color amarillo claro.
- 20 MS m/e = 428,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 29

- 25 *Éster etílico del ácido [(2S,4S)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperidin-3-carboxílico*

- Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando el éster etílico del ácido piperidin-3-carboxílico, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el producto del epígrafe, consistente en el éster etílico del ácido [(2S,4S)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperidin-3-carboxílico (9,7 mg, 16% de rendimiento productivo), como un aceite incoloro.
- 30 MS m/e = 486,6 [M+H]⁺.
- 35

Ejemplo 30

- 40 *Éster etílico del ácido [(2S,4S)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperidin-4-carboxílico*

- Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 1f, el ácido 1-bencil-4-[tert.-butoxicarbonil-(2,4-difluoro-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (60,0 mg, 0,134 mmol), se convirtió, utilizando el éster etílico del ácido piperidin-4-carboxílico, en lugar del 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en el producto del epígrafe, consistente en el éster etílico del ácido [(2S,4S)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperidin-3-carboxílico (8,7 mg, 14% de rendimiento productivo), como un aceite incoloro.
- 45 MS m/e = 486,6 [M+H]⁺.

- 50 Ejemplo 31

2-{4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

- 55 a) *Éster 1-tert.-butílico del ácido 4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico*

- Se procedió a añadir una solución de L-hidroxiprolina (10,0 g, 76,2 mmol) en 80 ml de Na₂CO₃ acuoso al 10%, mediante procedimiento de goteo, a una solución de anhídrido de Boc (15,8 g, 72,4 mmol) en 44 ml de 10:1 THF/dioxano, y la mezcla, se agitó, durante el transcurso de toda la noche. Después de retirar el THF, la mezcla, ésta se lavó con Et₂O, se enfrió a una temperatura de 0 grados, y se acidificó cuidadosamente, a un valor pH= 2 con HCl 3N. La solución acuosa, se extrajo con EA y, la capa orgánica, se secó y se concentró, para proporcionar el éster 1-tert.-butílico del ácido 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxílico, 12 g (68%) como un aceite de color amarillo.
- 60

MS m/e = 322,1 [M+H]⁺.

65

ES 2 351 378 T3

b) Éster tert.-butílico del ácido 2-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico

Se procedió a agitar una mezcla de éster 1-tert.-butílico del ácido 4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (3,7 g, 0,016 mol), EDC.HCl (6,14 g, 0,32 mol), HOBT (2,16 g, 0,16 mol), 2-piperazin-1-il-benzonitrilo (3 g, 0,16 mmol) y Et3N (4,85 ml) en DCM seco (50 ml), durante el transcurso de toda la noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna (EA:PE=1:1) para proporcionar el producto éster tert.-butílico del ácido 2-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico, con un rendimiento productivo de 4 g (63%), como un sólido de color blanco.

MS m/e = 401,1 [M+H]⁺.

c) 2-[4-(4-hidroxi-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo

Se procedió a disolver el éster tert.-butílico del ácido 2-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico, en 50 ml de DCM/CF₃COOH (4:1), y se agitó, durante el transcurso de toda la noche. La solución, se concentró, para proporcionar el producto 2-[4-(4-hidroxi-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo, 2,1 g (100%), como un aceite de color marrón.

MS m/e = 301,1[M+H]⁺.

d) 2-[4-(1-bencil-4-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-41-il]-benzonitrilo

Se procedió a disolver el 2-[4-(4-hidroxi-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (2,1 g, 7 mmol), en DCM (20 ml), y a continuación, se añadió benzaldehído (1,11 g, 10,5 mmol), y NaBH(OAc)₃ (2,95 g, 14 mmol). Después de proceder a agitar, durante el transcurso de toda la noche, la mezcla de reacción, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ (de una forma cuidadosa), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), para proporcionar el producto del epígrafe, 2-[4-(1-bencil-4-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-41-il]-benzonitrilo, como un aceite de color amarillo en 1,8 g (67%).

MS m/e = 391,2 [M+H]⁺.

e) 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-41-il]-benzonitrilo

Se procedió a añadir cloruro de oxalilo (0,89 g, 7 mmol), mediante procedimiento de goteo, a una solución de DCM anhidro (50 ml) y DMSO (0,72 g, 9,2 mmol) a una temperatura de -78 grados. La mezcla de reacción, se mantuvo en régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, y a continuación, se añadió una solución de alcohol (1,8 g, 4,6 mmol) en DCM (50 ml), mediante procedimiento de goteo, para mantener la reacción a una temperatura por debajo de los -60 grados. Después de haberse completado el proceso de adición, la mezcla de reacción, se mantuvo en régimen de agitación, a una temperatura de -78 grados, durante un transcurso de tiempo de 2 horas; a continuación, se procedió a añadir trietilamina, mediante procedimiento de goteo. Después de haberse completado el proceso de adición, la mezcla, se dejó que se calentara, a la temperatura ambiente, y se agitó, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, el valor pH se ajustó a un valor de 10, con NaHCO₃ saturado, y el producto, se extrajo en DCM. Las fases orgánicas, se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre K₂CO₃, y se concentraron, para proporcionar el producto 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-41-il]-benzonitrilo (1,5 g, 83%), como un sólido de color marrón.

MS m/e = 389,2 [M+H]⁺.

f) 2-[4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il]-benzonitrilo

Se procedió a disolver 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-41-il]-benzonitrilo (50 mg, 0,129 mmol) y 3,5-bis(trifluorometil-bencilamina) (34,5 mg, 0,141 mmol), en DCM seco (2 ml) y, a continuación, se añadió ácido acético (0,1 ml) y NaBH(OAc)₃ (27,3 mg, 0,258 mmol). Después de proceder a agitar durante un transcurso de tiempo de 3 horas, la mezcla de reacción, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo, se purificó, mediante Prep-LCMS, para proporcionar el compuesto del epígrafe 2-[4-[(2S,4S)-1-bencil-4-(3,5-bis-trifluoro-metil-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il]-benzonitrilo, 7,8 mg (9%) como un aceite.

MS m/e = 616,4 [M+H]⁺.

ES 2 351 378 T3

Ejemplo 32

2-(4-{(2S,4S)-1-Bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 31f, el 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,129 mmol) se convirtió, utilizando la (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amina, en lugar de la 3,5-bis-trifluorometilbencilamina, en el compuesto del epígrafe (10,9 mg, 12,3%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 630,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 33

2-(4-{(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 31f, el 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,129 mmol), se convirtió, utilizando la (2,4-difluoro-bencil)-metil-amina, en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, en el compuesto del epígrafe (9,5 mg, 12,7%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 530,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

2-{4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(3,5-dimetoxi-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 31f, el 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,129 mmol) se convirtió, utilizando la 3,5-dimetoxibencilamina en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, en el compuesto del epígrafe (14,3 mg, 18,8%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 540,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 35

2-{4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2-metoxi-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 31f, el 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,129 mmol), se convirtió, utilizando la 2-metoxi-bencilamina en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, en el compuesto del epígrafe (6,7 mg, 9,3%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 510,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

2-{4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2-trifluorometil-bencil-amino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 31f, el 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,129 mmol), se convirtió, utilizando la 2-trifluorometil-bencilamina, en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, en el compuesto del epígrafe (11 mg, 14,2%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 548,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

2-{4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2,3-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 31f, el 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,129 mmol), se convirtió, utilizando la 2,3-difluoro-bencilamina en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, en el compuesto del epígrafe (5,1 mg, 7%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 516,3 [M+H]⁺.

ES 2 351 378 T3

Ejemplo 38

2-[4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2-cloro-5-trifluorometil-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il]-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 31f, el 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,129 mmol), se convirtió, utilizando la 2-cloro-5-trifluorometil-bencilamina, en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, en el compuesto del epígrafe (5,5 mg, 6,7%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 582,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

2-[4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2-fluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il]-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 31f, el 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,129 mmol), se convirtió, utilizando la 2-fluoro-bencilamina, en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, en el compuesto del epígrafe (2 mg, 2,8%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 498,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

2-[4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(3-cloro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il]-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 31f, el 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,129 mmol), se convirtió, utilizando la 3-cloro-bencilamina, en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, en el compuesto del epígrafe (4,3 mg, 5,9%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 514,3[M+H]⁺.

Ejemplo 41

2-[4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(4-trifluorometoxi-bencil-amino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il]-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 31f, el 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,129 mmol), se convirtió, utilizando la 4-trifluorometoxi-bencilamina, en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, en el compuesto del epígrafe (2,3 mg, 2,9%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 564,4[M+H]⁺.

Ejemplo 42

2-[4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(3,5-dicloro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il]-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 31f, el 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,129 mmol), se convirtió, utilizando la 3,5-dicloro-bencilamina, en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, en el compuesto del epígrafe (9,5 mg, 12,3%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 548,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 43

2-[4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2-cloro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il]-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 31f, el 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,129 mmol) se convirtió, utilizando la 2-cloro-bencilamina en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, en el compuesto del epígrafe (10 mg, 13,8%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 548,3 [M+H]⁺.

ES 2 351 378 T3

Ejemplo 44

2-{4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(2-bromo-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

5 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 31f, el 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,129 mmol), se convirtió, utilizando la 2-bromo-bencilamina, en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, en el compuesto del epígrafe (7,2 mg, 9,1%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 560,3 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 45

2-{4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(3-cloro-4-fluoro-bencil-amino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

15

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 31f, el 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,129 mmol), se convirtió, utilizando la 3-cloro-4-fluoro-bencilamina, en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, en el compuesto del epígrafe (4,5 mg, 4,5%), como un aceite de color amarillo claro.

20

MS m/e = 532,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 46

25

2-{4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(3,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 31f, el 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,129 mmol), se convirtió, utilizando la 3,4-difluoro-bencilamina en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, en el compuesto del epígrafe (2,2 mg, 3,0%), como un aceite de color amarillo claro.

30

MS m/e = 516,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 47

35

2-{4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(4-fluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 31f, el 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,129 mmol), se convirtió, utilizando la 4-fluoro-bencilamina, en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, en el compuesto del epígrafe (4,0 mg, 5,7%), como un aceite de color amarillo claro.

40

MS m/e = 498,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 48

2-{4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(3,4-dicloro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

50

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 31f, el 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,129 mmol), se convirtió, utilizando la 3,4-dicloro-bencilamina en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, en el compuesto del epígrafe (7,1 mg, 9,2%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 548,3 [M+H]⁺.

55

Ejemplo 49

2-{4-[(2S,4S)-1-Bencil-4-(3-cloro-2-fluoro-bencil-amino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

60

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 31f, el 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,129 mmol), se convirtió, utilizando la 3-cloro-2-fluoro-bencilamina, en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, en el compuesto del epígrafe (6,6 mg, 6,6%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 532,4 [M+H]⁺.

65

ES 2 351 378 T3

Ejemplo 50

2-[4-((2S,4S)-1-Bencil-4-bencilamino-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 31f, el 2-[4-(1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-4-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,129 mmol), se convirtió, utilizando la bencilamina, en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, en el compuesto del epígrafe (1,2 mg, 1,8%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 480,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 51

2-[4-[1-(2,3-Difluoro-bencil)-4-(2,4-difluoro-bencil-amino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il]-benzonitrilo

a) *Éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-[(2,4-difluoro-bencil)-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-amino]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico*

A una solución del éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-[(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (7 g, 18,9 mmol) en DCM seco (100 ml), enfriada a una temperatura de 0 grados se le añadió TrocCl (6,02 g, 28,4 mmol) y TEA (5,22 ml, 37,8 mmol), mediante procedimiento de goteo. La mezcla se agitó, durante el transcurso de toda la noche, se lavó con Na₂CO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo la acción del vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA=3:1), proporcionó el producto del epígrafe, (8 g, 14,7 mmol), como un aceite de color amarillo.

MS m/e = 545,2 [M+H]⁺.

b) *Éster 1-tert.-butílico del ácido 4-[(2,4-difluoro-bencil)-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-amino]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico*

A una solución del éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-[(2,4-difluoro-bencil)-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-amino]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (8 g, 14,7 mmol) en MeOH (50 ml), enfriada a una temperatura de 0 grados, se le añadió, LiOH (2,47 g, 58,8 mmol), y la mezcla, se agitó, durante el transcurso de toda la noche. Después de la eliminación de metanol, el residuo, se acidificó con HCl 2 M. La capa acuosa, se extrajo con EA, y la solución orgánica, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA=3:1) sobre gel de sílice, para proporcionar el producto del epígrafe, como un aceite de color amarillo (3,5 g, 6,5 mmol).

MS m/e = 531,2 [M+H]⁺.

c) *Éster tert.-butílico del ácido 2-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-4-[(2,4-difluoro-bencil)-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico*

A una solución de éster 1-tert.-butílico del ácido 4-[(2,4-difluoro-bencil)-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-amino]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (3,5 g, 6,6 mmol), HOBt (1,4 g, 10 mmol), y 1-(2-cianofenil)piperazina (1,5 g, 7,9 mmol) en DCM (50 ml), se le añadió Et₃N (1,8 ml, 13,2 mmol) y EDC.HCl (1,9 g, 10 mmol). La mezcla, se agitó, durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, se lavó con ácido cítrico al 10%, Na₂CO₃ y salmuera, se secó y se concentró, para proporcionar el producto del epígrafe, como un aceite incoloro. (4,5 g, 6,4 mmol).

MS m/e = 700,3 [M+H]⁺.

d) *Éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido {5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-(2,4-difluoro-bencil)-carbámico*

Se procedió a agitar, una mezcla de éster tert.-butílico del ácido 2-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-4-[(2,4-difluoro-bencil)-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico (4,5 g, 6,4 mmol) y CF₃COOH (3,65 g, 32 mmol), a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 horas, y a continuación, se concentró, para proporcionar el producto crudo, como un aceite de color amarillo oscuro (3,5 g, 5,8 mmol).

MS m/e = 600,2 [M+H]⁺.

ES 2 351 378 T3

e) *Éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido {1-(2,3-Difluoro-bencil)-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-(2,4-difluoro-bencil)-carbámico*

Se procedió a agitar una mezcla de éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido {5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-(2,4-difluoro-bencil)-carbámico (0,078 g, 0,13 mmol), 2,3-difluorobenzaldehído y ácido acético (cat.) en DCM (5 ml), durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, y a continuación, se añadió NaBH(OAc)₃ (0,041 g, 0,13 mmol), de una forma cuidadosa. La mezcla de reacción, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, y se concentró, para proporcionar el producto crudo, el cual se utilizó, directamente, para la siguiente etapa.

f) *2-{4-[1-(2,3-Difluoro-bencil)-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo*

Se procedió a disolver el éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido {1-(2,3-difluoro-bencil)-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-(2,4-difluoro-bencil)-carbámico (0,13 mmol) y Zn (0,068 g, 1,04 mmol) en MeOH (5 ml) y, el valor pH, se ajustó a un valor de 5-6, utilizando ácido acético. La mezcla, se calentó a reflujo, y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Después de la eliminación del metanol, el residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar el producto final (5,5 mg, 0,01 mmol), como un aceite de color amarillo, con un rendimiento productivo del 8%.

MS m/e = 552,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 52

2-{4-[4-(2,4-Difluoro-bencilamino)-1-(2-fluoro-bencil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 51, utilizando 2-fluorobenzaldehído, en lugar de 2,3-difluorobenzaldehído, se obtuvo el 2-{4-[4-(2,4-difluoro-bencil-amino)-1-(2-fluoro-bencil)-pirrolidin-2-carbonil]piperazin-1-il}-benzonitrilo, con porcentaje de rendimiento productivo del 23%, como un aceite de color amarillo.

MS m/e = 534,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 53

2-{4-[1-(3-Cloro-bencil)-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 51, utilizando 3-clorobenzaldehído, en lugar de 2,3-difluorobenzaldehído, se obtuvo el 2-{4-[1-(3-clorobencil)-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo, con un rendimiento productivo del 12%, como un aceite de color amarillo.

MS m/e = 550,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 54

2-{4-[4-(2,4-Difluoro-bencilamino)-1-(3-fluoro-bencil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 51, utilizando 3-fluorobenzaldehído, en lugar de 2,3-difluorobenzaldehído, se obtuvo el 2-{4-[4-(2,4-difluoro-bencilamino)-1-(3-fluoro-bencil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo, con un rendimiento productivo del 14%, como un aceite de color amarillo.

MS m/e = 534,3[M+H]⁺.

Ejemplo 55

2-{4-[1-(2-Cloro-bencil)-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 51, utilizando 2-clorobenzaldehído, en lugar de 2,3-difluorobenzaldehído, se obtuvo el 2-{4-[1-(2-cloro-bencil)-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo, con un rendimiento productivo del 9,8%, como un aceite de color amarillo.

MS m/e = 550,3 [M+H]⁺.

ES 2 351 378 T3

Ejemplo 56

[(2S,4S)-1-Bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-amino)-pirrolidin-2-il]-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

a) Éster metílico del ácido 1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

Una solución de éster metílico del ácido 1-bencil-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (12,13 g, 49,5 mmol) en 250 ml de DCM, enfriada a una temperatura de °C, se trató con ácido tricloroisocianúrico (11,48 g, 49,5 mmol) y TEMPO (770 mg, 4,95 mmol) y, a continuación, la mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La mezcla, se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso, saturado, HCl 1 M, y salmuera. La capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, para proporcionar el producto consistente en el éster metílico del ácido 1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carboxílico, 11,5 g (96%), como un aceite incoloro.

MS m/e = 234,3 [M+H]⁺.

b) Éster metílico del ácido 1-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-pirrolidin-2-carboxílico

Se procedió a disolver éster metílico del ácido 1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,428 mmol) y 3,5-bis-trifluorometilbencilamina (125 mg, 0,514 mmol), en DCM seco (2 ml), y ácido acético (0,1 ml) y, a continuación, se añadió NaBH(OAc)₃ (180,6 mg, 0,856 mmol). Después de agitar durante un transcurso de tiempo de 3 horas, la mezcla de reacción, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ (cuidadosamente), se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El residuo, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), para proporcionar el producto del epígrafe, consistente en el éster metílico del ácido 1-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-pirrolidin-2-carboxílico, 124 mg (63%), como un aceite de color amarillo.

MS m/e = 461,2 [M+H]⁺.

c) Ácido 1-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-amino)-pirrolidin-2-carboxílico

Se procedió a disolver éster metílico del ácido 1-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-pirrolidin-2-carboxílico (124 mg, 0,269 mmol) y LiOH (53,9 mg, 1,5 mmol), en THF/H₂O (4 ml), y a continuación, se agitó, durante el transcurso de toda la noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo, se neutralizó, a un valor pH = 6-7, y a continuación, se extrajo con EA, dos veces. La fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó, y se concentró, para proporcionar el producto del epígrafe, consistente en ácido 1-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-pirrolidin-2-carboxílico, 65 mg (54,2%), como un sólido de color amarillo.

MS m/e = 447,3 [M+H]⁺.

d) *[(2S,4S)-1-Bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-amino)-pirrolidin-2-il]-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona*

Se procedió a agitar la mezcla de ácido 1-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-pirrolidin-2-carboxílico (65 mg, 0,146 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (54,5,0 mg, 0,292 mmol), N-hidroxibenzotriazol (20,7 mg, 0,146 mmol), y 1-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina, (29,67 mg, 0,219 mmol), trietilamina (0,08 ml) en diclorometano seco (2 ml), durante el transcurso de toda la noche, y a continuación, se concentró. El residuo, se purificó, mediante HPLC preparativa sobre fase inversa, procediendo a eluir con un gradiente de acetonitrilo/agua [0,1% aq NH₃ (25%)], para proporcionar el compuesto del epígrafe (10,2 mg, 10,6%) como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 659,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 57

[(2S,4S)-1-Bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-il]-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 56b y 56d, el éster metílico del ácido 1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,428 mmol), se convirtió, utilizando la (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amina, en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, y utilizando la 1-(2-metoxi-fenil)-piperazina, en lugar de la 1-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina, en el compuesto del epígrafe (11,3 mg, 12,2%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 635,5[M+H]⁺.

ES 2 351 378 T3

Ejemplo 58

[(2S,4S)-1-Bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-il]-(4-m-tolil-piperazin-1-il)-metanona

5 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 56b y 56d, el éster metílico del ácido 1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,428 mmol), se convirtió, utilizando la (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metilamina, en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencil-amina, y utilizando la 1-m-tolil-piperazina, en lugar de la 1-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina, en el compuesto del epígrafe (12,1 mg, 13,4%), como un aceite de color amarillo claro.

10 MS m/e = 619,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 59

15 *Éster metílico del ácido 4-[(2S,4S)-1-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-carboxílico*

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 56d, el ácido 1-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-pirrolidin-2-carboxílico (65 mg, 0,146 mmol) se convirtió, utilizando el éster etílico del ácido piperazin-1-carboxílico, en lugar de la 1-(3-trifluorometilfenil)-piperazina, en el compuesto del epígrafe (6,8 mg, 7,5%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 587,3[M+H]⁺.

Ejemplo 60

[(2S,4S)-1-Bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-amino)-pirrolidin-2-il]-(4-m-tolil-piperazin-1-il)-metanona

30 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 56d, el ácido 1-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-pirrolidin-2-carboxílico (65 mg, 0,146 mmol), se convirtió, utilizando la 1-m-tolil-piperazina, en lugar de la 1-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina, en el compuesto del epígrafe (7,5 mg, 8,5%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 605,4 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 61

(4-Benzoil-piperazin-1-il)-[(2S,4S)-1-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-metanona

40 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 56d, el ácido 1-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-pirrolidin-2-carboxílico (65 mg, 0,146 mmol), se convirtió, utilizando la fenil-piperazin-il-metanona, en lugar de la 1-(3-trifluoro-metil-fenil)-piperazina, en el compuesto del epígrafe (10,9 mg, 12,1%), como un aceite de color amarillo claro.

45

MS m/e = 619,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 62

50 *[(2S,4S)-1-Bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-il]-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona*

55 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 56b y 56d, el éster metílico del ácido 1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,428 mmol) se convirtió, utilizando la (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amina, en lugar de la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, en el compuesto del epígrafe (9,9 mg, 10,1%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 673,4 [M+H]⁺.

60

Ejemplo 63

65 *[(2S,4S)-1-Bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-il]-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona*

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 56b y 56d, el éster metílico del ácido 1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,428 mmol), se convirtió, utilizando la (3,5-bis-trifluorometilbencil)-metil-amina, en lugar de

ES 2 351 378 T3

la 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina, y utilizando la 1-(2-fluoro-fenil)-piperazina, en lugar de la 1-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina, en el compuesto del epígrafe (5,5 mg, 6,0%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 623,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 64

8-{(2S,4S)-1-(3-Cloro-bencil)-4-[(2,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil}-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona

a) Éster metílico del ácido (2S,4R)-1-(3-Cloro-bencil)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Se procedió a añadir 1-cloro-3-clorometil-benceno (15,2 ml, 120 mmol), a la mezcla de clorhidrato de éster metílico del ácido 4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (14,5 g, 80 mmol) y trietilamina (18,6 g, 180 mmol) en diclorometano (120 ml). La mezcla de reacción, se sometió a reflujo, durante el transcurso de toda la noche. Después de enfriarse, se procedió a añadir hidróxido sódico acuoso 1M y, la mezcla, se extrajo con diclorometano. El extracto, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró, y se purificó, mediante cromatografías sobre gel de sílice (hex/EA=5:1 hasta hex/EA=31), para proporcionar 14 g del compuesto del epígrafe, como un aceite amarillo, con un rendimiento productivo del 65%.

MS m/e = 270,7 [M+H]⁺.

b) Éster metílico del ácido (S)-1-(3-Cloro-bencil)-4-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

Se procedió a añadir cloruro de oxalilo (3,8 g, 30 mmol), mediante procedimiento de goteo, a una solución de CH₂Cl₂ anhidro (30 ml) y DMSO (3,13 g, 40 mmol), a una temperatura de -78°C. La mezcla de reacción, se dejó que se equilibrara, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, después de cuyo período de tiempo, se procedió a añadir una solución de alcohol (5,4 g, 20 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml), mediante procedimiento de goteo, a una tasa apropiada, como para mantener la reacción a una temperatura por debajo de un nivel de -60°C. Después de haberse completado la adición, la mezcla de reacción, se dejó en régimen de agitación, a una temperatura de -78°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas; a continuación, se procedió a añadir trietilamina (60 mmol), mediante procedimiento de goteo. Después de haberse completado la adición, la mezcla de reacción, se dejó que se calentara a la temperatura ambiente. Se procedió a añadir H₂O (50 ml) a la mezcla de reacción, el valor pH se ajustó a un valor de 10, con NaHCO₃ saturado, y el producto, se extrajo con DCM (3x20 ml). Todas las fases orgánicas, se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre K₂CO₃, y se concentraron, bajo la acción del vacío, para proporcionar el producto crudo (5,4 g), con un rendimiento productivo del 100%.

MS m/e = 268,7 [M+H]⁺.

c) Éster metílico del ácido (2S,4S)-1-(3-Cloro-bencil)-4-[(2,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carboxílico

La cetona (0,803 g, 3 mmol), (2,4-difluoro-bencil)-metil-amina (0,71 g, 4,5 mmol) y ácido acético (cat.), se disolvió en (20 ml) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos. Después de enfriarse a una temperatura de 0°C, se procedió a añadir NaBH(OAc)₃ (1,27 g, 6 mmol) y, a continuación, la mezcla, se calentó a la temperatura ambiente, y se agitó, durante el transcurso de toda la noche. La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera, se secó, y se concentró, para proporcionar el producto crudo, como un aceite de color amarillo (1,1 g) con un 90% de rendimiento productivo.

MS m/e = 409,9 [M+H]⁺.

d) Ácido (2S,4S)-1-(3-Cloro-bencil)-4-[(2,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carboxílico

A una solución del producto anterior, de arriba, (1,2 g, 3 mmol) en THF (2 ml) y agua (10 ml), se le añadió LiOH (0,63 g, 15 mmol) y, las suspensión resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. Después de la eliminación del THF, la solución acuosa, se extrajo dos veces con Et₂O (10 mlx2), y a continuación, se acidificó, hasta conseguir un valor pH = 6-7, mediante HCl 1 M. El sólido, se recolectó y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del epígrafe (0,7 g), con un rendimiento productivo del 60%.

MS m/e = 395,8 [M+H]⁺.

ES 2 351 378 T3

e) 8-*[(2S,4S)-1-(3-Cloro-bencil)-4-[(2,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil]-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona*

Se procedió a agitar una mezcla del ácido (1 mmol), 2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (2 mmol), TBTU (1,5 mmol) y DIPEA (3 mmol) en DCM (20 ml), durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente. El producto deseado, se obtuvo mediante HPLC preparativa, como un aceite incoloro (73 mg), con un rendimiento productivo del 12%.

MS m/e = 613,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 65

2-*[(2S,4S)-1-(3-Cloro-bencil)-4-[(2,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il)-benzonitrilo*

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 64e, el ácido (2S,4S)-1-(3-cloro-bencil)-4-[(2,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (1 mmol) se convirtió, utilizando el 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en lugar de la 2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona, en el compuesto del epígrafe (51 mg), con un rendimiento productivo del 9%, como un aceite incoloro.

MS m/e = 565,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 66

[(2S,4S)-1-(3-Cloro-bencil)-4-[(2,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-il]-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 64e, el ácido (2S,4S)-1-(3-cloro-bencil)-4-[(2,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (1 mmol), se convirtió, utilizando la 1-(2-metoxi-fenil)-piperazina, en lugar de la 2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona, en el compuesto del epígrafe (40 mg), con un rendimiento productivo del 7%, como un aceite incoloro.

MS m/e = 570,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 67

2-Ciclohexil-8-*[(2S,4S)-1-(3,4-dicloro-bencil)-4-[(2,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona*

a) *Éster metílico del ácido (2S,4R)-1-(3,4-Dicloro-bencil)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico*

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 64a, el éster metílico del ácido 4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, (10 mmol), se convirtió, utilizando el 1,2-dicloro-4-clorometil-benceno, en lugar del 1-cloro-3-clorometil-benceno, en el compuesto del epígrafe (2,14 g), con un rendimiento productivo del 70%, como un aceite de color amarillo.

MS m/e = 305,2 [M+H]⁺.

b) *Éster metílico del ácido (S)-1-(3,4-Dicloro-bencil)-4-oxo-pirrolidin-2-carboxílico*

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 64b, el éster metílico del ácido (2S,4R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (7 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (2,12 g), con un rendimiento productivo del 100%, como un aceite de color amarillo.

MS m/e = 303,2 [M+H]⁺.

c) *Éster metílico del ácido (2S,4S)-1-(3,4-dicloro-bencil)-4-[(2,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carboxílico*

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 64b, el éster metílico del ácido (S)-1-(3,4-dicloro-bencil)-4-oxo-pirrolidin-2-carboxílico (7 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (2,8 g), con un 90% de rendimiento productivo, como un aceite de color amarillo.

MS m/e = 444,3 [M+H]⁺.

ES 2 351 378 T3

d) *Ácido (2S,4S)-1-(3,4-dicloro-bencil)-4-[(2,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carboxílico*

5 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 64d, el éster metílico del ácido (2S,4S)-1-(3,4-dicloro-bencil)-4-[(2,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (6,3 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (1,63 g), con un rendimiento productivo del 60%, como un sólido de color blanco.

MS m/e = 430,3 [M+H]⁺.

10 e) *2-Ciclohexil-8-[(2S,4S)-1-(3,4-dicloro-bencil)-4-[(2,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil]-1,3,8-triaza-espiro [4,5]dec-1-en-4-ona*

15 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 64e, el ácido (2S,4S)-1-(3,4-dicloro-bencil)-4-[(2,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (1 mmol), se convirtió, utilizando la 2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona, en el compuesto del epígrafe (38,8 mg), mediante HPLC preparativa, con un rendimiento productivo del 6%, como un aceite incoloro.

MS m/e = 647,6 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 68

[(2S,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-1-(3-cloro-bencil)-pirrolidin-2-il]-[4-(3-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

25 a) *Éster metílico del ácido (2S,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-1-(3-cloro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico*

30 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 64c, el éster metílico del ácido (S)-1-(3-cloro-bencil)-4-oxo-pirrolidin-2-carboxílico (7 mmol), se convirtió, utilizando la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina, en lugar de la (2,4-difluorobencil)-metil-amina, en el producto del epígrafe, con un rendimiento productivo del 95%, como un aceite de color amarillo.

35 MS m/e = 509,9 [M+H]⁺.

b) *Ácido (2S,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-1-(3-cloro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico*

40 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 64d, se obtuvo el ácido (2S,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-1-(3-cloro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico, con un rendimiento productivo del 65%, como un sólido de color blanco.

MS m/e = 495,9 [M+H]⁺.

45 c) *[(2S,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-1-(3-cloro-bencil)-pirrolidin-2-il]-[4-(3-trifluoro-metil-1-fenil)-piperazin-1-il]-metanona*

50 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 64e, el ácido [(2S,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-1-(3-cloro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico (1 mmol), se convirtió, utilizando la 4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina, en lugar de la 2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona, en el producto del epígrafe, (71 mg), con un rendimiento productivo del 10%, como un aceite incoloro.

55 MS m/e = 708,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 69

60 *2-[4-[4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-1-(3-cloro-bencil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il]-benzonitrilo*

65 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 64e, el ácido (2S,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-1-(3-cloro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico (1 mmol), se convirtió, utilizando el 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en lugar de la 2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona, en el compuesto del epígrafe (73,1 mg), con un rendimiento productivo del 11%, como un aceite incoloro.

MS m/e = 665,1 [M+H]⁺.

ES 2 351 378 T3

Ejemplo 70

[(2S,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-1-(3-cloro-bencil)-pirrolidin-2-il]-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 64e, el ácido (2S,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamino]-1-(3-cloro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico (1 mmol) se convirtió, utilizando la 1-(2-fluoro-fenil)-piperazina, en lugar de la 2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona, en el compuesto del epígrafe (72 mg), con rendimiento productivo del 11%, como un aceite incoloro.

MS m/e=658,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 71

[(2S,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-1-(3-cloro-bencil)-pirrolidin-2-il]-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 64e, el ácido (2S,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamino]-1-(3-cloro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico (1 mmol), se convirtió, utilizando la 1-(2-metoxi-fenil)-piperazina, en lugar de la 2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona, en el compuesto del epígrafe (53,6 mg), con un rendimiento productivo del 8%, como un aceite incoloro.

MS m/e = 670,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 72

(2S,4S)-4-1(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-1-(3-cloro-bencil)-pirrolidin-2-il]-(4-m-tolil-piperazin-1-il)-metanona

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 64e, el ácido (2S,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metilamino]-1-(3-cloro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico (1 mmol), se convirtió, utilizando la 4-m-tolil-piperazina, en lugar de la 2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona, en el compuesto del epígrafe (52,3 mg), con un rendimiento productivo del 8%, como un aceite incoloro.

MS m/e = 654,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 73

2-{4-[(2S,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-1-(4-cloro-bencil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 64e, el ácido (2S,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-1-(4-cloro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico (1 mmol), se convirtió, utilizando el 2-piperazin-1-il-benzonitrilo, en lugar de la 2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona, en el compuesto del epígrafe (60 mg), con un rendimiento productivo del 9%, como un aceite incoloro.

MS m/e = 665,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 74

[(2S,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-1-(4-cloro-bencil)-pirrolidin-2-il]-[4-(3-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 64e, el ácido (2S,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-1-(4-cloro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico (1 mmol), se convirtió, utilizando la 1-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina, en lugar de la 2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona, en el compuesto del epígrafe (70,8 mg), con un rendimiento productivo del 10%, como un aceite incoloro.

MS m/e = 708,1 [M+H]⁺.

ES 2 351 378 T3

Ejemplo 75

2-(4-{(2S,4S)-1-Bencil-4-[(3,4-dicloro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

a) *Ácido (2S,4S)-1-bencil-4-[metil-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico*

A una solución de éster metílico del ácido (2S,4S)-1-bencil-4-[metil-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (6,4 mmol), en 18 ml de THF y 12 ml de metanol, se le añadió una solución de NaOH (12,8 mmol) en 10 ml agua y, la mezcla de reacción, se agitó, durante el transcurso de toda la noche. La solución, se diluyó, con 40 ml de agua, y se extrajo con 20 ml de EA. La capa acuosa, se separó, y se acidificó con HCl 2N, a un valor pH = 5-6. A continuación, la solución, se extrajo con EA (3x40 ml). Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron, para proporcionar 2,6 g del compuesto del epígrafe, con un rendimiento productivo del 91%.

MS m/e= 410,4 [M+H]⁺.

b) *Éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido (1-bencil-5-{1-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-carbonil}-pirrolidin-3-il)-metil-carbámico*

Se procedió a agitar una mezcla de ácido 1-bencil-4-[metil-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonil)-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (3,4 mmol), 2-piperazin-1-il-benzonitrilo (5,1 mmol), EDC (6,8 mmol) y HOBT (6,8 mmol) en 15 ml de CH₂Cl₂, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos y, a continuación, se añadió 1 ml de Et₃N y, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 12 h. Después de la purificación, mediante cromatografía sobre gel de sílice, se obtuvieron 1,85 g del compuesto del epígrafe, con un rendimiento productivo del 93%, como un aceite de color amarillo.

MS m/e= 579,4 [M+H]⁺.

c) *2-[4-(1-Bencil-4-metilamino-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo*

A una mezcla de éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido (1-bencil-5-{1-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-carbonil}-pirrolidin-3-il)-metil-carbámico (2,7 mmol) y Zn (8,3 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ se le añadieron, 5 gotas de AcOH y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después de la eliminación del Zn en polvo, se procedió a purificar el producto crudo, mediante cromatografía sobre gel de sílice, para proporcionar 1 g del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo, con un rendimiento productivo del 95%.

MS m/e= 404,4 [M+H]⁺.

d) *2-(4-{1-Bencil-4-[(3,4-dicloro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo*

A una mezcla de 2-[4-(1-bencil-4-metilamino-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (0,1 mmol) y 3,4-dicloro-benzaldehído (0,15 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂, agitada a la temperatura ambiente, se le añadió, NaBH(OAc)₃ (0,15 mmol) y NEt₃ (0,3 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante, se agitó, durante el transcurso de toda la noche. Después de la purificación, se obtuvo, mediante HPLC preparativa, 2,5 mg de 2-(4-{1-bencil-4-[(3,4-dicloro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo, como un aceite incoloro, con un rendimiento productivo del 4,8%.

MS m/e= 562,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 76

2-(4-{(2S,4S)-1-Bencil-4-[(3-cloro-4-fluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 75d, el 2-[4-(1-bencil-4-metilamino-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo, se convirtió, utilizando el 3-cloro-4-fluorobenzaldehído, en lugar del 3,4-diclorobenzaldehído, en el compuesto del epígrafe.

MS m/e= 546,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 77

2-(4-{(2S,4S)-1-Bencil-4-[(2-clorobencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

- 5 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 75d, el 2-[4-(1-bencil-4-metilamino-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo, se convirtió, utilizando el 2-clorobenzaldehído en lugar del 3,4-diclorobenzaldehído, en el compuesto del epígrafe.

MS m/e=528,4 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 78

2-(4-{(2S,4S)-1-Bencil-4-[(3-fluorobencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

- 15 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 75d, el 2-[4-(1-bencil-4-metilamino-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo, se convirtió, utilizando el 3-fluoro-benzaldehído en lugar del 3,4-diclorobenzaldehído, en el compuesto del epígrafe.

MS m/e=512,5 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 79

2-(4-{1-Bencil-4-[metil-(3-trifluorometil-bencil)-amino]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

25

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 75d, el 2-[4-(1-bencil-4-metilamino-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo, se convirtió, utilizando el 3-(trifluoro-metil)benzaldehído en lugar del 3,4-diclorobenzaldehído, en el compuesto del epígrafe.

MS m/e= 562,5 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 80

2-(4-{1-Bencil-4-[(2-cloro-5-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

35

Se procedió a agitar una mezcla de 2-[4-(1-bencil-4-metilamino-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (0,1 mmol), 1-bromometil-2-cloro-5-trifluorobenceno (0,1 mmol) y NaOH (0,2 mmol) en 2 ml de DMF seca, durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, se sometió a purificación mediante HPLC preparativa en fases inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua (NEt₃ al 0,05%). Se obtuvieron 12,2 mg del compuesto del epígrafe, con un rendimiento productivo del 21,4%, como una materia en polvo de color amarillo.

40

MS m/e= 569,4 ([M+H]⁺).

45

Ejemplo 81

2-(4-{1-Bencil-4-[(3-bromo-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

a) *Ácido 1-bencil-4-[(3-bromo-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carboxílico*

50

A una solución de éster metílico del ácido 1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carboxílico (1 mmol), (3-bromo-bencil)-metilamina (1 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂, se le añadió NaBH(OAc)₃ (2 mmol) y 5 gotas de AcOH y, la mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla, se trató NaHCO₃ acuoso, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml) y, los extractos combinados, se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron, para proporcionar 261,3 mg de producto crudo, con un rendimiento productivo del 65%.

55

MS m/e= 403,3 [M+H]⁺.

b) *2-(4-{1-Bencil-4-[(3-bromo-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo*

60

A una solución agitada de 1-bencil-4-[(3-bromo-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carboxílico (0,2 mmol), EDC (0,3 mmol) y HOBt (0,3 mmol) en 3 ml de DMF seca, se le añadió 2-piperazin-1-il-benzonitrilo (0,24 mmol) y NEt₃ (0,6 mmol) y, la mezcla de reacción se agitó, durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, se sometió a HPLC preparativa en fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua (NEt₃ al 0,05%). Se obtuvieron 17,5 mg del compuesto del epígrafe, con rendimiento productivo del 15,2%, como un aceite de color marrón.

65

MS m/e= 574,3 [M+H]⁺.

ES 2 351 378 T3

Ejemplo 82

2-(4-{1-Bencil-4-[(4-fluoro-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

5 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 81, el éster metílico del ácido 1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carboxílico, se convirtió, utilizando la (4-fluoro-bencil)-metil-amina, en lugar de la (3-bromo-bencil)-metil-amina, en el producto del epígrafe.

MS m/e= 512,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 83

2-(4-{1-Bencil-4-[(2-bromo-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

15 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 81, el éster metílico del ácido 1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carboxílico, se convirtió, utilizando la (2-bromo-bencil)-metil-amina, en lugar de la (3-bromo-bencil)-metil-amina, en el producto del epígrafe.

20 MS m/e= 574,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 84

25 *2-(4-{1-Bencil-4-[(4-bromo-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo*

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 81, el éster metílico del ácido 1-bencil-4-oxo-pirrolidin-2-carboxílico, se convirtió, utilizando la (4-bromo-bencil)-metil-amina, en lugar de la (3-bromo-bencil)-metil-amina, en el producto del epígrafe.

30 MS m/e= 574,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 85

35 *[(2S,4R)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona*

a) *Éster metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido (2S,4S)-4-yodo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico*

40 A un matraz con fondo redondeado, equipado con un barra magnética de agitación y con un embudo de adición bajo atmósfera de N₂, se le añadió, éster metílico de N-Boc-L-trans-4-hidroxi-prolina (60 mmol, 1 equivalente), P(Ph)₃ (72 mmol, 1,2 equivalentes) y THF anhidro (275 ml). La solución, se enfrió, a una temperatura de 0 grados centígrados, se le añadió DEAD (1,2 equivalentes) en THF seco, mediante procedimiento de goteo; seguido de la adición de Met (1,2 equiv). Después de la adición de Met, la solución, el color de la solución, varió, desde una tonalidad marrón oscuro a una tonalidad amarillo brillante. Se dejó que, la mezcla de reacción, se calentara a la temperatura ambiente, y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 10 horas. El disolvente, se eliminó mediante la acción de presión reducida y, el aceite crudo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, para proporcionar el producto del epígrafe (19,44 g), como un aceite incoloro, con un rendimiento productivo del 91%.

50 MS m/e= 356,4 [M+H]⁺.

b) *Éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 1(2S,4R)-4-azido-pirrolidin-1,2-dicarboxílico*

55 A una solución de éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-yodo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (20 mmol, 1 equivalente) in DMF, se le añadió, NaN₃ (2,5 equivalentes, 50 mmol) y, la mezcla resultante, se calentó, a una temperatura de 65 grados centígrados, y se agitó, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla, se diluyó con agua, se extrajo con AcOEt y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la eliminación del disolvente, el residuo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, para proporcionar el producto del epígrafe (4,94 g), como un aceite incoloro, con un rendimiento productivo del 90%.

60 MS m/e = 271,5 [M+H]⁺.

ES 2 351 378 T3

c) Éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido (2S,4R)-4-amino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una solución de éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-azido-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (838 mg, 2,2 mmol), THF (10 ml) y $P(Ph)_3$ (1,15 g, 4,4 mmol) y agua (0,08 ml, 4,4 mmol), se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 6 horas, y a continuación, se concentró, bajo la acción de vacío. El residuo, se disolvió en Et_2O y se trató con HCl (0,1N, 20ml). La capa acuosa, se extrajo con Et_2O , se lavó con Na_2CO_3 (10% aq.), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, y se concentró, para proporcionar la amina, como un aceite incoloro, la cual se utilizó, en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional.

d) Éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido (2S,4R)-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

A una solución de éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-amino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (2 mmol, 1 equivalente) disuelto en DCM seco (20 ml), y enfriada a una temperatura de 0 grados centígrados, se le añadió, 2,4-difluorobenzaldehído (1,05 equivalente) y, a continuación $NaBH(OAc)_3$ (2 equivalentes), y 5 gotas de HOAc. La mezcla, se calentó a la temperatura ambiente, y se agitó, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla, se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la eliminación del disolvente, el producto crudo, se utilizó, para la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional.

MS m/e= 371,4 $[M+H]^+$.

e) Éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido (2S,4R)-4-[(2,4-Difluoro-bencil)-Troc-amino]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

A una solución de éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (2 mmol, 1 equivalente) en DCM y enfriada a una temperatura de 0 grados centígrados, se le añadió $TrocCl$ (1,5 equiv), mediante procedimiento de goteo, y a continuación, Et_3N (2 equivalentes). La mezcla se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, para proporcionar el producto (1,0 g), como un aceite incoloro, con un rendimiento productivo del 92%.

MS m/e= 545,3 $[M+H]^+$.

f) Éster metílico de la (2S,4R)-4-[(2,4-difluoro-bencil)-Troc-amino]-pirrolidina

A una solución de éster 2-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-[(2,4-difluoro-bencil)-Troc-amino]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (1,5 mmol, 1 equivalente) en DCM (10 ml), enfriada a una temperatura de 0 centígrados, se le añadió, TFA (1,5 equivalentes). La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, se lavó con $NaHCO_3$ y se secó sobre Na_2SO_4 . La capa orgánica, se concentró, para proporcionar el producto crudo, como un aceite, para utilizarse en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional.

MS m/e= 445,5 $[M+H]^+$.

g) Éster metílico del ácido (2S,4R)-1-bencil-4-[(2,4-Difluoro-bencil)-Troc-amino]-pirrolidina

A una solución de éster metílico de 4-[(2,4-difluoro-bencil)-Troc-amino]-pirrolidina (1,5 mmol, 1 equivalentes) DCM seco (20ml), enfriada a una temperatura de 0 grados centígrados, se le añadió benzaldehído (1,2 equivalente), $NaBH(OAc)_3$ (2 equivalentes) y 5 gotas de HOAc. La mezcla resultante, se calentó a la temperatura ambiente y se agitó, durante el transcurso de toda la noche. La solución de reacción, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró, para proporcionar el producto crudo, el cual se utilizó en la etapa siguiente, sin ninguna purificación adicional.

MS m/e= 535,4 $[M+H]^+$.

h) (2S,4R)-1-bencil-4-[(2,4-Difluoro-bencil)-Troc-amino]-pirrolidina

A una solución de éster metílico del ácido 1-bencil-4-[(2,4-difluoro-bencil)-Troc-amino]-pirrolidina (1,5 mmol, 1 equivalente) in metanol (10 ml), se le añadió, LiOH (5 equivalentes). La mezcla, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, se acidificó a un valor pH = 5, y se extrajo con DCM. La capa orgánica, se secó, y se concentró, para proporcionar el producto crudo, el cual se utilizó en el etapa siguiente, sin ninguna purificación adicional.

MS m/e= 519,2 $[M+H]^+$.

ES 2 351 378 T3

i) *{(2S,4R)-1-Bencil-[4-(2,4-difluoro-bencil)-Troc-amino]-pirrolidin-2-il}-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona*

Se procedió a realizar una mezcla de 1-bencil-4-[(2,4-difluoro-bencil)-Troc-amino]-pirrolidina (1,5 mmol, 1 equiv), EDCI (1,1 equivalentes), HOBt (1,1 equivalentes), Et₃N (1,5 equivalentes) y (1,1 equivalentes) y 2-metoxi-fenil-piperazina, en DCM, la cual se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La concentración de la mezcla, proporcionó el producto crudo, el cual se utilizó en la siguiente etapa.

MS m/e= 695,4 [M+H]⁺.

j) *{(2S,4R)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il}-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-metanona*

A una solución de {1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencil)-Troc-amino]-pirrolidin-2-il}-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (0,2 mmol, 1 equiv) en MeOH, se le añadió Zn en polvo (2 mmol, 10 equivalentes) y 5 gotas de HOAc y, la mezcla, se sometió a reflujo, durante el transcurso de toda la noche. Mediante HPLC preparativa, se obtuvo el producto final (11,9 mg), como una materia en polvo de color blanco, con un rendimiento productivo del 11%.

MS m/e= 521,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 86

{(2S,4R)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il}-[4-(2-fluorofenil)-piperazin-1-il]-metanona

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 85, utilizando la 2-fluorofenilpiperazina, en lugar de la 2-metoxifenilpiperazina, se obtuvo el compuesto del epígrafe (3,6 mg), como una materia en polvo de color blanco.

MS m/e = 509,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 87

{(2S,4R)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il}-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 85, utilizando la 3-trifluorometil-fenilpiperazina, en lugar de la 2-metoxifenilpiperazina, se obtuvo el compuesto del epígrafe (5,0 mg), como una materia en polvo de color blanco.

MS m/e= 559,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 88

2-{4-[(2S,4R)-1-Bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 85, utilizando la 2-ciano-fenilpiperazina, en lugar de la 2-metoxifenilpiperazina, se obtuvo el compuesto del epígrafe (6,8 mg), como una materia en polvo de color blanco.

MS m/e = 516,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 89

N-{(3S,5S)-1-bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-2-cloro-benzamida

a) *Éster metílico del ácido 1-bencil-4-tert.-butoxibonilamino-pirrolidin-2-carboxílico*

A una solución de éster metílico del ácido 4-azido-1-bencil-pirrolidin-2-carboxílico (4,36 g, 16.8 mmol) en THF (30 ml), se le añadió trifenilfosfina (8,81 g, 33,6 mmol) y agua (0,756 g, 42 mmol), bajo la acción de una atmósfera inerte. La mezcla, se sometió a reflujo, mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. Después de la eliminación del THF, el residuo, se disolvió en Et₂O, se trató con HCl acuoso 0,15 N, y se agitó, durante un transcurso de tiempo de otros 5 minutos adicionales. La solución, se extrajo con Et₂O, dos veces y, a continuación la capa acuosa, se neutralizó con NaHCO₃ al 10%, hasta conseguir un valor pH >10, y se extrajo con DCM. El disolvente, se eliminó, para proporcionar un aceite de color amarillo, el cual, a continuación, se disolvió en H₂O (20 ml), se trató con (Boc)₂O (2,6 g, 12,3 mmol), y se agitó, durante el transcurso de toda la noche. El producto, se extrajo con EA, el cual se lavó, con agua y salmuera, se secó, y se concentró, para proporcionar el producto del epígrafe, consistente en el éster metílico del ácido 1-bencil-4-tert-butoxibonilamino-pirrolidin-2-carboxílico 3,15 g (59%), como un aceite de color amarillo.

MS m/e = 335,2 [M+H]⁺.

ES 2 351 378 T3

b) Éster metílico del ácido 1-bencil-4-tert.-butoxibonilamino-pirrolidin-2-carboxílico

Se procedió a disolver el éster metílico del ácido 1-bencil-4-tert.-butoxibonilamino-pirrolidin-2-carboxílico (3 g, 8,97 mmol) y LiOH (1,8 g, 43,95 mmol) en THF/H₂O (40 ml), y la mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 5 horas, a la temperatura ambiente. Después de la eliminación del THF, el pH, se ajustó a un valor de 6-7. El sólido, se recolectó y se secó, para proporcionar el compuesto del epígrafe, consistente en el ácido 1-bencil-4-tert.-butoxibonilamino-pirrolidin-2-carboxílico, en una cantidad de 2,2 g (78%) como un sólido de color blanco.

MS m/e = 321,2 [M+H]⁺.

c) Éster tert.-butílico del ácido {1-bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}carbámico

La mezcla de ácido 1-bencil-4-tert.-butoxibonilamino-pirrolidin-2-carboxílico (1,8 g, 5,62 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (2,15 g, 11,24 mmol), N-hidroxibenzotriazol (0,759 g, 5,62 mmol), 2-piperazin-1-il-benzonitrilo (1,58 g, 8,43 mmol) y trietilamina (1,7 g, 16,86 mmol) en DCM seco (10 ml), se agitó, durante el transcurso de toda la noche. El producto crudo, se purificó, mediante cromatografía de columna (hexano/AcOEt=4:1) para proporcionar el producto del epígrafe, consistente en el éster tert.-butílico del ácido {1-bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}carbámico, en una cantidad de 2 g (74%), como un sólido de color blanco.

MS m/e = 490,2 [M+H]⁺.

d) 2-[4-(4-Amino-1-bencil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo

Se procedió a disolver el éster tert.-butílico del ácido {1-bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}carbámico (2 g, 4 mmol) en 15 ml de DCM/CF₃COOH (2:1), y se agitó durante el transcurso de toda la noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo, se trató con NaHCO₃ saturado, y se extrajo con EA (2x100 ml). La capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró, para proporcionar el producto crudo, consistente en el 2-[4-(4-amino-1-bencil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo, en una cantidad de 1,6 g (100%), como un aceite de color marrón.

MS m/e = 390,2 [M+H]⁺.

e) N-{(3S,5S)-1-Bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-2-cloro-benzamida

A una mezcla de 2-[4-(4-amino-1-bencil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo y cloruro de 2-clorobenzoílo en DCM (1 ml), se le añadió trietilamina (0,384 mmol) y, la mezcla resultante, se agitó, durante el transcurso de toda la noche y, a continuación, se concentró. El residuo, se purificó, mediante HPLC preparativa, en fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua [NH₃ acuoso al 0,1% (25%)], para proporcionar el compuesto del epígrafe (6,7 mg, 9,9%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 528,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 90

N-{(3S,5S)-1-Bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-3,5-dicloro-benzamida

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 89e, el 2-[4-(4-amino-1-bencil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,128 mmol), se convirtió, utilizando el cloruro de 3,5-diclorobenzoílo, en lugar del cloruro de 2-cloro-benzoílo, en el compuesto del epígrafe (8,3 mg, 11,5%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 562,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 91

N-{(3S,5S)-1-Bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il}-2,6-dicloro-benzamida

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 89e, el 2-[4-(4-amino-1-bencil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,128 mmol), se convirtió, utilizando el cloruro de 2,6-diclorobenzoílo, en lugar del 2-cloruro de clorobenzoílo, en el compuesto del epígrafe (15 mg, 20%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 562,2 [M+H]⁺.

ES 2 351 378 T3

Ejemplo 92

N-[(3S,5S)-1-Bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il]-3,4-dicloro-benzamida

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 89e, el 2-[4-(4-amino-1-bencil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,128 mmol), se convirtió, utilizando el cloruro de 3,4-diclorobenzoílo, en lugar del cloruro de 2-clorobenzoílo, en el compuesto del epígrafe (13 mg, 18,1%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 562,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 93

N-[(3S,5S)-1-Bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il]-3-metoxi-benzamida

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 89e, el 2-[4-(4-amino-1-bencil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,128 mmol), se convirtió, utilizando el cloruro de 3-metoxibenzoílo, en lugar del cloruro de 2-cloro-benzoílo, en el compuesto del epígrafe (5,5 mg, 8,2%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 524,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 94

N-[(3S,5S)-1-Bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il]-2-trifluorometil-benzamida

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 89e, el 2-[4-(4-amino-1-bencil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,128 mmol), se convirtió, utilizando el cloruro de 2-trifluorometil-benzoílo, en lugar del cloruro de 2-cloro-benzoílo, en el compuesto del epígrafe (15,5 mg, 21,5%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 561,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 95

N-[(3S,5S)-1-Bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il]-3-metil-benzamida

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 89e, el 2-[4-(4-amino-1-bencil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,128 mmol), se convirtió, utilizando el cloruro de 3-metil-benzoílo, en lugar del cloruro de 2-clorobenzoílo, en el compuesto del epígrafe (2,6 mg, 4%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 507,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 96

N-[(3S,5S)-1-Bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il]-3,4,5-trimetoxi-benzamida

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 89e, el 2-[4-(4-amino-1-bencil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,128 mmol), se convirtió, utilizando el cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo, en lugar del cloruro de 2-clorobenzoílo, en el compuesto del epígrafe (13,4 mg, 17,9%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 583,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 97

N-[(3S,5S)-1-Bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il]-3-cloro-benzamida

Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 89e, el 2-[4-(4-amino-1-bencil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,128 mmol), se convirtió, utilizando el cloruro de 3-clorobenzoílo, en lugar del cloruro de 2-cloro-benzoílo, en el compuesto del epígrafe (4,3 mg, 6,4%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 528,3 [M+H]⁺.

ES 2 351 378 T3

Ejemplo 98

N-[(3S,5S)-1-Bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il]-2-metoxi-benzamida

- 5 Tal y como se ha descrito para el Ejemplo 89e, el 2-[4-(4-amino-1-bencil-pirrolidin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (50,0 mg, 0,128 mmol), se convirtió, utilizando el cloruro de 2-metoxibenzoílo, en lugar del cloruro de 2-cloro-benzoílo, en el compuesto del epígrafe (5,2 mg, 7,7%), como un aceite de color amarillo claro.

MS m/e = 524,3 [M+H]⁺.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

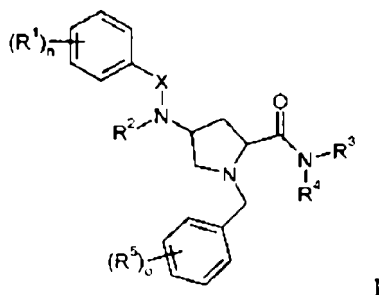
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



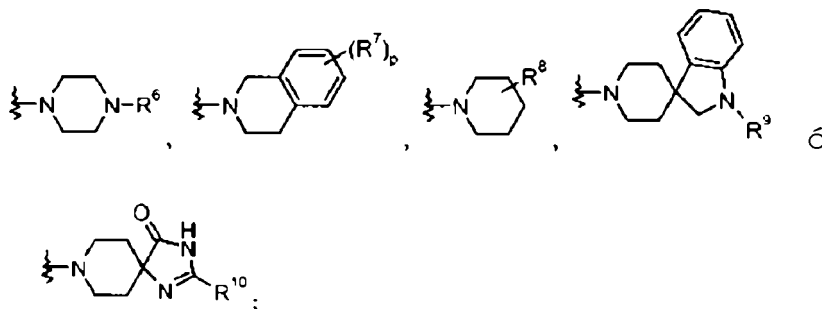
I

en donde,

R^1 , es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-8} , o alcoxi C_{1-8} sustituido por halógeno;

R^2 , es hidrógeno o alquilo C_{1-8} ;

R^3 , R^4 , forman, conjuntamente con el átomo de N al cual se encuentran éstas unidas, un grupo heterocíclico, no aromático, seleccionado de entre



R^5 , es hidrógeno o halógeno;

R^6 , es fenilo, insustituido o sustituido por ciano, halógeno, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , CF_3 , $-(CH_2)_2O$ -alquilo C_{1-8} , $C(O)$ -alquilo C_{1-8} , $C(CO)O$ -alquilo C_{1-8} , ó es piridinilo, insustituido o sustituido por CF_3 , ó es $-C(O)$ -fenilo;

R^7 , es hidrógeno ó alcoxi C_{1-8} ;

R^8 , es fenilo, alquilo C_{1-8} , ó $-C(O)O$ -alquilo C_{1-8} ;

R^9 , es hidrógeno ó $S(O_2)$ -alquilo C_{1-8} ;

R^{10} , es hidrógeno o cicloalquilo;

X, es $-CH_2-$ ó $-C(O)-$,

p, es 1 ó 2;

n, es 1, 2 ó 3;

o, es 1 ó 2;

o una sal de adición de ácidos, de éstos, farmacéuticamente aceptable.

ES 2 351 378 T3

2. Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, X, es -CH₂.

3. Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde, R³/R⁴, forman, conjuntamente con el átomo de N al cual se encuentran éstas unidas, un anillo de piperizina, el cual se encuentra sustituido por R⁶.

4. Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 3, en donde, la sustitución R⁶, es fenilo, sustituido por ciano.

5. Un compuesto de la fórmula 4, según la reivindicación 4, en donde, los compuestos, son

2-{4-[(2S,4S)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

2-(4-{(2S,4S)-1-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-carbonil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo,

2-{4-[(2S,4S)-1-bencil-4-(3,5-dimetoxi-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

2-{4-[(2S,4S)-1-bencil-4-(2-trifluorometil-bencil-amino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

2-{4-[(2S,4S)-1-bencil-4-(2-cloro-5-trifluorometil-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

2-{4-[(2S,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

2-{4-[(2S,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-4-fluoro-bencil-amino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

2-{4-[(2S,4S)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

2-{4-[(2S,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-2-fluoro-bencil-amino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

2-{4-[4-(2,4-difluoro-bencilamino)-1-(3-fluoro-bencil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo, ó

2-{4-[(2S,4R)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo.

6. Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 3, en donde, la sustitución R⁶, es fenilo, sustituido por CF₃.

7. Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 6, en donde, los compuestos, son

[(2S,4S)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

{(2S,4S)-1-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-pirrolidin-2-il}-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[(2S,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-1-(3-cloro-bencil)-pirrolidin-2-il]-[4-(3-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-metanona, ó

[(2S,4R)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(3-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-metanona.

8. Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 3, en donde, la sustitución R⁶, es fenilo, sustituido por halógeno.

9. Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 8, en donde, los compuestos, son

[(2S,4S)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona, ó

[(2S,4S)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(2-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

10. Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 3, en donde, la sustitución R⁶, es fenilo insustituido o sustituido por alcoxi C₁₋₈.

ES 2 351 378 T3

11. Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 10, en donde, los compuestos, son

[(2S,4S)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona, ó

[(2S,4S)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-metanona.

12. Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde, la sustitución R^3/R^4 , forman, conjuntamente con el átomo de N al cual se encuentran éstas unidas, el grupo 3,4-dihidro-1H-isoquinilina, sustituido por R^7 .

13. Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 12, en donde, el compuesto, es

[(2S,4S)-1-bencil-4-(2,4-difluoro-bencilamino)-pirrolidin-2-il]-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona.

14. Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, X, es -C(O)-.

15. Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 14, en donde, los compuestos, son

N-[(3S,5S)-1-bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il]-2-cloro-benzamida,

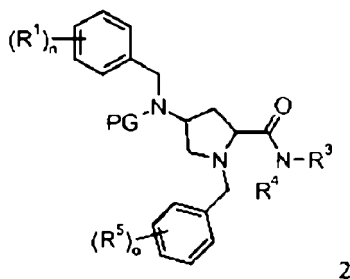
N-[(3S,5S)-1-bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il]-3,5-dicloro-benzamida,

N-[(3S,5S)-1-bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il]-2-trifluorometil-benzamida, ó

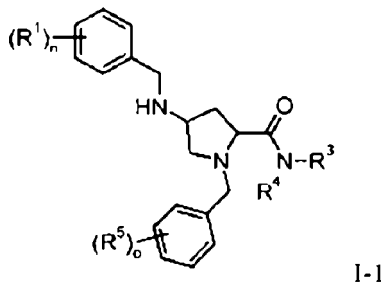
N-[(3S,5S)-1-bencil-5-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-il]-2-metoxi-benzamida.

16. Un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I-1, I-2, I-3, I-4 y I-5, procedimiento éste, el cual comprende

c) escindir un grupo protector, de la fórmula

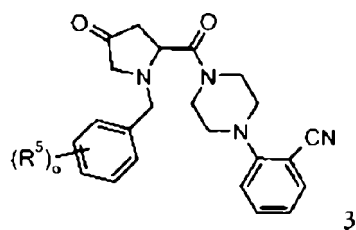


para proporcionar un compuesto de la fórmula

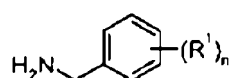


en donde, el grupo protector, se selecciona de entre el grupo consistente en tert.-butoxicarbonilo ó 2,2,2-tricloro-etil-éster del ácido carbámico, y los otros sustituyentes, son tal y como se han descrito en la reivindicación 1, ó bien

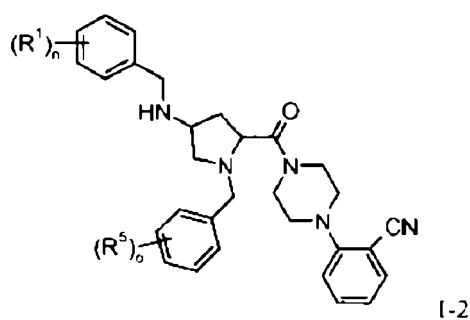
d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

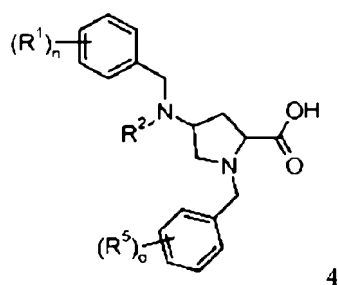


para proporcionar un compuesto de la fórmula



en donde, los sustituyentes, son tal y como se han descrito anteriormente, arriba, o bien

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

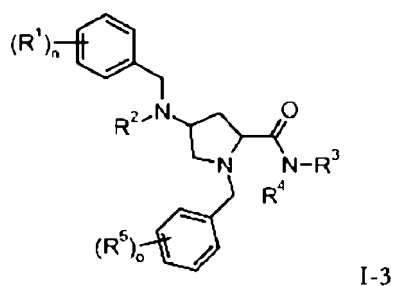


con una amina de la fórmula



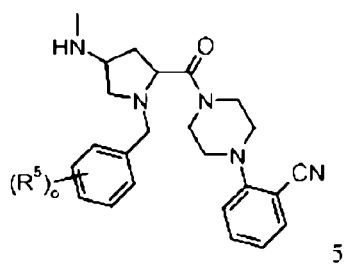
ES 2 351 378 T3

para proporcionar un compuesto de la fórmula

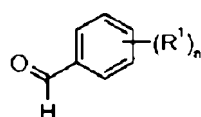


en donde, los sustituyentes, son tal y como se han descrito anteriormente, arriba, o bien

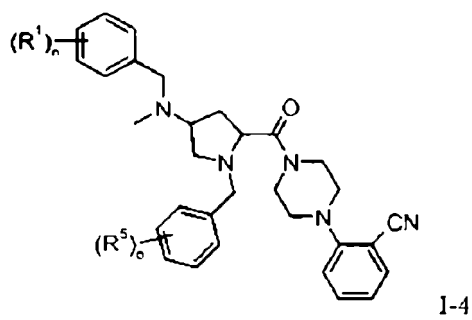
d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

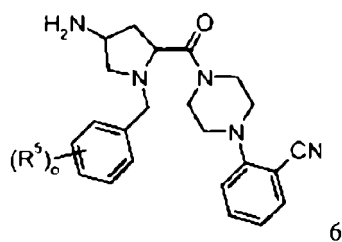


para proporcionar un compuesto de la fórmula

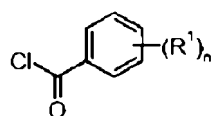


en donde, los sustituyentes, son tal y como se han descrito anteriormente, arriba, o bien

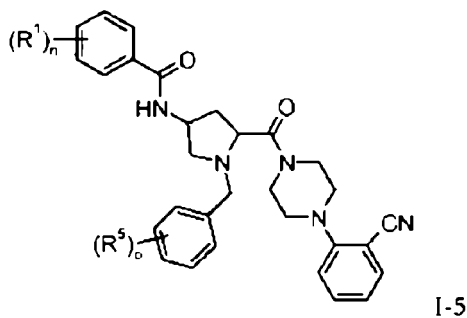
e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



para proporcionar un compuesto de la fórmula



en donde, los sustituyentes, son tal y como se han descrito anteriormente, arriba,

y, en caso deseado, convertir un compuesto de la fórmula I, en una sal farmacéuticamente aceptable.

17. Un medicamento que contiene uno o más compuestos, según se reivindican en una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. Un medicamento, según la reivindicación 18, para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad, y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

19. El uso de un medicamento, según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad, y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).