



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 297 030**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/33 (2006.01)	C07D 295/12 (2006.01)
C07D 207/06 (2006.01)	C07D 209/44 (2006.01)
C07D 215/06 (2006.01)	C07D 223/04 (2006.01)
C07D 333/34 (2006.01)	C07D 311/70 (2006.01)
C07D 285/14 (2006.01)	C07D 271/12 (2006.01)
C07D 333/62 (2006.01)	C07D 513/04 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)	A61P 25/28 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02788198 .6**

(86) Fecha de presentación : **19.12.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1455777**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2004**

(54) Título: **Inhibidores del transportador GlyT1 y usos de los mismos en el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos.**

(30) Prioridad: **21.12.2001 GB 0130696**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

(73) Titular/es: **SMITHKLINE BEECHAM plc.**
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

(72) Inventor/es: **Coulton, Steven;**
Hadley, Michael, Stewart;
Herdon, Hugh, Jonathan;
Jin, Jian;
Joiner, Graham, J.;
Porter, Roderick, Alan y
Rahman, Shahzad, Sharooq

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Inhibidores del transportador GlyT1 y usos de los mismos en el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos.

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben a los agentes transportadores de la glicina, a su uso en la fabricación de medicamentos para tratar trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos, en particular las psicosis, la demencia o el trastorno de atención deficiente. La invención comprende además procedimientos para fabricar estos compuestos y sus formulaciones farmacéuticas.

La transmisión sináptica es una forma compleja de comunicación intercelular que supone un conjunto considerable de estructuras especializadas tanto en las células pre y postsinápticas terminales como en las células gliales que las rodean (Kanner y Schuldiner, CRC Critical Reviews en Biochemistry, 22, 1987:1032). Los agentes transportadores secuestran al neurotransmisor de la sinapsis, regulando de este modo la concentración de neurotransmisor en la sinapsis, así como su duración en la misma, las cuales influyen conjuntamente en la magnitud de la transmisión sináptica. Además, impidiendo la extensión del transmisor a las sinapsis vecinas, los agentes transportadores mantienen la fidelidad de la transmisión sináptica. Por último, secuestrando al transmisor liberado en la terminal presináptica, los agentes transportadores permiten la reutilización del transmisor.

El transporte de neurotransmisores depende del sodio extracelular y de la diferencia de voltaje a través de la membrana; en condiciones de descarga neuronal intensa, como, por ejemplo, durante un ataque, los agentes transportadores pueden funcionar al revés, liberando el neurotransmisor de una manera no exocitótica independiente del calcio (Atwell *et al.*, Neuron, 11, 1993: 401-407). La modulación farmacológica de los agentes transportadores de los neurotransmisores proporciona así un medio para modificar la actividad sináptica, lo cual proporciona una terapia útil para el tratamiento de desajustes neurológicos y psiquiátricos.

El aminoácido glicina es un neurotransmisor principal en el sistema nervioso central de los mamíferos, que funciona tanto en las sinapsis inhibitoras como excitantes. Mediante la expresión "sistema nervioso" se denotan tanto las porciones central como periférica del sistema nervioso. Estas distintas funciones de la glicina están mediadas por dos tipos diferentes de receptores, cada uno de los cuales está asociado con una clase diferente de agente transportador de la glicina. Las acciones inhibitoras de la glicina están mediadas por agentes receptores de la glicina que son sensibles al alcaloide convulsionante estriquina, y por tanto se les denomina "sensibles a la estriquina". Tales receptores contienen un canal intrínseco del ion cloruro que se abre tras el enlace de la glicina al receptor; aumentando la conductancia del ion cloruro, se aumenta el umbral de descarga de una acción potencial. Los receptores de la glicina sensibles a la estriquina se encuentran predominantemente en la médula espinal y en el tallo encefálico y, así, los agentes farmacológicos que potencien la activación de tales receptores aumentarán la neurotransmisión inhibitoria en estas regiones.

La glicina también funciona en la transmisión excitante modulando las acciones del glutamato, el principal neurotransmisor excitante en el sistema nervioso central. Véase Johnson y Ascher, Nature, 325, 1987: 529-531; Fletcher *et al.*, Glycine Transmission, Otterson y Storm-Matisen, eds., 1990: 193-219). Específicamente, la glicina es un co-agonista obligatorio de la clase de receptor del glutamato denominada receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). La activación de los receptores de NMDA aumenta la conductancia del sodio y del calcio, lo cual despolariza la neurona, aumentando de este modo la probabilidad que dispare una acción potencial. Los receptores de NMDA están ampliamente distribuidos a lo largo del cerebro, con una densidad particularmente alta en el córtex cerebral y en la formación del hipocampo.

La clonación molecular ha revelado la existencia en cerebros de mamíferos de dos clases de agentes transportadores de glicina, denominados GlyT1 y GlyT2. GlyT1 se encuentra predominantemente en el cerebro anterior y su distribución corresponde a la de las vías glutaminérgicas y los receptores de NMDA (Smith, *et al.*, Neuron, 8, 1992: 927-935). La clonación molecular también ha revelado adicionalmente la existencia de tres variantes de GlyT1, denominadas GlyT-1a, GlyT-1b y GlyT-1c (Kim *et al.*, Molecular Pharmacology, 45, 1994: 608-617), cada una de las cuales muestra una distribución única en los tejidos del cerebro y periféricos. Las variantes aparecen por división diferencial y uso de exones y difieren en sus regiones N-terminales. GlyT2, por el contrario, se halla predominantemente en el tronco del encéfalo y en la médula espinal, y su distribución corresponde aproximadamente a la de los receptores de glicina sensibles a estriquina (Liu *et al.*, J. Biological Chemistry, 268, 1993: 22802-22808. Jursky y Nelson, J. Neurochemistry, 64, 1995: 1026-1033). Otra característica distintiva del transporte de glicina mediado por GlyT2 es que no está inhibida por la sarcosina como es el caso del transporte de glicina mediado por GlyT1. Estos datos son consistentes con el punto de vista de que, al regular los niveles sinápticos de glicina, GlyT1 y GlyT2 influyen selectivamente en la actividad de los receptores de NMDA y los receptores de la glicina sensibles a la estriquina, respectivamente.

Los receptores de NMDA están críticamente implicados en la memoria y en el aprendizaje (Rison y Staunton, Neurosci. Biobehav. Rev. 19, 533-552 (1995); Danysz *et al.*, Behavioral Pharmac., 6, 455-474 (1995)); y, además, la función disminuida de la neurotransmisión mediada por receptores de NMDA parece subyacer, o contribuir, a los síntomas de la esquizofrenia (Olney y Farber, Archives General Psychiatry, 52, 998-1007 (1996). De esta manera, los agentes que inhiben GlyT1 e de este modo incrementan la activación de la glicina de los receptores de NMDA pueden usarse como nuevos agentes antipsicóticos y antidemencia, y para tratar otras enfermedades en las que están alterados

los procesos cognitivos, tales como los trastornos de de atención deficitaria y los síndromes cerebrales orgánicos. Por el contrario, la hiperactivación de los receptores de NMDA fue implicada en varios estados patológicos, en particular la muerte neuronal asociada con apoplejía y posiblemente enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia multiinfarto, la demencia por SIDA, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica u otras enfermedades en las que se produce la muerte celular neuronal, tales como la apoplejía o el trauma en la cabeza. Coyle & Puttfarcken, Science, 262, 689-695 (1993); Lipton y Rosenberg, New Engl. J. of Medicine, 330, 613-622 (1993); Choi, Neuron, 1, 623-634 (1988). De esta manera, los agentes farmacológicos que aumentan la actividad de GlyT1 darán como resultado una reducida activación de glicina de receptores de NMDA cuya actividad puede ser usada para tratar estos estados y estados patológicos relacionados. De manera similar, los fármacos que bloquean directamente el sitio de la glicina de los receptores de NMDA se pueden usar para tratar estos estados y los estados patológicos relacionados.

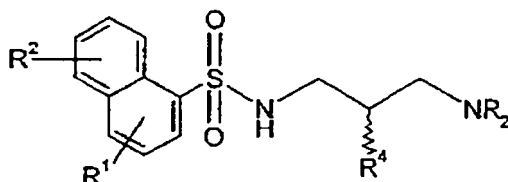
Los agentes inhibidores del transporte de la glicina son ya conocidos en la técnica, por ejemplo se describen en las Solicitudes Internacionales publicadas WO97/45423 (Trophix Pharmaceuticals, Inc.), y WO97/45115 (Trophix Pharmaceuticals Inc.). Las clases de compuestos descritos en estas solicitudes inhiben el transporte de la glicina vía los agentes transportadores GlyT1 o GlyT2.

En la Solicitud Internacional publicada WO99/34790 (Allelix Neuroscience, Inc.), se describe una clase de compuestos que también inhiben el transporte de la glicina vía los agentes transportadores GlyT1 o GlyT2, mostrando los compuestos preferidos selectividad en la inhibición del transporte de la glicina *vía* GlyT2 frente a GlyT1.

Publicaciones adicionales de la técnica anterior que describen agentes inhibidores del transporte de la glicina incluyen las Solicitudes Internacionales publicadas WO99/45011 (Janssen Pharmaceutica N.V.), WO00/07978. (Akzo Nobel N.V.) y WO01/87855 (Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd.). Las Solicitudes Internacionales publicadas WO01/32602 y WO01/81308 (ambas de NPS Allelix Corp.) describen clases de compuestos que inhiben el transporte (o la reabsorción) de la glicina *vía* el agente transportador GlyT1. La Solicitud Internacional publicada WO01/36423 (Akzo Nobel N.V.) describe una clase de compuestos que inhiben selectivamente el transporte de la glicina mediante el agente transportador GlyT1 de ser humano en comparación con el agente transportador GlyT2 de ser humano.

Sin embargo, aún permanece la necesidad de identificar más compuestos que puedan inhibir a los agentes transportadores GlyT1, incluyendo a los que inhiban selectivamente a los agentes transportadores GlyT1 respecto a los agentes transportadores GlyT2. Tales compuestos serían así adecuados para el tratamiento de ciertos trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos, incluyendo las psicosis tales como la esquizofrenia, la demencia y otras formas de cognición deteriorada tales como los trastornos de atención deficiente y los síndromes orgánicos del cerebro. Otros trastornos neuropsiquiátricos incluyen las psicosis inducidas por fármacos (fenciclidina, cetamina y otros anestésicos disociativos, anfetamina y otros psicoestimulantes y cocaína), psicosis asociada con trastornos afectivos, psicosis reactiva breve, psicosis esquizoafectiva, y psicosis NOS, trastornos de "espectro de esquizofrenia" tales como trastornos de personalidad esquizoide o esquizotípicos, o enfermedad asociada con psicosis (tales como depresión principal, trastorno maníaco-depresivo (bipolar), enfermedad de Alzheimer y síndrome de estrés postraumático), y trastornos relacionados con los receptores de NMDA tales como autismo, depresión, olvidos benignos, trastornos de aprendizaje en la infancia, lesión cerrada en la cabeza.

La Solicitud de Patente Europea publicada EP-A-0076072 (Beecham-Wuelfing GmbH), describe, entre otros, compuestos de la siguiente estructura general:



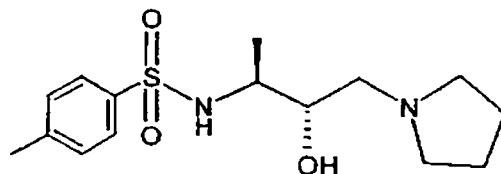
en la que:

uno de R¹ y R² es un átomo de hidrógeno y el otro se selecciona de un grupo alquilo de C₁₋₄, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C₁₋₄, un grupo alcaniloxi de C₁₋₄, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo un grupo nitro, un grupo ciano y un grupo un grupo amino opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos alquilo de C₁₋₄ o por un grupo alcanilo de C₁₋₄; R⁴ es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi de C₁₋₄; y NR₂ es un grupo 1-pirrolidilo, un grupo 1-piperidilo, un grupo morfolino o un grupo 4-metil-1-piperazilo, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos metilo;

y sus sales, su uso como agentes anti-arrítmicos, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

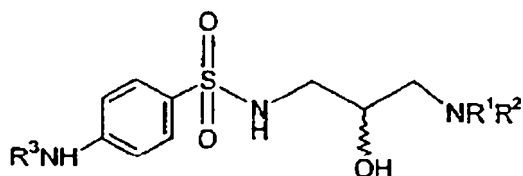
ES 2 297 030 T3

La solicitud internacional publicada WO01/14315 (The Scripps Research Institute), describe el compuesto de la siguiente estructura:

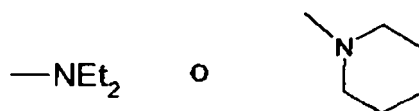


y un procedimiento para su preparación.

Drosow y Stawrowskaja (Zh. Obshch. Khim.; 9; 1939; 1642-1644), se refieren a los compuestos de la siguiente estructura:

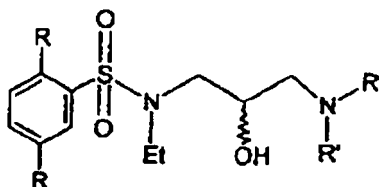


en la que NR_1R_2 es



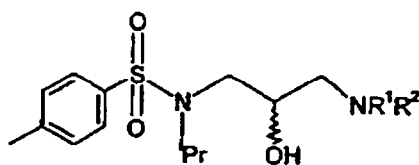
y R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo $MeC(O)-$.

La Patente Soviética N° 466218 (Kuliew *et al.*), se refiere a los compuestos de la siguiente estructura:

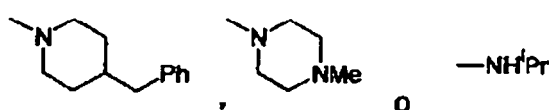


en la que R' es un grupo alquilo de C_2-C_4 y R es un grupo metilo, un átomo de Cl o un átomo de Br .

Hori y Janda (J. Organic Chem. 1998, 63(3), 889-894), describen los compuestos de la siguiente estructura:

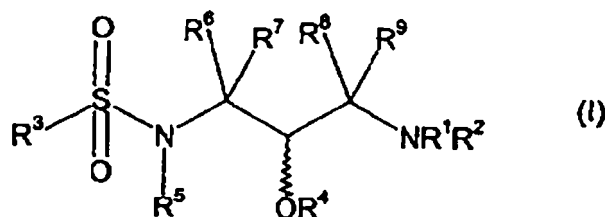


en la que NR^1R^2 es



Ahora, sorprendentemente, se ha encontrado que una clase de compuestos de sulfonamida, que incluye ciertos de los compuestos conocidos anteriormente nombrados, inhibe a los agentes transportadores GlyT1 y así con útiles en el tratamiento de ciertos trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos, incluyendo la esquizofrenia.

Así, en un aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I),



o una de sus sales, solvatos o amidas, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por GlyT1, en la que: R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno. Un grupo alquilo de C_1 - C_6 y un grupo cicloalquilo de C_3 - C_6 , con la condición de que R^1 y R^2 no representen ambos un átomo de hidrógeno, o R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos se enlacen para formar un anillo saturado de 4, 5, 6 ó 7 miembros, en la que uno o más de los átomos de carbono está opcionalmente reemplazado por un heteroátomo independientemente seleccionado de N, O y S, estando dicho anillo saturado opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de un grupo alquilo de C_1 - C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3 - C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3 - C_6 -alquilo de C_1 - C_4 , un grupo arilo y un grupo arilo-alquilo de C_1 - C_4 , y estando además dicho anillo saturado opcionalmente puentado por un grupo alquilenos de C_1 - C_3 , y estando además dicho anillo saturado opcionalmente fundido a un grupo alicíclico de C_5 - C_7 o a un anillo aromático o heteroaromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de un grupo alquilo de C_1 - C_6 y un grupo cicloalquilo de C_3 - C_6 ;

R^3 es



en donde:

Y es un grupo alquilenos de C_1 - C_2 , un grupo alquilenos de C_2 o un grupo alquilenos de C_2 , y

n es 0 ó 1, y

Z es un sistema de anillos aromáticos monocíclico de 5 a 8 miembros o bicíclico de 6 a 10 miembros en el que uno o más de los átomos de carbono está opcionalmente reemplazado por un heteroátomo independientemente seleccionado de N, O y S, y dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de -hal, $-R^{10}$, $-CF_3$, alquilo de C_1 - C_6 -sulfonilo, $-OR^{11}$, $-COOR^{12}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{17}C(O)R^{18}$, $-C(O)R^{19}$, $-C(NR^{20})NR^{21}R^{22}$, $-C(NOR^{23})R^{28}$,

en donde

hal es un átomo de F, Cl, Br o I,

R^{10} es un grupo alquilo de C_1 - C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3 - C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3 - C_6 -alquilo de C_1 - C_4 , un grupo arilo, un grupo arilo o un grupo arilo-alquilo de C_1 - C_4 , opcionalmente sustituidos por uno o más grupos independientemente seleccionados de hal, alquilo de C_1 - C_6 , $-OR^{11}$, $-COOR^{12}$, $-CN$, $-NO_2$ y $-NR^{13}R^{14}$,

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{18} , R^{17} , R^{18} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{28} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_1 - C_6 ;

R^4 y R^{19} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3 - C_6 , un grupo arilo o un grupo arilo-alquilo de C_1 - C_4 , opcionalmente sustituidos por uno o más grupos independientemente seleccionados de hal, un grupo alquilo de C_1 - C_6 , $-OR^{24}$, $-COOR^{25}$, $-CN$, $-NO_2$ y $-NR^{26}R^{27}$;

R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_6 o un grupo arilo- C_1 -alquilo de C_4 , o R^6 y R^7 forman conjuntamente un grupo cicloalquilo de C_3 - C_6 , o R^8 y R^9 forman conjuntamente un grupo cicloalquilo de C_3 - C_6 ; en la que el grupo alquilo de C_1 - C_6 , el grupo arilo-grupo alquilo de C_1 - C_4 , el grupo cicloalquilo de C_3 - C_6 formado por R^6 y R^7 , y el grupo cicloalquilo de C_3 - C_6 formado por R^8 y R^9 , están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos independientemente seleccionados de un grupo hal, un grupo alquilo de C_1 - C_6 , un grupo $-OR^{24}$, un grupo $-COOR^{25}$, un grupo $-CN$, un grupo $-NO_2$ y un grupo $-NR^{26}R^{27}$,

en donde R^{24} , R^{25} , R^{28} y R^{27} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_1 - C_6 ; y

R⁵ se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, un grupo arilo y un grupo arilo-alquilo de C₁-C₄, opcionalmente sustituidos por uno o más grupos independientemente seleccionados de un grupo hal, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo -OR²⁴, un grupo -COOR²⁵, un grupo -CN, un grupo -NO₂ y un grupo -NR²⁶R²⁷,

en donde R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ son como se definieron antes en la presente memoria.

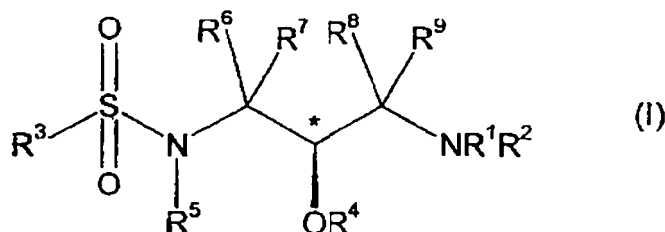
y en donde la expresión “grupo arilo” se refiere a un sistema de anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 a 7 miembros en el que el anillo heteroatómico al menos contiene un heteroátomo seleccionado de N, O y S.

Convenientemente, El anillo saturado de 4, 5, 6 ó 7 miembros formado por R¹ y R² conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos se selecciona del grupo que comprende: azetidina, azepina, pirrolidina, imidazolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina.

Convenientemente, el resto monocíclico aromático de 5 a 8 miembros de Z se selecciona del grupo que comprende: furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, oxadiazol, triazol, tiadiazol, benceno, pirano, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, triazina.

Convenientemente, el resto bicíclico aromático de 6 a 10 miembros de Z se selecciona del grupo que comprende: tienofurano, indolizina, indol, isoindol, indolina, benzofurano, benzotiofeno, indazol, benzimidazol, benzotiazol, purina, quinolizina, quinolina, isoquinolina, cinnolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, naftiridina, pteridina, cromano, cromeno, isocromano, indeno, imidazolisotiazol, benzotiadiazol, benzofurano, naftaleno, azuleno.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) que se describió anteriormente en la presente memoria tiene la siguiente configuración estereoquímica:



El experto entenderá que a la configuración estereoquímica del centro quiral marcado con a * se asignará la notación de Cahn-Ingold-Prelog de (R).

En una realización, R¹ y R² conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos se enlazan para formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, en el que el único heteroátomo es el átomo de nitrógeno al que R¹ y R² están unidos, estando dicho anillo opcionalmente sustituido como se describió antes en la presente memoria, y estando además dicho anillo opcionalmente fundido a un grupo alicíclico de C₅-C₇ o a un anillo aromático o heteroaromático de 5 ó 6 miembros como se describió antes en la presente memoria.

En otra realización, R¹ y R² conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos se enlazan para formar un anillo de 5 ó 6 miembros, en el que uno o más de los átomos de carbono está opcionalmente reemplazado por un heteroátomo independientemente seleccionado de N, O y S, estando dicho anillo opcionalmente sustituido como se describió antes en la presente memoria, y estando además dicho anillo opcionalmente fundido a un grupo alicíclico de C₅-C₇ o a un anillo aromático o heteroaromático de 5 ó 6 miembros como se describió antes en la presente memoria.

En otra realización, R¹ y R² conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos se enlazan para formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, en el que el único heteroátomo es el átomo de nitrógeno al que R¹ y R² están unidos, estando dicho anillo opcionalmente sustituido como se describió antes en la presente memoria, preferiblemente por uno o más grupos independientemente seleccionados de un grupo alquilo de C₁-C₆ y un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, más preferiblemente por uno o más grupos independientemente seleccionados de un grupo alquilo de C₁-C₄, más preferiblemente un grupo metilo, etilo o isopropilo.

En otra realización, R¹ y R² se seleccionan independientemente de un grupo alquilo de C₁-C₆, preferiblemente un grupo alquilo de C₃-C₆.

En otra realización, n es 0.

En otra realización, Z es un sistema de anillos monocíclicos de 5 a 8 miembros como se describió antes en la presente memoria. Preferiblemente, Z es un sistema de anillos monocíclicos de 5 ó 6 miembros como se describió antes en la presente memoria. Más preferiblemente, Z es un grupo fenilo o tienilo, opcionalmente sustituido como se describió antes en la presente memoria, preferiblemente por uno o más grupos independientemente seleccionados de

ES 2 297 030 T3

un -hal, -R¹⁰, -CF₃, -alquilo de C₁-C₆-sulfonilo, -OR¹¹, -COOR¹², -CN, -NO₂, -NR¹³R¹⁴ como se definió antes en la presente memoria, más preferiblemente por uno o más grupos independientemente seleccionados de -hal, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, CF₃, -CN y cicloalquilo de C₃-C₆.

5 En otra realización, Z es un sistema de anillos bicíclicos de 6 a 10 miembros como se describió antes en la presente memoria. Preferiblemente, Z es un naftilo, naftiridina, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, cromanilo, cromenilo, imidazolisotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, opcionalmente sustituidos como se describió antes en la presente memoria. Más preferiblemente, Z es un grupo naftilo o quinolilo (preferiblemente un grupo 5-quinolilo), opcionalmente sustituido como se describió antes en la presente memoria, preferiblemente por uno o más grupos independien-

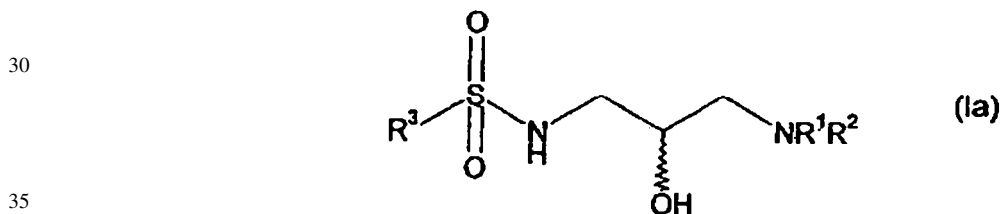
10 temente seleccionados de un grupo hal, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo CF₃, un grupo -CN y un grupo cicloalquilo de C₃-C₆. Más preferiblemente, Z es un grupo 1-naftilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de un grupo -hal, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo CF₃, un grupo -CN y un grupo cicloalquilo de C₃-C₆.

15 En otra realización, R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆, preferiblemente un átomo de hidrógeno.

En otra realización, R⁵ se selecciona de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo arilo y un grupo bencilo, opcionalmente sustituidos por uno o más grupos independientemente seleccionados de un grupo hal, un grupo alquilo de C₁-C₆ y un grupo OR²⁴. Preferiblemente, R⁵ es un átomo de hidrógeno.

20 En otra realización, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C₁-C₆, preferiblemente un átomo de hidrógeno.

25 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (Ia) para fabricación de un medicamento para tratar trastornos mediados por GlyT1, teniendo dicho compuesto la fórmula (Ia):



o una de sus sales o solvatos, amidas o ésteres, en la que:

40 R¹ y R² se seleccionan independientemente de un grupo alquilo de C₃-C₆, o

R¹ y R² conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos se enlazan para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros, en el que el único heteroátomo es el átomo de nitrógeno al que R¹ y R² están unidos, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de un grupo alquilo de C₁-C₄ y un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, y estando dicho anillo además opcionalmente fundido a un anillo alicíclico o aromático de C₆, y estando además dicho anillo opcionalmente puentado por un grupo metileno;

R³ es



en donde

55 n es 0 ó 1, y

Z es un sistema de anillos aromáticos monocíclicos de 5 ó 6 miembros o bicíclicos de 8 a 10 miembros,

60 en donde uno o más de los átomos de carbono está opcionalmente reemplazado por un heteroátomo independientemente seleccionado de N, O y S, y dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de -hal, -R¹⁰, -OR¹¹, -COOR¹², -CN, -NO₂, -NR¹³R¹⁴, -CF₃, y -alquilo de C₁-C₆-sulfonilo,

65 en donde

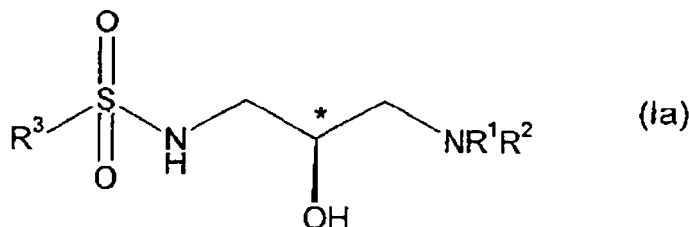
hal es un átomo de F, Cl, Br o I,

R^{10} es un grupo alquilo de C_1 - C_4 o un grupo fenilo, opcionalmente sustituidos por uno o más grupos hal, y

R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo metilo.

5 Convenientemente, cuando n es 1, el grupo alquilenilo de C_2 puede estar en la configuración *cis* o *trans*, preferiblemente en la configuración *trans*.

En otra realización, el compuesto de fórmula (Ia) como se describió antes en la presente memoria tiene la siguiente configuración estereoquímica:



El experto entenderá que a la configuración estereoquímica del centro quiral marcado con a * se asignará la notación de Cahn-Ingold-Prelog de (R).

En otra realización, R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos se enlazan para formar un anillo de pirrolidinilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de un grupo alquilo de C_1 - C_4 , preferiblemente un grupo metilo, etilo o isopropilo. Preferiblemente, el anillo de pirrolidinilo formado por R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos está sustituido por uno o más grupos alquilo de C_1 - C_4 , preferiblemente los grupos metilo, etilo o isopropilo, preferiblemente en las posiciones 2 y/o 5, más preferiblemente en la posición 2. Más preferiblemente, el anillo de pirrolidinilo formado por R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos está sustituido por un grupo isopropilo, preferiblemente en la posición 2.

En otra realización, R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos se enlazan para formar un anillo de piperidinilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de un grupo alquilo de C_1 - C_4 , preferiblemente un grupo metilo o etilo. Preferiblemente, el anillo de piperidinilo formado por R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos está sustituido por uno o más grupos metilo o etilo, preferiblemente en las posiciones 2 y 6. Más preferiblemente, el anillo de piperidinilo formado por R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos está sustituido por un grupo metilo, preferiblemente en la posición 2, o por dos grupos metilo, preferiblemente en las posiciones 2 y 6.

En otra realización, n es 0.

En otra realización, Z se selecciona de un grupo 2- ó 3-tiofeno, un grupo fenilo, un grupo 1- ó 2-naftilo, opcionalmente sustituidos por uno o más grupos independientemente seleccionados de -hal, $-R^{10}$, $-OR^{11}$, $-COOR^{12}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{13}R^{14}$, en donde hal, R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son como se definieron antes en la presente memoria.

Preferiblemente, Z es un grupo 1-naftilo o un grupo 5-quinolinilo, opcionalmente sustituidos por uno o más grupos independientemente seleccionados de -hal, $-R^{10}$, $-OR^{11}$, $-COOR^{12}$, $-CF_3$, -grupo alquilo de C_1 - C_6 -sulfonilo, $-CN$, $-NO_2$, y $-NR^{13}R^{14}$, en donde hal, R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son como se definieron antes en la presente memoria.

Preferiblemente, R^3 es un grupo 1-naftilo o un grupo 5-quinolinilo.

Ejemplos de compuestos preferidos de la invención incluyen

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-piperidin-1-ilpropil]amida

Ácido naftaleno-1-sulfónico {(2R)-hidroxi-3-[(2R,S)-metilpiperidin-1-il]propil}amida

Ácido naftaleno-1-sulfónico {3-[(2R,6S)-dimetilpiperidin-1-il]-(2R)-hidroxipropil}amida

Ácido naftaleno-1-sulfónico {3-[(2S)-etilpiperidin-1-il]-(2R)-hidroxipropil}amida

Ácido naftaleno-1-sulfónico {3-[(2R)-etilpiperidin-1-il]-(2R)-hidroxipropil}amida

Ácido naftaleno-1-sulfónico ((R)-2-hidroxi-3-pirrolidin-1-ilpropil)amida trifluoroacetato

ES 2 297 030 T3

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(2-metilpirrolidin-1-il)propil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida trifluoroacetato

5 Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(2-isopropilpirrolidin-1-il)propil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida trifluoroacetato

10 Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2-ciclohexilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(2-isobutilpirrolidin-1-il)propil]amida

15 Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2-etilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2-*terc*-butilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida trifluoroacetato

20 Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2-ciclopropilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(3-metilpiperidin-1-il)propil]amida trifluoroacetato

25 Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(5-etil-2-metilpiperidin-1-il)propil]amida

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(2-isopropilpiperidin-1-il)propil]amida trifluoroacetato

30 Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-(sec-butilpropilamino)hidroxipropil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-(terc-butilpropilamino)hidroxipropil]amida trifluoroacetato

35 Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-2-hidroxipropil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(octahidroisoquinolin-2-il)propil]amida trifluoroacetato

40 Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(octahidroquinolin-2-il)propil]amida

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-((1S,5R)-1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-il)propil]amida trifluoroacetato

45 Ácido naftaleno-1-sulfónico [(S)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(S)-2-hidroxi-3-(2-metilpirrolidin-1-il)propil]amida trifluoroacetato

50 Ácido naftaleno-1-sulfónico [(S)-2-hidroxi-3-(3-metilpiperidin-1-il)propil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida

55 Ácido 5-dimetilaminonaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida

Ácido naftaleno-2-sulfónico [(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida

60 2,5-Dicloro-N-[(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida

N-[(R)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-2-nitrobencenosulfonamida

3,5-Dicloro-N-[(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-2-hidroxibencenosulfonamida

65 N-[(R)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-2,4,6-triisopropil-bencenosulfonamida

N-[(R)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-4-nitrobencenosulfonamida

ES 2 297 030 T3

N-[(*R*)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]-4-metoxibencenosulfonamida

Ácido (*E*)-2-feniletenosulfónico [(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

5 Ácido 2-[(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]sulfamoil]benzoico metil éster

N-[(*R*)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]bis-trifluorometil-bencenosulfonamida

10 3,4-Dicloro-*N*-[(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]bencenosulfonamida

N-[(*R*)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]-4-propilbencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida

15 *N*-[(*R*)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]-3-fluorobencenosulfonamida

4-Cloro-*N*-[(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]-3-fluoro-bencenosulfonamida

20 2-Cloro-*N*-[(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]bencenosulfonamida

Ácido 2,5-diclorotiofeno-3-sulfónico [(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

N-[(*R*)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]-C-trifluorometil-bencenosulfonamida

25 *N*-[(*R*)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]-3-metilbencenosulfonamida

2,3-Dicloro-*N*-[(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]bencenosulfonamida

30 Ácido 3-bromo-5-clorotiofeno-2-sulfónico [(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

2-Ciano-*N*-[(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]bencenosulfonamida

N-[(*R*)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida

35 5-Bromo-2-cloro-*N*-[(*R*)-3-(2,4-dimetil)pirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]bencenosulfonamida

Ácido 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfónico [(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

40 Ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico [(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

Ácido benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfónico [(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

45 Ácido bifenil-4-sulfónico [(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

N-[(*R*)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]-4-metil-3-nitrobencenosulfonamida

50 Ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfónico [(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

4-Butil-*N*-[(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]bencenosulfonamida

55 Ácido 5-clorobenzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfónico [(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

4-Butil-*N*-[(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]bencenosulfonamida

Ácido 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico [(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

60 *N*-[(*R*)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]-3-metoxibencenosulfonamida

Ácido 5-yodonaftaleno-1-sulfónico [(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

65 2-Bromo-*N*-[(*R*)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]bencenosulfonamida

N-[(*R*)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxiopropil]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida

ES 2 297 030 T3

- Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida
N-[(R)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-2,4,6-trimetil-bencenosulfonamida
 5 *N*-[(R)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]trifluorometil-bencenosulfonamida
- Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2,6-dietilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida
 10 2,3-Dicloro-*N*-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida
 2,3,4-Tricloro-*N*-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]-bencenosulfonamida
- Ácido 2,5-diclorotiofeno-3-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida
 15 Ácido 4,5-dibromotiofeno-2-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida
- Ácido 4-bromo-2,5-diclorotiofeno-3-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida
 20 Ácido 5-cloronaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida
 Ácido 5-cloronaftaleno-2-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida
- Ácido naftaleno-2-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida
 25 *N*-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-Dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida
- Ácido 4'-cloro-bifenil-4-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida
 30 Ácido bifenil-4-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida
N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-Dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]-4-fenoxi-bencenosulfonamida
- 35 3,4-Dicloro-*N*-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]-bencenosulfonamida
- Ácido quinolina-5-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida
 40 Ácido quinolina-8-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida
- Ácido 5-yodonaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida
 45 Ácido 5-acetilnaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida
- Ácido isoquinolina-5-sulfónico [(R)-3-((S)-2-etilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]-amida
 50 Ácido quinolina-8-sulfónico [(R)-3-((S)-2-etilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida
- Ácido 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfónico [(R)-3-((S)-2-etilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida
 55 *N*-[(R)-3-((S)-2-Etilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]-1-fenilmetanosulfonamida
- 2,3-Dicloro-*N*-[(R)-3-((S)-2-etilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida
- Ácido tiofeno-2-sulfónico [(R)-3-((S)-2-etilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida
 60 Ácido 2,5-diclorotiofeno-3-sulfónico [(R)-3-((S)-2-etilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida
- Ácido 5-metoxinaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida
 65 Ácido 5-cianonaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida
- Ácido 4-cianonaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida

ES 2 297 030 T3

Ácido 4-bromonaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida

Ácido 4-fluoronaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida

N-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-Dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]-2,3-dimetil-bencenosulfonamida

N-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-Dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]-3,4-dimetil-bencenosulfonamida

N-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-Dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]-2,3-dimetoxi-bencenosulfonamida

Ácido 7-trifluorometilquinolina-5-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida

Ácido 7-fluoro-2-metilquinolina-5-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amina

y sus sales, solvatos, ésteres o amidas.

Cuando se usa en la presente memoria, la expresión “trastornos mediados por GlyT1” se refiere a trastornos que pueden tratarse mediante la administración de un medicamento que altera la actividad del agente transportador GlyT1. Como se describió con anterioridad en la presente, la acción de los transportadores GlyT1 afecta la concentración local de glicina alrededor de los receptores de NMDA. Como se necesita cierta cantidad de glicina para el eficaz funcionamiento de los receptores de NMDA, cualquier cambio de la concentración local puede afectar la neurotransmisión mediada por NMDA. Tal como se describió en la presente memoria con anterioridad, los cambios en la neurotransmisión mediada por NMDA se implicaron en determinados trastornos psiquiátricos tales como demencia, depresión y psicosis, por ejemplo esquizofrenia, y trastornos de aprendizaje y memoria, por ejemplo trastornos de déficit de atención y autismo. Así, se espera que las alteraciones en la actividad del transportador de GlyT1 influyan sobre estos trastornos.

Cuando se usa en la presente memoria, la expresión “alquilo de C₁-C₆” se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que al menos contiene 1, y como máximo 6, átomos de carbono. Ejemplos de grupos “alquilo de C₁-C₆” útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo

De manera semejante, la expresión “alquilo de C₁-C₄” se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que al menos contiene 1, y como máximo 4, átomos de carbono. Ejemplos de grupos “alquilo de C₁-C₄” útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-propil y t-butilo.

Cuando se usa en la presente memoria, la expresión “cicloalquilo de C₃-C₆” se refiere a un anillo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a seis átomos de carbono. Ejemplos de grupos “cicloalquilo de C₃-C₆” incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Cuando se usa en la presente memoria, la expresión “cicloalquilo de C₃-C₆-alquilo de C₁-C₄” se refiere a un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, como se definió antes en la presente memoria, unido a través de grupo de unión tipo alquilenos de C₁-C₄, en el que el grupo alquilenos de C₁-C₄ es como se define en la presente memoria. Ejemplos de “cicloalquilo de C₃-C₆-alquilo de C₁-C₄” incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilmetilo.

Cuando se usa en la presente memoria, el término “arilo” se refiere a un sistema de anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 a 7 miembros en el que el anillo heteroatómico al menos contiene un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Ejemplos de grupos “arilo” incluyen tiofenilo, furanilo y fenilo.

Cuando se usa en la presente memoria, la expresión “arilo-alquilo de C₁-C₄” se refiere a un grupo arilo, como se definió antes en la presente memoria, unido a través de un grupo de unión tipo grupo alquilenos de C₁-C₄, en el que el grupo alquilenos de C₁-C₄ es como se define en la presente memoria. Ejemplos de grupos “arilo-alquilo de C₁-C₄” incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenotilo, piridilmetilo y fenilpropilo.

Cuando se usa en la presente memoria, las expresiones “alquilenos de C₁-C₂”, “alquilenos de C₁-C₃” y “alquilenos de C₁-C₄” se refieren a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada, el cual al menos contiene 1, y como máximo 2, 3 ó 4, átomos de carbono respectivamente. Ejemplos de grupos “alquilenos de C₁-C₂”, “alquilenos de C₁-C₃” y “alquilenos de C₁-C₄” útiles en la presente invención incluyen metileno, etileno, n-propileno y n-butileno.

Cuando se usa en la presente memoria; la expresión “alquilenos de C₂” se refiere a un radical hidrocarburo divalente con un doble enlace, que contiene 2 átomos de carbono.

Cuando se usa en la presente memoria, la expresión “alquilenos de C₂” se refiere a un radical hidrocarburo divalente con un triple enlace, que contiene 2 átomos de carbono.

Cuando se usa en la presente memoria, la expresión “hal” es una abreviación de “un átomo de halógeno” y se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

Cuando se usa en la presente memoria, el término “opcionalmente” significa que el(los) evento(s) posteriormente descrito(s) puede(n) ocurrir o no, e incluye tanto eventos que ocurren como que no ocurren.

5 Tal como se emplea en la presente memoria, el término “sustituido” se refiere a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes nombrados, permitiéndose múltiples grados de sustitución, a menos que se indique otra cosa.

Cuando se usa en la presente memoria, el término “sal” se refiere a cualquier sal de un compuesto de acuerdo con la presente invención preparada a partir de un ácido o base inorgánica u orgánica, sales de amonio cuaternario y sales formadas internamente. Las sales fisiológicamente aceptables son particularmente adecuadas para las aplica-
 10 ciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto a los compuestos originales. Evidentemente, tales sales deben tener un anión o catión fisiológicamente aceptable. Adecuadamente, las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y con ácidos orgánicos, tales como los ácidos tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, maleico, succínico, canforsulfúrico, isotiónico, mícico, gentísico, isonico-
 15 tónico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, esteárico, sulfinílico, algínico, galacturónico y arilsulfónico, por ejemplo ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico; sales de adición de bases formadas con metales alcalinos y metales alcalinotérreos y bases orgánicas tales como N,N-dibenciletildiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), lisina y procaina; y sales internas. Las sales que tienen un anión o catión que no es fisiológicamente aceptable están dentro del alcance de la invención como intermedios útiles para la preparación de sales fisiológicamente aceptables y/o para su uso en situaciones no terapéuticas, por ejemplo, *in vitro*.

25 Cuando se usa en la presente memoria, el término “solvato” se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I) o fórmula (Ia), o una de sus sales o sus derivados fisiológicamente funcionales) y un disolvente. Estos disolventes, para los fines de la invención, no deben interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente acep-
 30 table. Los ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptable adecuados incluyen agua, etanol y ácido acético. Lo más preferiblemente, el disolvente usado es agua.

Cuando se usa en este documento, la expresión “derivado fisiológicamente funcional” se refiere a cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un éster o una amida, que,
 35 tras su administración a un mamífero, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención o un metabolito activo del mismo. Tales derivados son evidentes para los especialistas en la técnica, sin experimentación indebida, y con referencia a las enseñanzas del Burger’s Medicinal Chemistry y Drug Discovery, 5ª Edición, Vol 1: Principles and Practice, que se incorpora aquí como referencia en la medida en que enseña derivados fisiológicamente funcionales.

40 Los compuestos de las fórmulas (I) y (Ia) tienen la capacidad de cristalizar en más de una forma, una característica, que se conoce como polimorfismo, y se entiende que tales formas polimórficas (“polimorfos”) están dentro del alcance de las fórmulas (I) y (Ia). Generalmente, el polimorfismo puede ocurrir como respuesta a cambios en la temperatura o la presión o en ambas y también puede ser el resultado de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos
 45 se pueden distinguir por varias características físicas conocidas en la técnica tales como modelos de difracción de rayos X, solubilidad y punto de fusión.

Ciertos compuestos descritos en la presente memoria pueden existir en formas estereoisómeras (es decir, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos o pueden exhibir isomería *cis-trans*). Los estereoisómeros indivi-
 50 duales (enantiómeros y diastereoisómeros) y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Asimismo, se entiende que los compuestos de las fórmulas (I) y (Ia) pueden existir en formas tautómeras distintas de las que se muestran en las fórmulas, y éstas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Como se refirió anteriormente, pueden prepararse enantiómeros individuales de los compuestos de las fórmulas (I) y (Ia) y se ha dado una indicación de la estereoquímica preferida de tales enantiómeros. En una realización preferida,
 55 se desea un enantiómero ópticamente puro. La expresión “ópticamente puro enantiómero” significa que el compuesto contiene más que aproximadamente 90% en peso del isómero deseado, preferiblemente más que aproximadamente 95% en peso del isómero deseado, y más preferiblemente más que aproximadamente 99% en peso del isómero deseado, basado dicho porcentaje en peso en el peso total de o de los isómeros del compuesto.

60 Se ha de entender que las siguientes realizaciones se refieren a compuestos dentro del alcance de tanto la fórmula (I) como la fórmula (Ia) que se definieron anteriormente, a menos que se limiten específicamente por la definición de cada fórmula o se limiten específicamente de cualquier otra manera. También se entiende que las realizaciones de la presente invención descritas en la presente memoria, que incluyen los usos y las composiciones, son aplicables tanto
 65 a la fórmula (I) como a la fórmula (Ia).

La invención se refiere a un método para tratar a un mamífero, incluyendo un ser humano que padezca de o susceptible a un trastorno mediado por GlyT1, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto

que inhibe a GlyT1, de fórmula (I) o (Ia) como se definió antes en la presente memoria, o una de sus sales, solvatos o derivados fisiológicamente funcionales.

Los trastornos mediados por GlyT1 mencionados en la presente memoria incluyen trastornos neurológicos y psiquiátricos, que incluyen psicosis tales como esquizofrenia, demencia y otras formas de cognición alterada de trastornos de déficit de atención y síndromes cerebrales orgánicos. Otros trastornos neuropsiquiátricos incluyen las psicosis inducidas por fármacos (fenciclidina, cetamina y otros anestésicos disociativos, anfetamina y otros psicoestimulantes y cocaína), psicosis asociada con trastornos afectivos, psicosis reactiva breve, psicosis esquizoafectiva, y psicosis NOS, trastornos de “espectro de esquizofrenia” tales como trastornos de personalidad esquizoide o esquizotípicos, o enfermedad asociada con psicosis (tales como depresión principal, trastorno maniaco-depresivo (bipolar), enfermedad de Alzheimer y síndrome de estrés posttraumático), y trastornos relacionados con los receptores de NMDA tales como autismo, depresión, olvidos benignos, trastornos de aprendizaje en la infancia y lesión cerrada en la cabeza.

Preferiblemente, los trastornos mediados por GlyT1 a tratar mediante el uso o método como se describió antes en la presente memoria son las psicosis, que incluyen la esquizofrenia, la demencia y los trastornos de la atención deficitaria.

Cuando se usa en esta memoria, la expresión “cantidad eficaz” significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que es buscada, por ejemplo, por un investigador o médico.

Como se indicó anteriormente, ciertos compuestos de las fórmulas (I) y (Ia) son compuestos conocidos, por ejemplo dentro de las publicaciones de química orgánica de síntesis. Sin embargo, no se ha descrito previamente que varios de tales compuestos tengan utilidad en terapia médica.

Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto como se definió anteriormente en los ejemplos de compuestos preferidos de la invención y sus sales, solvatos, ésteres y amidas para usar en terapia, pero que no incluye

N-[3-(2,4-dimetil-1-pirrolidinil)-2-hidroxipropil]-1-naftalenosulfonamida,

N-[2-hidroxi-3-(2-metil-1-piperidinil)propil]-1-naftalenosulfonamida,

N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)propil]-1-naftalenosulfonamida, y

N-[2-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)propil]-1-naftalenosulfonamida,

y sus sales.

Los compuestos para usar según la invención pueden administrarse como materia prima pero los ingredientes activos se proporcionan preferiblemente en la forma de composiciones farmacéuticas.

Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo el compuesto como se definió anteriormente en ejemplos de compuestos preferidos de la invención o una de sus sales, solvatos, ésteres o amidas, pero que no incluye

N-[3-(2,4-dimetil-1-pirrolidinil)-2-hidroxipropil]-1-naftalenosulfonamida,

N-[2-hidroxi-3-(2-metil-1-piperidinil)propil]-1-naftalenosulfonamida,

N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)propil]-1-naftalenosulfonamida, y

N-[2-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)propil]-1-naftalenosulfonamida, y sus sales,

y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Estas composiciones farmacéuticas se pueden usar en el tratamiento de estados clínicos para los que se indica un agente inhibidor de GlyT1 tal como, por ejemplo, la esquizofrenia. El vehículo tiene que ser farmacéuticamente aceptable para el receptor y tiene que ser compatible con él, es decir, no tener un efecto perjudicial sobre los otros ingredientes de la composición. El vehículo puede ser un sólido o un líquido y preferiblemente se formula con al menos un compuesto de fórmula (I) o (Ia) como se describió antes en la presente memoria como una formulación de una única dosis. Si se desea, también pueden incorporarse otros ingredientes fisiológicamente activos en las composiciones farmacéuticas de la invención.

Las posibles formulaciones incluyen aquellas apropiadas para la administración oral, sublingual, bucal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular o intravenosa), rectal, tópica e intranasal y en formas apropiadas para ser administradas por inhalación o insuflación (ya sea por la boca o por la nariz). El medio más adecuado de administración

a un paciente particular dependerá de la naturaleza y de la gravedad de las enfermedades que se están tratando y de la naturaleza del compuesto activo, pero, cuando sea posible, se prefiere la administración oral.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral se pueden proporcionar como unidades discretas, tales como comprimidos, cápsulas, sellos de medicamentos o pastillas para chupar, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del compuesto activo; como polvos o gránulos; como soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; o como emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite.

Las formulaciones apropiadas para la administración sublingual o bucal incluyen tabletas que comprenden el compuesto activo y, típicamente, una base saborizada como azúcar y goma arábica o tragacanto y pastillas que comprenden el compuesto activo en una base inerte, como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral comprenden generalmente disoluciones acuosas estériles que contienen una cantidad predeterminada del compuesto activo; La disolución es preferiblemente isotónica con la sangre del receptor pretendido. Aunque, preferiblemente, tales disoluciones se administran intravenosamente, también pueden administrarse por inyección subcutánea o intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para la administración rectal se proporcionan preferiblemente como supositorios de dosis unitaria que comprenden el ingrediente activo en uno o más vehículos sólidos que forman la base del supositorio, por ejemplo, mantequilla de cacao.

Las formulaciones adecuadas para la aplicación tópica o intranasal incluyen ungüentos, cremas, lociones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles y aceites. Los vehículos adecuados para dichas formulaciones incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y sus combinaciones.

Las formulaciones de la invención se pueden preparar por cualquier método adecuado, típicamente mezclando uniforme e íntimamente el o los compuestos activos con vehículos líquidos o sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas y luego, si es necesario, conformado de la mezcla resultante en la forma deseada.

Por ejemplo, se puede preparar un comprimido comprimiendo una mezcla íntima que comprenda un polvo o gránulos del ingrediente activo y uno o más ingredientes opcionales, tales como un agente aglutinante, un agente lubricante, un agente diluyente inerte o un agente tensioactivo dispersante o moldeando una mezcla íntima del ingrediente activo pulverizado y un agente diluyente líquido inerte.

Las soluciones acuosas para la administración parenteral se preparan típicamente disolviendo el compuesto activo en suficiente cantidad de agua para dar la concentración deseada y luego volviendo estéril e isotónica la solución resultante.

Se apreciará que la referencia al tratamiento pretende incluir la profilaxis, así como el alivio de los síntomas demostrados.

Se apreciará que la dosis precisa administrada dependerá de la edad y del estado del paciente y de la frecuencia y la vía de administración y dependerá de la última discreción del médico que trata. El compuesto se puede administrar en dosis únicas o divididas y se puede administrar una o varias veces, por ejemplo 1 a 4 veces por día.

Una dosis propuesta del ingrediente activo para usar según la invención para la administración oral, sublingual, parenteral, bucal, rectal, intranasal o tópica a un ser humano (de aproximadamente 70 kg de peso corporal) para el tratamiento de trastornos neurológicos o neuropsiquiátricos mediados por un agente inhibidor de GlyT1, incluyendo la esquizofrenia, puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg del ingrediente activo por dosis unitaria que podría administrarse, por ejemplo, 1 a 4 veces por día.

Como se indicó anteriormente ciertos compuestos de las fórmulas (I) y (Ia) son compuestos conocidos. Sin embargo, la presente invención también se refiere a nuevos compuestos englobados dentro de las definiciones de las fórmulas (I) y (Ia).

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto como se definió anteriormente en ejemplos de compuestos preferidos de la invención y sus sales, solvatos, ésteres y amidas pero que no incluye

4-amino-N-(2-hidroxi-3-piperidin-1-il-propil)bencenosulfonamida,

N-[3-(2,4-dimetil-1-pirrolidinil)-2-hidroxipropil]-1-naftalenosulfonamida,

N-[2-hidroxi-3-(2-metil-1-piperidinil)propil]-1-naftalenosulfonamida,

N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)propil]-1-naftalenosulfonamida, y

N-[2-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)propil]-1-naftalenosulfonamida, y sus sales.

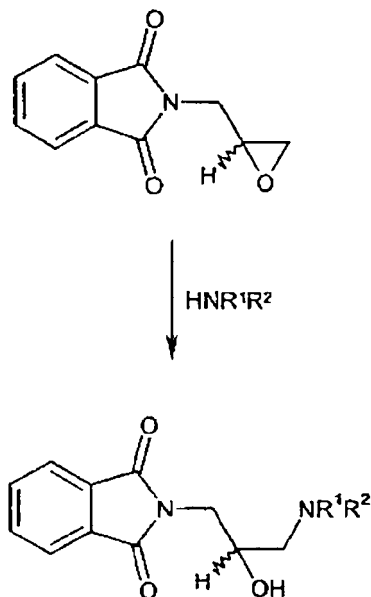
Los compuestos de esta invención pueden fabricarse mediante una diversidad de métodos, incluyendo la química convencional. Cualquier variable definida anteriormente continuará teniendo el significado indicado previamente a menos que se indique otra cosa. Los métodos sintéticos generales ilustrativos se muestran a continuación y luego los compuestos específicos de la invención se preparan en los Ejemplos de trabajo.

Los compuestos de fórmula general (I) o (Ia) pueden prepararse por métodos descritos en los documentos referidos antes en la presente memoria y por métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica como se pone de manifiesto, en parte, mediante los siguientes esquemas de síntesis. En general, los esquemas siguientes se ilustran usando compuestos de fórmula (Ia), pero se reconoce que tales esquemas son fácilmente adaptables por un experto para preparar compuestos de fórmula (I). También se reconoce que en todos los esquemas descritos más adelante se entiende bien que los grupos protectores de grupos sensibles o reactivos se emplean cuando es necesario según los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándar de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons). Estos grupos se retiran en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son evidentes para los expertos en la técnica. La selección de procedimientos, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución serán consistentes con la preparación de los compuestos de fórmula (I) o (Ia). Los expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de fórmula (I) o (Ia). Por consiguiente, la presente invención incluye los dos estereoisómeros posibles y no sólo incluye compuestos racémicos sino también enantiómeros individuales. Cuando se indica que la estereoquímica es variable en ciertas posiciones, puede obtenerse una mezcla de estereoisómeros, y esta mezcla tiene que ser separada cuando se indique. Los estereoisómeros pueden separarse por cromatografía de líquidos de alta resolución o por otros medios apropiados. Cuando se desea un compuesto como un enantiómero individual, éste puede obtenerse por síntesis estereoespecífica o por resolución del producto final o de cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un intermedio o un material de partida, puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds*, por E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

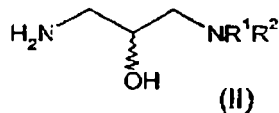
En los Esquemas 1 y 2 se muestran las rutas típicas de reacción para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se definió antes en la presente memoria, en la que R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son un átomo de hidrógeno.

(Esquema pasa a página siguiente)

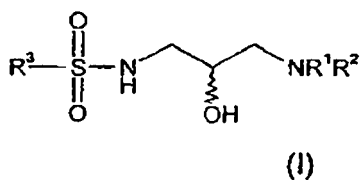
Esquema 1



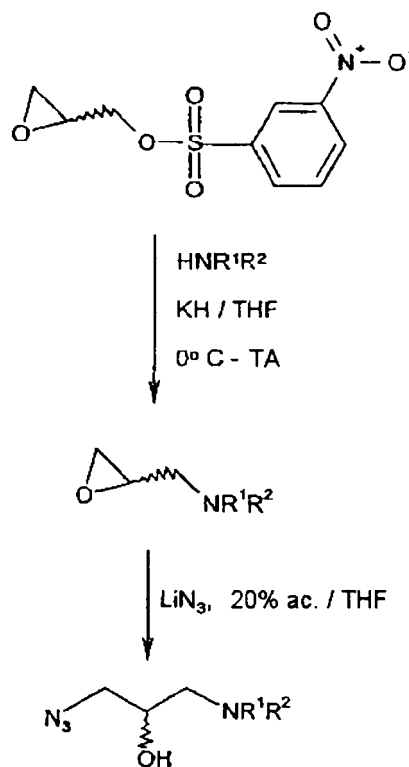
EtOH
 $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$



$\text{R}^3\text{-SO}_2\text{Cl}$
 DCM



Esquema 2



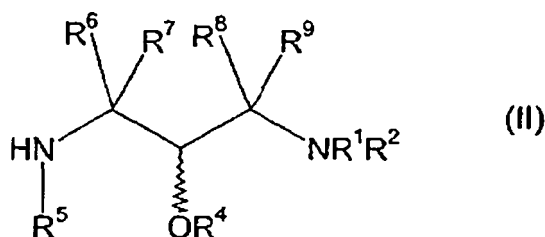
H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$
 MeOH

En el Esquema 1, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse usando una metodología similar a la descrita por Gutcait A. *et al.*, *Tetrahedron Asymmetry*, 1996, 7(6), 1641-1648.

En el Esquema 2, la reducción de la azida puede llevarse a cabo usando todos los métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono, $\text{Pd}(\text{OH})_2$ y los conocidos en la técnica, véase por ejemplo March, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición, Wiley Interscience. La reducción de la azida se lleva preferiblemente a cabo por hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Como se indicó anteriormente, los Esquemas 1 y 2 pueden adaptarse para preparar compuestos en los que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son diferentes de un átomo de hidrógeno.

Así, en otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) como se definió antes en la presente memoria haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definieron antes en la presente memoria, con un compuesto de fórmula (III)



en la que R^3 es como se definió antes en la presente memoria y L es un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, un átomo de halógeno, preferiblemente cloro.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Como se usan en este documento, los símbolos y convenciones usadas en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son coherentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin más purificación. Específicamente, en los ejemplos, y a lo largo de toda la memoria descriptiva, se pueden usar las siguientes abreviaturas:

g (gramos)	mg (miligramos)
L (litros)	mL (mililitros)
μ L (microlitros)	psi (libras por pulgada al cuadrado)
M (molar)	mM (milimolar)
i. v. (intravenoso)	Hz (Hercios)
MHz (Megahertzios)	mol (moles)
mmol (milimoles)	RT (temperatura ambiente)
min (minutos)	h (horas)
m.p. (punto de fusión)	TLC (cromatografía en capa fina)
T_r (tiempo de retención)	RP (fase inversa)
MeOH (metanol)	I-PrOH (isopropanol)
TEA (triethylamina)	TFA (ácido trifluoroacético)
TFAA (anhídrido trifluoroacético)	THF (tetrahidrofurano)
DMSO (dimetilsulfóxido)	EtOAc (acetato de etilo)
DME (1,2-dimetoxietano)	DCM (diclorometano)
DCE (dicloroetano)	DMF (<i>N,N</i> -dimetilformamida)
DMPU (<i>N,N'</i> -dimetilpropilenurea)	CDI (1,1-carbonildiimidazol)

ES 2 297 030 T3

	IBCF (cloroformiato de isobutilo)	HOAc (ácido acético)
	HOSu (<i>N</i> -hidroxisuccinimida)	HOBT (1-hidroxibenzotriazol)
5	mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico)	EDC (hidrocloruro de etilcarbodiimida)
	BOC (<i>tert</i> -Butiloxicarbonilo)	Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo)
	DCC (diciclohexilcarbodiimida)	CBZ (benciloxicarbonilo)
10	Ac (acetilo)	atm (atmósfera)
	TMSE (2-(trimetilsilil)etilo)	TMS (trimetilsililo)
15	TIPS (triisopropilsililo)	TBS (t-butildimetilsililo)
	Me (metilo)	
	HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución)	
20	Et (etilo)	tBu (<i>tert</i> -butilo)

25 Todas las referencias a éter son a éter dietílico, salmuera se refiere a una disolución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevan a cabo en una atmósfera inerte a temperatura ambiente a menos que se indique otra cosa.

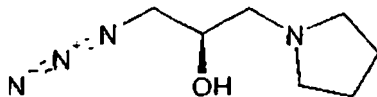
30 Los espectros de H RMN se registraron con un equipo Bruker B-ACS 60 400 MHz, Bruker DPX 400 o Bruker DPX 250. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hercios (Hz). Los patrones de distribución describen las multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), dd (doblete doble), dt (triplete doble), m (multiplete), a (ancho).

35 Los espectros de masas de baja resolución (MS) se registraron en un espectrómetro de la serie HP1100; Los espectros de MS y los análisis de cromatografía de líquidos-MS se registraron en un espectrómetro Micromass MS2 Platform LC. Todos los espectros de masas se realizaron con métodos de ionización por electrospray (ESI), ionización química (CI), impacto electrónico (EI) o bombardeo rápido de átomos (FAB). Todas las reacciones se monitorizaron por cromatografía en capa fina sobre placas de gel de sílice de 0,25 mm de E. Merck (60F-254), se visualizaron con luz UV, una disolución etanólica al 5% de ácido fosfomolibdico o p-anisaldehído. La cromatografía 40 en columna de resolución rápida se realizó en gel de sílice (malla 230-400, Merck).

Las siguientes Descripciones ponen de manifiesto la síntesis de compuestos intermedios particularmente útiles en la síntesis de compuestos de las fórmulas (I) y (1a).

45 Descripción 1

Descripción general ejemplificada para (R)-1-azido-3-pirrolidin-1-ilpropan-2-ol (D1)

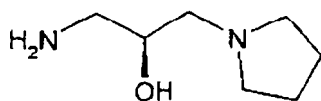


55 El compuesto del título se preparó usando el método de Dhanoa *et al*, Tet. Lett., 33 (13) p.1725-8, (1992). La pirrolidina (0,41 mL; 5 mmol) se añadió a una suspensión de hidruro de potasio (35% en un aceite mineral) (630 mg; 5,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF) (20 mL) en atmósfera de argón. Después de agitar durante 2 h, se añadió una disolución de nosilato de (S)-(+)-glicidilo (1,19 g; 4,6 mmol) en THF anhidro (5 mL) en 2 minutos. La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, a continuación se filtró a través de kieselguhr y se lavó con THF. 60 Finalmente, la mezcla se concentró a presión reducida hasta aproximadamente un cuarto del volumen original (n.b. uso de baño de agua fría - producto volátil). La disolución de THF resultante del epóxido bruto se trató con azida de litio (disolución al 20% en agua) (5 eq; 6,2 mL) y a continuación se calentó a 70° durante toda la noche. La disolución enfriada se evaporó a presión reducida y el residuo se trató con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo en acetato de etilo (x 2). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón claro. Se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con metanol/diclorometano (2,5%, 4%) para dar hidroxí 65 azida pura como un aceite naranja pálido (168 mg, 21% en las dos etapas). MH⁺ 171.

ES 2 297 030 T3

Descripción 2

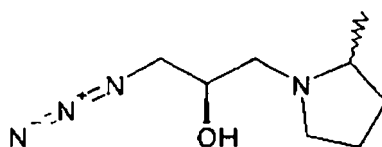
Descripción general ejemplificada para (S)-1-amino-3-pirrolidin-1-ilpropan-2-ol (D2)



Una disolución de (R)-1-azido-3-pirrolidin-1-ilpropan-2-ol (D1) (168 mg; 0,988 mmol) en metanol (10 mL) se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente sobre un catalizador de Pearlmans (130 mg) durante toda la noche. El catalizador se separó por filtración a través de kieselguhr, y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar el compuesto del título como un aceite transparente incoloro (130 mg; 91%).

Descripción 3

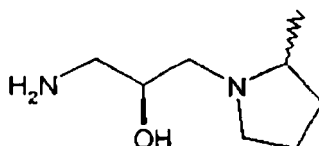
(R)-1-Azido-3-(2-metilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D3)



El compuesto del título se preparó a partir de 2-metilpirrolidina (430 mg; 5,06 mmol) usando el método delineado en la Descripción 1 (119 mg; 14% en dos etapas). MH^+ 185. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,86-3,78 (m, 1H), 3,4-3,31 (m, 1H), 3,29-3,13 (m, 2H), 3,03-2,57 (m, 2H), 2,53-2,42 (m, 1H), 2,2-2,11 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 1H), 1,09 (t, 3H).

Descripción 4

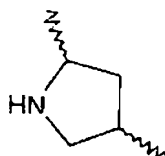
(S)-1-Amino-3-(2-metilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D4)



El compuesto del título se obtuvo a partir de (R)-1-azido-3-(2-metilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D3) (119 mg; 0,646 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (80 mg; 78%) MH^+ 159.

Descripción 5

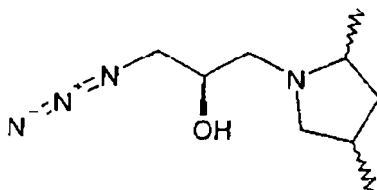
2,4-Dimetilpirrolidina (D5)



El compuesto del título se preparó por el método de DeJong y Wibaut, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas., 49 pp. 237-46 (1930). Una disolución de 2,4-dimetilpirrol (10 g; 0,105 mol) en ácido acético glacial (500 mL) se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente sobre óxido de platino (2 g). Después de 4 h, se añadieron otros 2 g de óxido de platino y la reacción se continuó durante toda la noche. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado resultante se basificó fuertemente con pelets de hidróxido de potasio (con adición de hielo y refrigeración externa de hielo seco/acetona). El producto se obtuvo por destilación en corriente de vapor de agua de la disolución básica, seguido por extracción con éter dietílico. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a presión reducida (n.b. uso de baño de agua fría - producto volátil) para dejar el producto bruto que además se purificó por destilación bulbo a bulbo como un aceite incoloro transparente. (5 g; 48%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,2-3,1 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,56-2,5 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,15 (d, 3H), 1,00 (d, 3H), 0,88-0,79 (m, 1H).

Descripción 6

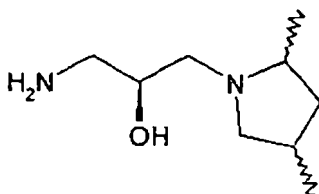
(R)-1-Azido-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D6)



El compuesto del título se preparó a partir de 2,4-dimetilpirrolidina (D5) (193 mg; 1,94 mmol) usando el método delineado en la Descripción 1 (91 mg; 26% en dos etapas) MH^+ 199.

Descripción 7

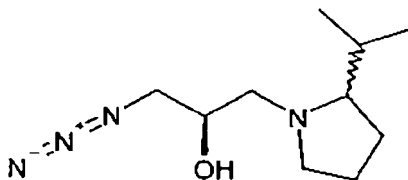
(S)-1-Amino-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D7)



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-azido-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D6) (91 mg, 0,459 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (69 mg; 87%). MH^+ 173.

Descripción 8

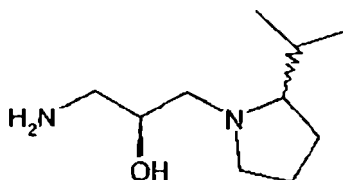
(R)-1-Azido-3-(2-isopropilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D8)



El compuesto del título se preparó a partir de 2-isopropilpirrolidina (565 mg; 5 mmol) usando el método delineado en la Descripción 1 (379 mg; 39% en dos etapas). MH^+ 213.

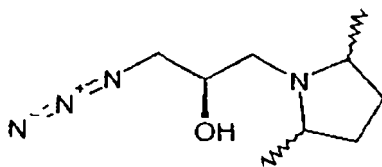
Descripción 9

(S)-1-Amino-3-(2-isopropilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D9)



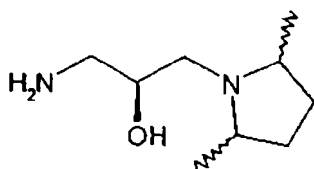
El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-azido-3-(2-isopropilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D8) (379 mg; 1,78 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (303 mg; 91%).

Descripción 10

(R)-1-Azido-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-propan-2-ol (D10)

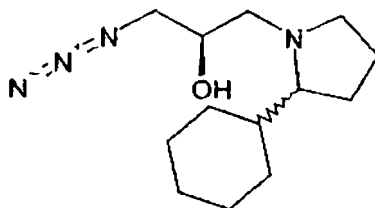
El compuesto del título se preparó a partir de 2,5-dimetilpirrolidina (495 mg; 5 mmol) usando el método delineado en la Descripción 1 (185 mg; 20% en dos etapas). MH^+ 199.

Descripción 11

(S)-1-Amino-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-propan-2-ol (D11)

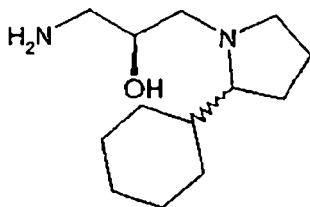
El compuesto del título se preparó a partir de *(R)*-1-azido-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-propan-2-ol (D10) (185 mg; 0,93 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (145 mg; 90%).

Descripción 12

(R)-1-Azido-3-(2-ciclohexilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D12)

El compuesto del título se preparó a partir de 2-ciclohexilpirrolidina (1,0 g; 6,54 mmol) usando el método delineado en la Descripción 1 (220 mg; 15% en dos etapas). MH^+ 253.

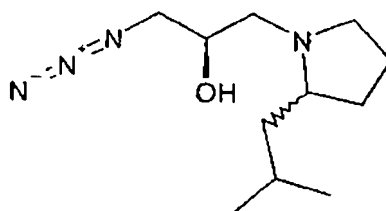
Descripción 13

(S)-1-Amino-3-(2-ciclohexilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D13)

El compuesto del título se preparó a partir de *(R)*-1-azido-3-(2-ciclohexilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D12) (220 mg; 0,873 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (177 mg; 90%). MH^+ 227.

Descripción 14

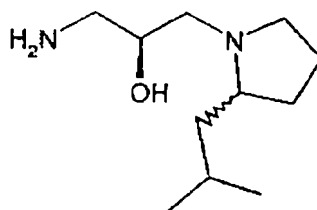
(R)-1-Azido-3-(2-isobutylpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D14)



El compuesto del título se preparó a partir de 2-isobutylpirrolidina (700 mg; 5,5 mmol) usando el método delineado en la Descripción 1 (369 mg; 33% en dos etapas). MH^+ 227.

Descripción 15

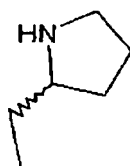
(S)-1-Amino-3-(2-isobutylpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D15)



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-azido-3-(2-isobutylpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D14) (369 mg; 1,6 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (302 mg; 92%). MH^+ 201.

Descripción 16

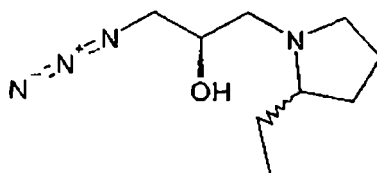
2-Etilpirrolidina (D16)



El compuesto del título se preparó a partir de 2-etilpirrol (2,0 g; 0,021 mol) usando el método delineado en la Descripción 5 (525 mg; 25%). MH^+ 100.

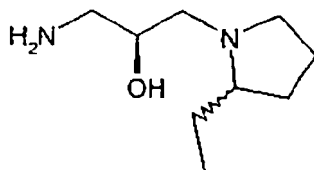
Descripción 17

(R)-1-Azido-3-(2-etilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D17)



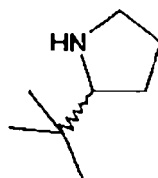
El compuesto del título se preparó a partir de 2-etilpirrolidina (D16) (525 mg; 5,3 mmol) usando el método delineado en la Descripción 1 (82 mg; 8% en dos etapas).

Descripción 18

(S)-1-Amino-3-(2-etilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D18)

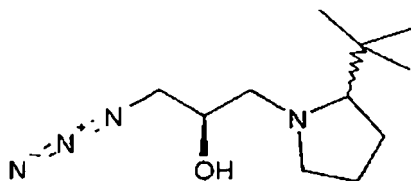
El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-azido-3-(2-etilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D17) (82 mg; 0,414 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (65 mg; 91%).

Descripción 19

Hidrocloreuro de 2-terc-butilpirrolidina (D19)

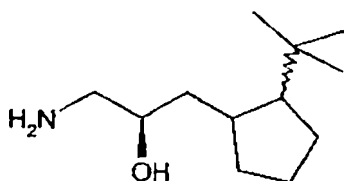
A una disolución de 5-*terc*-butil-3,4-dihidro-2*H*-pirrol (preparado a partir de 2-pirrolidona usando el método de Mundy *et al*, J. Org. Chem., 39, (13) p.1963, 1974) (200 mg; 1,6 mmol) en metanol (10 mL) se añadió porción a porción borohidruro de sodio (121 mg; 3,2 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió porción a porción HCl 1,0 M en éter (5 mL), y la mezcla se agitó durante 1 h. El precipitado blanco se separó por filtración y la fase orgánica se evaporó a presión reducida, para dar el compuesto del título como un polvo blanco (128 mg; 49%). MH^+ 128. 1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ : 3,35-3,2 (m, 3H), 2,12-1,95 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,04 (s, 9H).

Descripción 20

(R)-1-Azido-3-(2-*terc*-butilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D20)

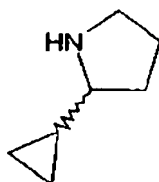
El compuesto del título se preparó a partir de hidrocloreuro de 2-*terc*-butilpirrolidina (D19) (817 mg, 5 mmol) usando el método delineado en la Descripción 1, (n.b. se usaron 2,6 equivalentes de hidruro de potasio) (282 mg; 27% en dos etapas). MH^+ 227.

Descripción 21

(S)-1-Amino-3-(2-*terc*-butilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D21)

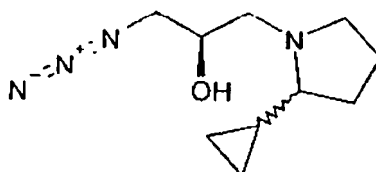
El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-azido-3-(2-*terc*-butilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D20) (282 mg; 1,25 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (112 mg; 45%). MH^+ 201.

Descripción 22

Hidrocloruro de 2-ciclopropilpirrolidina (D22)

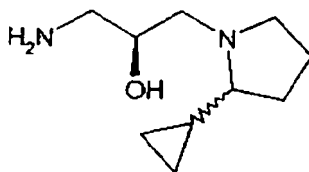
El compuesto del título se preparó a partir de 5-ciclopropil-3,4-dihidro-2*H*-pirrol (preparado a partir de 2-pirrolidona usando el método de Mundy *et al*, J. Org. Chem., 39, (13) p. 1963, 1974) (1,4 g; 12,8 mmol) usando el método delineado en la Descripción 19 (1,54 g; 81%). MH^+ 112.

Descripción 23

(R)-1-Azido-3-(2-ciclopropilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D23)

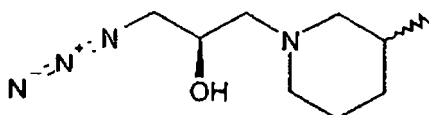
El compuesto del título se preparó a partir de hidrocloruro de 2-ciclopropilpirrolidina (D22) (1,54 g; 0,01 mol) usando el método delineado en la Descripción 1 (n.b. se usaron 2,6 equivalentes de hidruro de potasio) (420 mg; 21% en dos etapas). MH^+ 211.

Descripción 24

(S)-1-Amino-3-(2-ciclopropilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D24)

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-azido-3-(2-ciclopropilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D23) (420 mg; 20 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (336 mg; 91%). MH^+ 185.

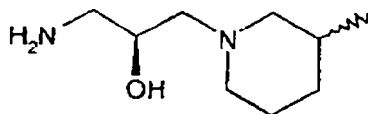
Descripción 25

(R)-1-Azido-3-(3-metilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D25)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-metilpiperidina (0,5 g; 5 mmol) usando el método delineado en la Descripción 1 (404 mg; 44% en dos etapas). MH^+ 199.

Descripción 26

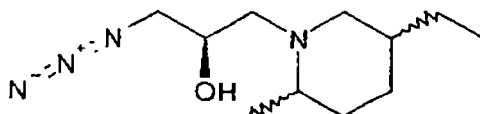
(S)-1-Amino-3-(3-metilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D26)



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-azido-3-(3-metilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D25) (404 mg; 2,04 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (310 mg; 88%). MH^+ 173.

Descripción 27

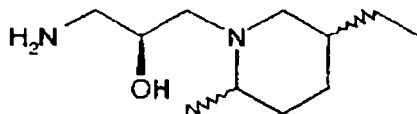
(R)-1-Azido-3-(5-etil-2-metilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D27)



El compuesto del título se preparó a partir de 5-etil-2-metilpiperidina (635 mg; 5 mmol) usando el método delineado en la Descripción 1 (244 mg; 23% en dos etapas). MH^+ 227.

Descripción 28

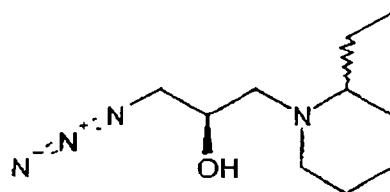
(S)-1-Amino-3-(5-etil-2-metilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D28)



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-azido-3-(5-etil-2-metilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D27) (244 mg; 0,108 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (140 mg; 65%).

Descripción 29

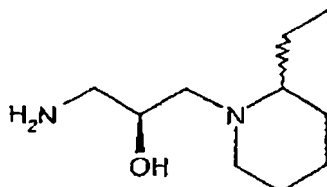
(R)-1-Azido-3-(2-etilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D29)



El compuesto del título se preparó a partir de 2-etilpiperidina (0,67 mL; 5,05 mmol) usando el método delineado en la Descripción 1 (255 mg; 26% en dos etapas). MH^+ 213.

Descripción 30

(S)-1-Amino-3-(2-etilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D30)

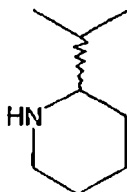


ES 2 297 030 T3

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-azido-3-(2-etilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D29) (255 mg; 1,2 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (188 mg; 84%). MH^+ 187.

5 Descripción 31

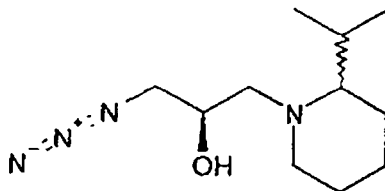
2-Isopropilpiperidina (D31)



El compuesto del título se preparó a partir de 2-isopropilpiperidina (10 g; 0,083 mol) usando el método delineado en la Descripción 5 (7,3 g; 70%). MH^+ 128.

20 Descripción 32

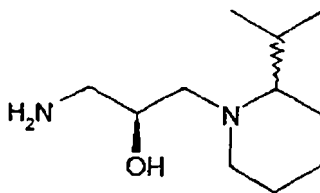
(R)-1-Azido-3-(2-isopropilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D32)



El compuesto del título se preparó a partir de 2-isopropilpiperidina (D31) (641 mg; 5,05 mmol) usando el método delineado en la Descripción 1 (80 mg; 8% en dos etapas). MH^+ 227.

35 Descripción 33

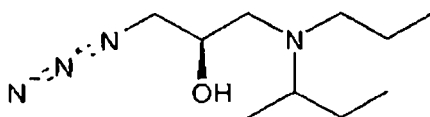
(S)-1-Amino-3-(2-isopropilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D33)



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-azido-3-(2-isopropilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D32) (80 mg; 0,353 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (50 mg; 71%).

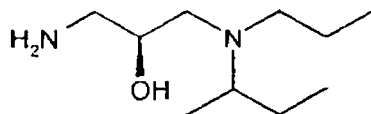
50 Descripción 34

(R)-Azido-(sec-butilpropilamino)propan-2-ol (D34)



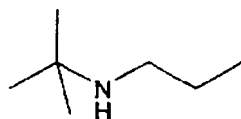
El compuesto del título se preparó a partir de N-n-propil-N-sec-butilamina (575 mg; 5 mmol) usando el método delineado en la Descripción 1 (133 mg; 14% en dos etapas). MH^+ 215.

Descripción 35

(S)-Amino-(*sec*-butilpropilamino)propan-2-ol (D35)

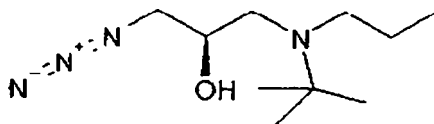
El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-azido-(*sec*-butilpropilamino)propan-2-ol (D34) (133 mg; 0,62 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (79 mg; 68%). MH^+ 189.

Descripción 36

tert-Butilpropilamina (D36)

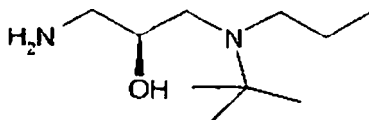
Una disolución de *tert*-butilamina (12,28 g; 0,168 mol) y bromuro de *n*-propilo (10,34 g; 0,084 mol) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) se calentó a reflujo suave durante toda la noche. Tras enfriar, el producto bruto se cristalizó como la sal de hidrobromuro, y se trituró con éter dietílico y se filtró, para dar un sólido cristalino blanco. (11,45 g; 70%). La sal se separó de la base por disolución en una disolución acuosa al 15% de hidróxido de sodio, y separación de la capa superior aceitosa. La destilación bulbo a bulbo dio el producto puro como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, *d*₄-MeOH) δ : 2,49 (t, 2H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,1 (s, 9H), 0,95 (t, 3H).

Descripción 37

(R)-Azido-(*tert*-butilpropilamino)propan-2-ol (D37)

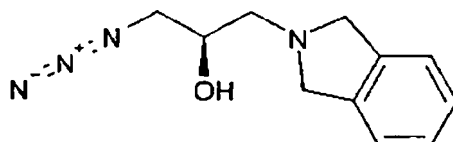
El compuesto del título se preparó a partir de *tert*-butilpropilamina (D36) (632 mg; 5,5 mmol) usando el método delineado en la Descripción 1 (40 mg; 4% en dos etapas).

Descripción 38

(S)-Amino-(*tert*-butilpropilamino)propan-2-ol (D38)

El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-azido-(*tert*-butilpropilamino)propan-2-ol (D37) (40 mg; 0,187 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (32 mg; 91%). MH^+ 189.

Descripción 39

(R)-1-Azido-3-(1,3-dihidroisoindol-2-il)propan-2-ol (D39)

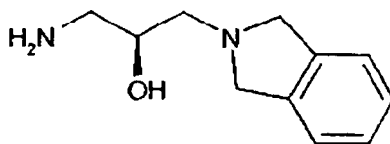
ES 2 297 030 T3

El compuesto del título se preparó a partir de 2,3-dihidro-1*H*-isoindol (595 mg; 5 mmol) usando el método delineado en la Descripción 1 (484 mg; 48% en dos etapas). MH^+ 219.

5 Descripción 40

(S)-1-Amino-3-(1,3-dihidroisoindol-2-il)propan-2-ol (D40)

10



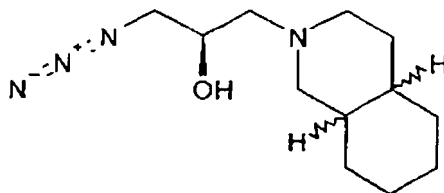
15

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-azido-3-(1,3-dihidroisoindol-2-il)propan-2-ol (D39) (484 mg; 2,2 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (396 mg; 93%). MH^+ 193.

20 Descripción 41

(R)-1-Azido-3-(octahidroisoquinolin-1-il)propan-2-ol (D41)

25



30

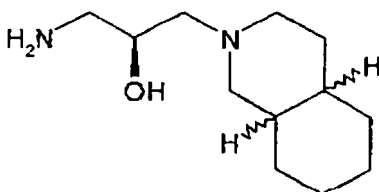
El compuesto del título se preparó a partir de decahidroisoquinolina (695 mg; 5 mmol) usando el método delineado en la Descripción 1 (336 mg; 31% en dos etapas). MH^+ 239.

35

Descripción 42

(S)-1-Amino-3-(octahidroisoquinolin-1-il)propan-2-ol (D42)

40



45

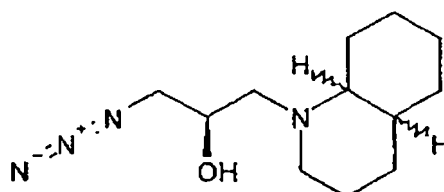
El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-azido-3-(octahidroisoquinolin-1-il)propan-2-ol (D41) (336 mg; 1,41 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (267 mg; 89%). MH^+ 213.

50

Descripción 43

(R)-1-Azido-3-(octahidroquinolin-1-il)propan-2-ol (D43)

55



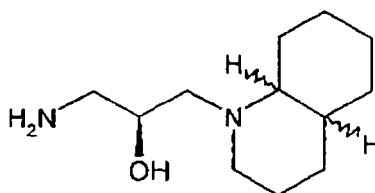
60

65 El compuesto del título se preparó a partir de decahidroquinolina (910 mg; 6,54 mmol) usando el método delineado en la Descripción 1 (346 mg; 25% en dos etapas). MH^+ 239.

ES 2 297 030 T3

Descripción 44

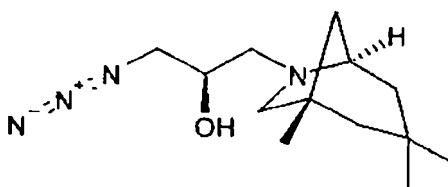
(S)-1-Amino-3-(octahidroquinolin-1-il)propan-2-ol (D44)



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-azido-3-(octahidroquinolin-1-il)propan-2-ol (D43) (346 mg; 1,45 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (288 mg; 93%). MH^+ 213.

Descripción 45

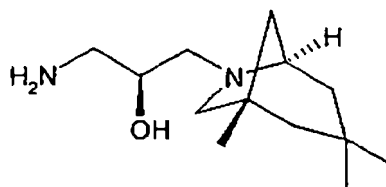
(R)-1-Azido-3-((1*S*,5*R*)-1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-il)propan-2-ol (D45)



El compuesto del título se preparó a partir de (1*S*,5*R*)-1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octano (0,857 mL; 5,05 mmol) usando el método delineado en la Descripción 1 (213 mg; 18% en dos etapas). MH^+ 253.

Descripción 46

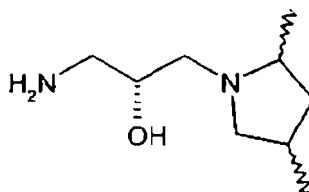
(S)-1-Amino-3-((1*S*,5*R*)-1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-il)propan-2-ol (D46)



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-azido-3-((1*S*,5*R*)-1,3,3-trimetil)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-il)propan-2-ol (D45) (213 mg; 0,845 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (153 mg; 80%). MH^+ 227.

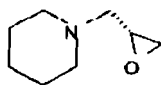
Descripción 47

(R)-1-Amino-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D47)



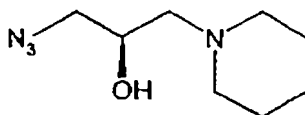
El compuesto del título se preparó a partir de 2,4-dimetilpirrolidina (193 mg; 1,94 mmol) y nosilato de (R)-(-)-glicidilo (460 mg; 1,77 mmol) usando los métodos delineados en las Descripciones 1 y 2 (71 mg; 23% en tres etapas). MH^+ 173.

Descripción 48

1-(R)-1-Oxiranilmetilpiperidina (D48)

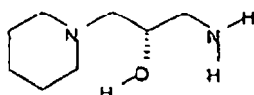
Se pesó hidruro de potasio (527 mg; 30% en un aceite) en un matraz de tres bocas secado en un horno y se añadió THF (5 mL) en una atmósfera de argón. A la suspensión agitada se añadió una disolución de piperidina (0,44 mL) en THF (5 mL). Los reactivos se agitaron conjuntamente a temperatura ambiente durante 2 h, en una atmósfera de argón. A continuación, se añadió gota a gota nosilato de S-(-)-glicidilo (904 mg) como una disolución en THF (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró en una atmósfera inerte a través de Celite™ y el licor se redujo a la mitad de volumen a vacío, m/z (API⁺) 142 [MH⁺].

Descripción 49

(R)-1-Azido-3-piperidin-1-ilpropan-2-ol (D49)

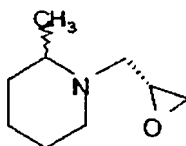
A la disolución del producto de la Descripción 48 se añadió azida de litio (5,34 mL; disolución al 20% en agua) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante toda la noche. A continuación, el THF se separó a vacío y la disolución se repartió entre EtOAc y una disolución de NaHCO₃. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron (MgSO₄), y se evaporaron. El aceite residual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% [9:1 MeOH:NH₃] en diclorometano. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (348 mg), m/z (API⁺) 185 [MH⁺].

Descripción 50

(S)-1-Amino-3-piperidin-1-ilpropan-2-ol (D50)

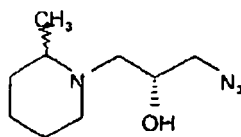
Se disolvió (R)-1-azido-3-piperidin-1-ilpropan-2-ol (340 mg) en etanol (25 mL) y se hidrogenó a 3,4 atm y temperatura ambiente en presencia de un catalizador de Pd al 10%/C (350 mg). Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (117 mg), m/z (API⁺) 159 [MH⁺].

Descripción 51

(2R,S)-Metil-1-[(R)-oxiranilmetil]piperidina (D51)

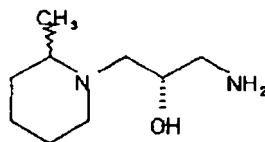
Se pesó hidruro de potasio (527 mg; 30% en un aceite) en un matraz de tres bocas secado en un horno y se agitó en THF (5 mL) en una atmósfera inerte durante la adición de una disolución de (2R,S)-metilpiperidina (0,52 mL) en THF (5 mL). La disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se añadió gota a gota nosilato de S-(-)-glicidilo (904 mg) como una disolución en THF (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró en una atmósfera inerte a través de Celite™ y la disolución orgánica se redujo a la mitad de volumen a presión reducida, m/z 156 (API⁺) [MH⁺].

Descripción 52

1-Azido-3-[(2R,S)-metilpiperidin-1-il]propan-(2R)-ol (D52)

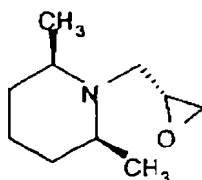
A la disolución del producto de la Descripción 51 se añadió azida de litio (5,34 mL, disolución al 20% en agua) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 16 h. A continuación, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y una disolución de NaHCO₃. La disolución orgánica se secó (MgSO₄), y se evaporó. El aceite residual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% [9:1 MeOH:NH₃] en diclorometano. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (326 mg), m/z 199 (API⁺) [MH⁺].

Descripción 53

1-Amino-3-[(2R,S)-metilpiperidin-1-il]propan-(2S)-ol (D53)

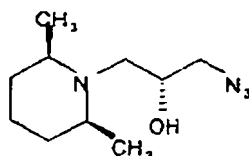
Se disolvió 1-azido-3-[(2R,S)-metilpiperidin-1-il]propan-(2R)-ol (320 mg) en EtOH (25 mL) y se hidrogenó a 3,40 atm y temperatura ambiente en presencia de un catalizador de Pd al 10%/C (350 mg). Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (215 mg), m/z 173 (API⁺) [MH⁺].

Descripción 54

(2R,6S)-Dimetil-1-[(R)-oxiranilmetil]piperidina (D54)

Se pesó hidruro de potasio (860 mg; 30% en un aceite) en un matraz de tres bocas secado en un horno y se agitó en THF (5 mL) en una atmósfera inerte durante la adición de (2R,6S)-dimetilpiperidina (0,75 mL) como una disolución en THF (5 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se añadió gota a gota nosilato de S-(-)-glicidilo (1,13 g) como disolución en THF (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró en una atmósfera inerte a través de Celite™ y la disolución orgánica se evaporó a la mitad de volumen a presión reducida, m/z 170 (API⁺) [MH⁺].

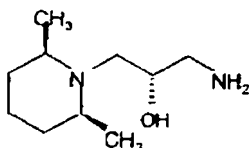
Descripción 55

(R)-1-Azido-3-[(2R,6S)dimetilpiperidin-1-il]propan-2-ol (D55)

A la disolución del producto de la Descripción 54 se añadió azida de litio (5,63 mL, disolución al 20% en agua) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante toda la noche. A continuación, el disolvente se evaporó a vacío y la disolución se repartió entre EtOAc y una disolución de NaHCO₃. La disolución orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. El aceite residual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% [9:1 MeOH:NH₃] en diclorometano. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (80 mg), m/z 213 (API⁺) [MH⁺].

Descripción 56

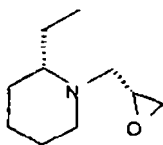
(S)-1-Amino-3-[(2R,6S)dimetilpiperidin-1-il]propan-2-ol (D56)



Se disolvió (R)-1-azido-3-[(2R,6S)-metilpiperidin-1-il]propan-2-ol (80 mg) en etanol (25 mL) y se hidrogenó a 3,40 atm y temperatura ambiente en presencia de un catalizador de Pd al 10%/C (80 mg). Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (80 mg).

Descripción 57

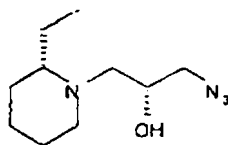
(2S)-Etil-1-[(R)-oxiranilmetil]piperidina (D57)



Se añadió gota a gota hidrocloreuro de (S)-(+)-2-etilpiperidina (1,00 g, 6,69 mmol) (preparado por el método de J. Cymerman Craig y A. R. Pinder, J. Org. Chem., 1971, 36(23), 3648) porción a porción a una suspensión agitada de hidruro de potasio (2,05 g, 30% en un aceite, 15,39 mmol) en THF seco (45 mL) en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La suspensión se agitó durante otras dos horas. A continuación se añadió gota a gota una disolución del nosilato de (S)-glicidilo (1,73 g, 6,69 mmol) en THF seco (10 mL) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche. La suspensión se filtró a través de CeliteTM y el filtrado se evaporó hasta la mitad de volumen a presión reducida para dar una disolución del compuesto del título.

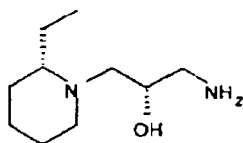
Descripción 58

1-Azido-3-[(2S)-etilpiperidin-1-il]propan-(2R)-ol (D58)



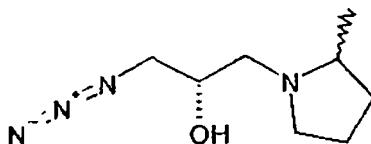
Se añadió una disolución al 20% de azida de litio en agua (8,2 mL, 33,4 mmol) a la disolución del producto de la Descripción 57 y la mezcla se agitó a 70°C durante toda la noche. La disolución enfriada se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con más disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se secó sobre MgSO₄. La separación del disolvente dio un aceite que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice. La elución con CHCl₃ seguida por MeOH al 10% en CHCl₃ dio el producto del título como un aceite amarillo (500 mg, 35%). ¹H RMN δ (CDCl₃) 0,89 (3H, t, J = 7 Hz), 1,34-1,69 (9H, m que se solapa), 2,1-2,25 (2H, m que se solapa), 2,71 (1H, dd, J = 12,4 y 10,4 Hz), 2,93 (1H, m), 3,19 (1H, dd, J = 12,8 y 5,6 Hz), 3,37 (1H, dd, J = 12,8 y 4,0 Hz), 3,85 (1H, m) ppm.

Descripción 59

1-Amino-3-[(2S)-etilpiperidin-1-il]propan-(2S)-ol (D59)

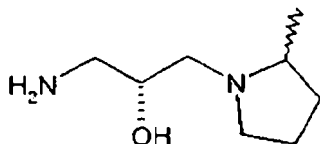
La hidrogenación de la azida de la Descripción 58 (500 mg, 2,36 mmol) sobre paladio al 10% sobre carbón (100 mg) en metanol (25 mL) a temperatura y presión ambientales durante 3 horas y la subsiguiente separación del catalizador por filtración a través de Celite dio, después de la separación del disolvente a presión reducida, la amina (2,36 mmol) bruta que se usó sin más purificación.

Descripción 60

(S)-1-Azido-3-(2-metilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D60)

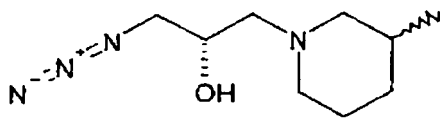
El compuesto del título se preparó a partir de 2-metilpirrolidina (155 mg; 1,82 mmol) y nosilato de (R)-(-)-glicidilo (429 mg; 1,6 mmol) usando el método delineado en la Descripción 1 (76 mg; 25% en dos etapas). MH^+ 185.

Descripción 61

(R)-1-Amino-3-(2-metilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D61)

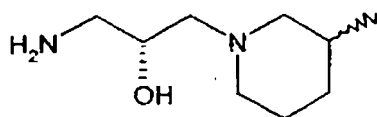
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-azido-3-(2-metilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D60) (63 mg; 0,34 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (50 mg; 92%). MH^+ 159.

Descripción 62

(S)-1-Azido-3-(3-metilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D62)

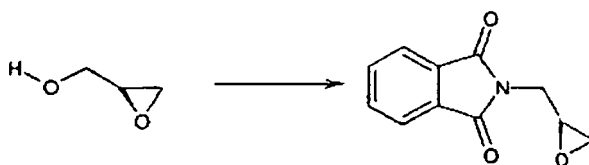
El compuesto del título se preparó a partir de 3-metilpiperidina (366 mg; 3,7 mmol) y nosilato de (R)-(-)-glicidilo (871 mg; 3,4 mmol) usando los métodos delineados en la Descripción 1 (220 mg; 33% en dos etapas).

Descripción 63

(R)-1-Amino-3-(3-metilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D63)

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-azido-3-(3-metilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D62) (160 mg; 0,81 mmol) usando el método delineado en la Descripción 2 (130 mg; 94%).

Descripción 64

2-Oxiranilmetilisoindol-1,3-diona (D64)

A una disolución agitada de ftalimida (735 mg) en THF (30 mL) se añadió trifenilfosfina (1,310 g) y (S)-glicidol (0,38 mL). Esta disolución se enfrió usando un baño de hielo externo durante la adición gota a gota de dietilazodicarboxilato (0,8 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró, y se agitó en éter dietílico durante 2 h. El precipitado blanco se filtró y el licor se evaporó. El aceite amarillo residual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:1). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (815 mg), m/z 204 $[MH^+]$.

Descripción 65

2,6-Dietilpiridina (D65)

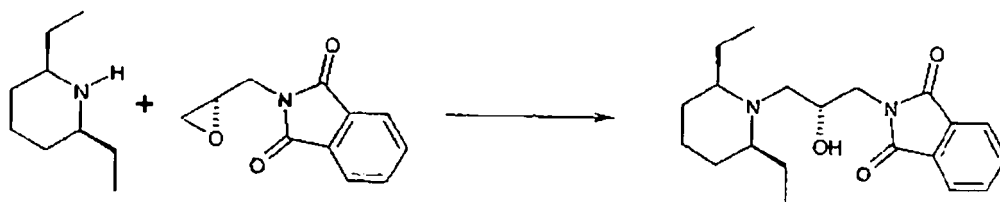
Se disolvió 2,6-diacetilpiridina (2 g) en dietilenglicol (50 mL) con hidrazina monohidrato (3,6 mL). la mezcla de reacción se calentó a 170°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente durante la adición de hidróxido de potasio (3,1 g), a continuación se calentó a 200°C durante 2 h cuando la mezcla de reacción perdió todo el color. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se vertió sobre agua. La mezcla se extrajo con éter, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar el producto deseado (1,5 g, 93%), δ_H ($CDCl_3$) 1,29 (6H, t, J 7,6 Hz), 2,76-2,82 (4H, q, J 7,6 Hz), 6,96 (2H, d, J 7,6 Hz), 7,50 (1H, t, J 7,6 Hz).

Descripción 66

2,6-Dietilpiperidina (D66)

Se hidrogenó 2,6-dietilpiridina (D65) en ácido acético con óxido de platino durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con una pequeña cantidad de AcOH y se basificó con KOH y K_2CO_3 a pH 9. La emulsión se extrajo con éter dietílico, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar el producto deseado (1 g, 70%), δ_H ($CDCl_3$) 0,91 (6H, m), 1,06 (2H, m), 1,41 (1H, m), 1,44 (4H, m), 1,68 (2H, m), 1,70 (1H, m), 2,44 (2H, m).

Descripción 67

2-[(R)-3-(2,6-Dietilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]isoindol-1,3-diona (D67)

Se calentaron conjuntamente a 70°C durante toda la noche 2,6-dietilpiperidina (D66) (1 g) y 2-oxiranilmetilisoindol-1,3-diona (D64) (1,4 g). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla bruta se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% [9:1 MeOH:NH₃] en diclorometano. El compuesto del título se obtuvo como un aceite (90 mg), *m/z* 345 [MH⁺].

Descripción 68

(S)-1-Amino-3-(2,6-dietilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D68)

Se agitó en etanol (2 mL) 2-[(R)-3-(2,6-dietilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]-isoindol-1,3-diona (D67) (90 mg) con hidrazina monohidrato (0,06 mL) durante toda la noche. El precipitado blanco se separó por filtración y el licor se concentró. La mezcla bruta (70 mg) que contenía el compuesto del título se utilizó sin purificación.

Descripción 69

2-[(R)-3-[(2R,6S)-Dimetilpiperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]isoindol-1,3-diona (D69)

Se hizo reaccionar 2,6-dimetilpiperidina con 2-oxiranilmetilisoindol-1,3-diona (D64) por el procedimiento de la Descripción 67. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro.

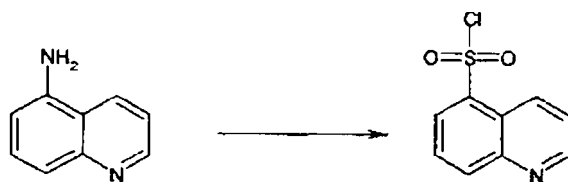
Descripción 70

(S)-1-Amino-3-[(2R,6S)-dimetilpiperidin-1-il]propan-2-ol (D70)

Se trató con hidrazina hidrato 2-[(R)-3-[(2R,6S)-dimetilpiperidin-1-il]-2-hidroxiopropil]isoindol-1,3-diona (D69) según el procedimiento de la Descripción 68 para dar el compuesto del título como un aceite incoloro, el cual fue idéntico al producto de la Descripción 56.

Descripción 71

Cloruro de quinolina-5-sulfonilo (D71)

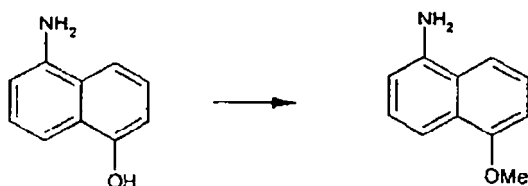


(a) Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,1 mL) a agua (12,5 mL) a 5°C. Se permitió que esta mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. A continuación, se añadió cloruro de cobre I (10 mg) y la disolución amarilla resultante se enfrió a 0°C.

(b) Se enfrió a 0°C ácido clorhídrico concentrado (6,75 mL) durante la adición porción a porción de 5-aminoquinolina (1 g). Se permitió que ésta se calentara ligeramente entre adiciones, cuando la mezcla de reacción se volvió roja/naranja. Después de terminar la adición, la mezcla de reacción se enfrió a -5°C durante la adición gota a gota de una disolución de NaNO₂ (0,5 g) en agua (2 mL). Después de terminar la adición y a -5°C, la mezcla resultante se añadió lentamente a la mezcla enfriada de cloruro de tionilo/CuCl de la parte (a). Precipitó un sólido y la mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 h. El sólido rojo ladrillo se filtró y se lavó con agua (300 mg), δ_H (CDCl₃) 7,71 (1H, m), 7,88 (1H, m), 8,44 (1H, m), 8,52 (1H, m), 9,1-9,2 (2H, m).

Descripción 72

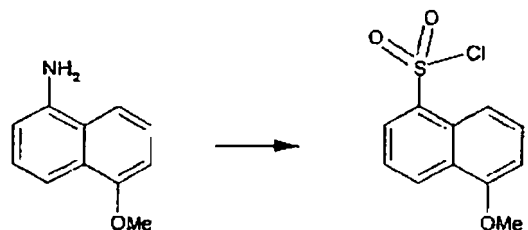
5-Metoxinaftalen-1-ilamina (D72)



Se disolvió 5-amino-1-naftol (3,0 g) en DMF seca (75 mL) y se enfrió a 5°C en una atmósfera de argón. A la disolución enfriada y agitada se añadió porción a porción hidruro de sodio (0,828 g, dispersión al 60% en un aceite) en un período de 15 minutos. A continuación, se añadió gota a gota una disolución de yoduro de metilo (1,17 mL) en DMF seca (5 mL) a la suspensión enfriada y agitada. La suspensión resultante se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la disolución de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cristalización en acetato de etilo/hexano dio el compuesto del título puro como agujas negras (1,34 g), δ_H (d₆-DMSO) 3,92 (3H, s), 5,61 (2H, s ancho), 6,69 (1H, d), 6,88 (1H, d), 7,17 (1H, t), 7,29 (1H, t), 7,37 (1H, d), 7,6 (1H, d).

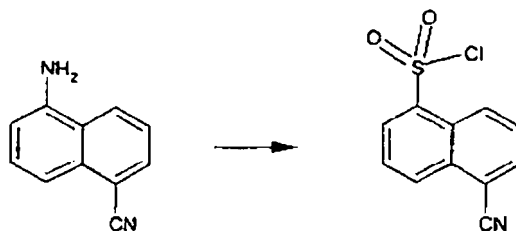
Descripción 73

Cloruro de 5-metoxinaftaleno-1-sulfonilo (D73)



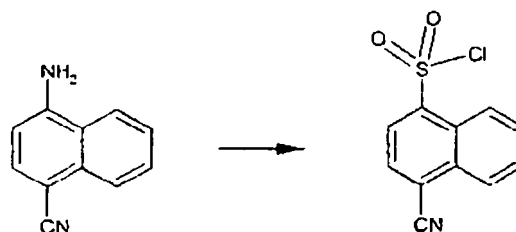
Se convirtió 5-metoxinaftalen-1-ilamina (D72) en el compuesto del título por el procedimiento de R. V. Hoffman, Organic Syntheses, 60, 121. La cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 30% de acetato de etilo en hexano dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido, δ_H (CDCl₃) 4,09 (3H, s) 7,0 (1H, d), 7,59 (1H, t), 7,72 (1H, t), 8,35 (1H, d), 8,4 (1H, d), 8,72 (1H, d).

Descripción 74

Cloruro de 5-cianonaftaleno-1-sulfonilo (D74)

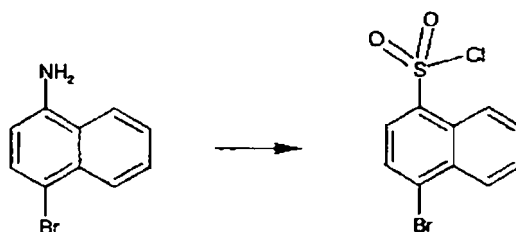
Se convirtió 5-cianonaftalen-1-ilamina en el compuesto del título por el procedimiento de R. V. Hoffman, Organic Syntheses, 60, 121. La cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 30% de acetato de etilo en hexano dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido, δ_H (d_6 -DMSO) 7,67-7,78 (2H, 2 x t), 8,10 (2H, d), 8,18 (1H, d), 9,21 (1H, d).

Descripción 75

Cloruro de 4-cianonaftaleno-1-sulfonilo (D75)

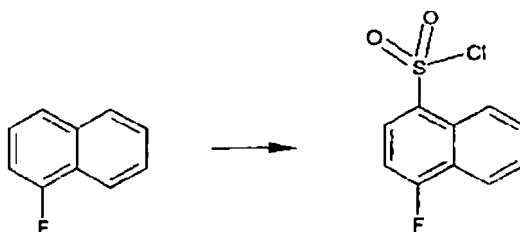
Se convirtió 4-cianonaftalen-1-ilamina en el compuesto del título por el procedimiento de R. V. Hoffman, Organic Syntheses, 60, 121. La cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de acetato de etilo en hexano dio el compuesto del título como un sólido blanco, δ_H (d_6 -DMSO) 7,70 (1H, t), 7,78 (1H, t), 8,06 (1H, d), 8,11 (2H, d), 9,0 (1H, d).

Descripción 76

Cloruro de 4-bromonaftaleno-1-sulfonilo (D76)

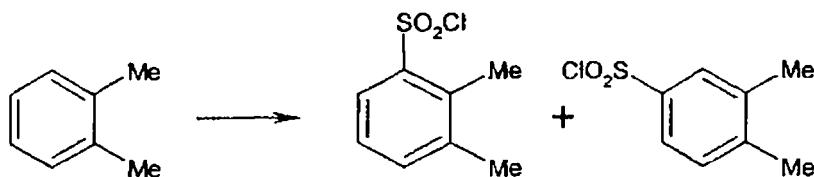
Se convirtió 4-bromonaftalen-1-ilamina en el compuesto del título por el procedimiento de R. V. Hoffman, Organic Syntheses, 60, 121. La cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 30% de acetato de etilo en hexano dio el compuesto del título como un sólido naranja pálido, δ_H (d_6 -CDCl₃) 7,80 (1H, t), 7,88 (1H, t), 7,96 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,48 (1H, d), 8,83 (1H, d).

Descripción 77

Cloruro de 4-fluoronaftaleno-1-sulfonilo (D77)

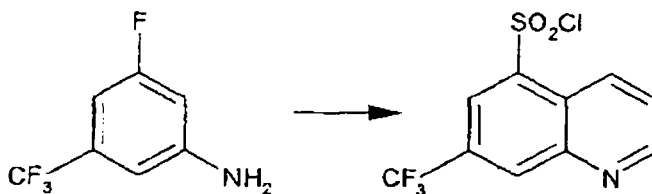
A una disolución agitada enfriada en hielo de ácido clorosulfónico (2,3 mL) se añadió 1-fluoronaftaleno (1,262 mL) gota a gota en un período de 20 min. La mezcla se agitó durante 30 min adicionales a 5°C y 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió luego en hielo y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 10% al 30% en hexano. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido (0,86 g), δ_H (d₆-CDCl₃) 7,27 (1H, dd, J 8,6, 9,1 Hz), 7,77 (1H, ddd, J 0,8, 7,2, 8,2 Hz), 7,89 (1H, ddd, J 1,3, 7,1, 8,6 Hz), 8,29 (1H, d, J 8,4 Hz), 8,39 (1H, dd, J 8,4, 5,1 Hz), 8,80, (1H, ddd, J 0,9, 0,9, 8,7 Hz).

Descripción 78

Cloruro de 2,3-dimetilbencenosulfonilo y cloruro de 3,4-dimetilbencenosulfonilo (D78a y D78b)

Se agitó a 0° ácido clorosulfónico (2,18 mL, 32,8 mmol) y se trató gota a gota con o-xileno (2,0 mL, 16,4 mmol) añadido en 20 min. Se agitó durante otros 30 min a 0° seguido por 3 horas a temperatura ambiente. Se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el producto bruto el cual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice. La elución con hexano dio cloruro de 2,3-dimetilbencenosulfonilo (D78a) puro como un sólido (220 mg) seguido por fracciones mixtas seguidas por cloruro de 3,4-dimetilbencenosulfonilo (D78b) puro como un aceite (750 mg).

Descripción 79

Cloruro de 7-trifluorometilquinolina-5-sulfonilo (D79)

Una mezcla de 3-fluoro-5-trifluorometilanilina (5,0 g, 27,9 mmol), glicerol (6,42 g, 69,8 mmol) y m-nitrobenzenosulfonato de sodio (7,54 g, 33,5 mmol) se trató con ácido sulfúrico al 70% (24 mL) y se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a continuación, se diluyó con agua (50 mL) y se basificó con una disolución de hidróxido de sodio al 50%. La filtración a través de kieselguhr dio un sólido el cual se lavó con MDC. El filtrado acuoso se extrajo dos veces con MDC y los extractos/lavados combinados se evaporaron para dar un aceite rojo (4,2 g). Esta mezcla de regioisómeros en MeOH (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la adición de metóxido de sodio (39 mmol) en MeOH (20 mL) y a continuación se calentó a reflujo durante toda la noche. El MeOH se separó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó y se evaporó para dar el producto bruto el cual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice. La elución con 25% a 50% de EtOAc/hexano dio el compuesto 5-metoxi-7-trifluorometilquinolina deseado como un sólido pálido (1,51 g, 34%) seguido por el otro regioisómero.

El metoxi compuesto (1,51 g) en ácido bromhídrico acuoso al 48% (15 mL) se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre hidróxido de sodio 2 M y MDC. La capa acuosa se neutralizó a 7 por adición de HCl 5 M y el sólido resultante (0,97 g) se recogió por filtración.

Una disolución de 5-hidroxi-7-trifluorometilquinolina (500 mg, 2,35 mmol) en DMF seca (15 mL) en atmósfera de argón se trató con hidruro de sodio al 60% en un aceite (94 mg, 2,35 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió cloruro de dimetiltiocarbamoilo (377 mg, 3,05 mmol) y después de 15 min a temperatura ambiente la mezcla se calentó a 70° en 30 min y se enfrió. Se diluyó con EtOAc y se lavó 6 veces con agua, se secó y se evaporó para dar el material bruto el cual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice. La elución con EtOAc al 20% en hexano dio O-(quinolil)dimetiltiocarbamato (650 mg, 92%).

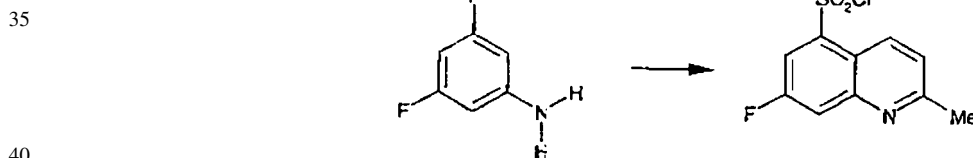
El tiocarbamato (650 mg) en acetonitrilo (15 mL) se calentó en un tubo sellado con radiación de microondas a 200°C durante 4 horas. Después de la separación del disolvente, el producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice y la elución con EtOAc al 20% en cloroformo dio el compuesto S-(quinolil)dimetiltiocarbamato como un sólido amarillo (122 mg).

Una disolución del S-(quinolil)dimetiltiocarbamato (122 mg) en ácido sulfúrico al 90% (1,1 mL) se calentó a 100°C durante 40 min y se enfrió, se mezcló con hielo seguido por una disolución saturada de NaHCO₃, y se extrajo 3 veces con MDC. Los extractos combinados se secaron y se evaporaron para dar el disulfuro bruto como una goma (74 mg, 81%).

Una suspensión del disulfuro (74 mg) en agua (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas tiempo durante el cual se borboteó cloro lentamente a través de la mezcla. Después de basificar con una disolución saturada de NaHCO₃, el material orgánico se extrajo con MDC y se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (80 mg, 84%). δ_H (CDCl₃) 7,83 (1H, dd, J = 8,8 y 4,0 Hz), 8,58 (1H, s), 8,80 (1H, s), 9,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,21 (1H, d, J = 4,0 Hz) ppm.

Descripción 80

Cloruro de 7-fluoro-2-metilquinolina-5-sulfonilo (D80)



A 3,5-difluoroanilina (4,94 g) se añadió ácido clorhídrico concentrado seguido por p-cloroanilina (9,4 g) y n-butanol (10 mL). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo. Se añadió lentamente en un período de 30 minutos una disolución de crotonaldehído (3,25 g) en n-butanol (5 mL) y se continuó el reflujo durante otros 20 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se basificó mediante la adición de una disolución de hidróxido de sodio al 50%. La mezcla se extrajo con diclorometano y cualquier material insoluble se separó por filtración. La disolución orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar un sólido negro. Este sólido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de acetato de etilo en hexano. El compuesto 5,7-difluoro-2-metilquinolina se obtuvo como un sólido verde oscuro (4,88 g), m/z 180 [MH⁺].

Se disolvió 5,7-difluoro-2-metilquinolina (1,0 g) en DMF seca (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente con tiometóxido de sodio (0,392 g). A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La disolución orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 0% a 30% en hexano. El compuesto 7-fluoro-2-metil-5-metiltioquinolina deseado (0,604 g) se obtuvo como un sólido verde pálido, m/z 208 [MH⁺].

Se disolvió 7-fluoro-2-metil-5-metiltioquinolina (0,350 g) en diclorometano (20 mL) y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (0,417 g, 70% puro) porción a porción a la disolución agitada. La mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución se lavó con una disolución saturada de carbonato de sodio, salmuera saturada, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 0% a 100% en hexano. El compuesto 7-fluoro-5-metanosulfinil-2-metilquinolina puro (0,273 g) se obtuvo como un sólido blanco, m/z 224 [MH⁺].

Se disolvió 7-fluoro-5-metanosulfinil-2-metilquinolina (0,500 g) en acetonitrilo (15 mL) y se enfrió a 5°C con agitación, en una atmósfera de argón. Se añadió 2,6-lutidina (0,860 mL), seguido por anhídrido trifluoroacético (0,950 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora y a continuación se permitió que alcanzara la temperatura

ambiente. La disolución se evaporó a temperatura ambiente y el residuo se enfrió a 5°C. Se añadió una disolución pre-enfriada (5°C) de metanol (5 mL)/trietilamina (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la disolución se evaporó a temperatura ambiente y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución saturada de cloruro de amonio. La disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó.

5 El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo 0 a 75% en hexano, para dar disulfuro de bis(7-fluoro-2-metilquinolin-5-ilo) como un sólido amarillo pálido (0,158 g), m/z 385 [MH⁺].

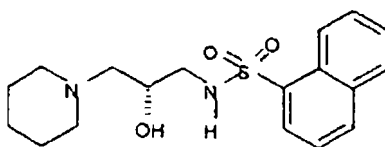
Se suspendió en agua disulfuro de bis(7-fluoro-2-metilquinolin-5-ilo) (0,205 g) y se borboteó gas cloro a través de la suspensión rápidamente agitada durante 3 horas. Durante este tiempo, la consistencia de la suspensión cambió. La suspensión resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el ácido 7-fluoro-2-metilquinolina-5-sulfónico como un sólido blanco (0,241 g), m/z 240 [M-H]⁻.

El ácido 7-fluoro-2-metilquinolina-5-sulfónico (0,510 g) se suspendió en metanol (50 mL) y a la suspensión agitada se añadió hidróxido de sodio en polvo, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución resultante se evaporó a presión reducida y se destiló azeotrópicamente dos veces en tolueno para dar la sal de sodio como un sólido blanco. Este sólido se suspendió en oxiclورو de fósforo y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se añadió porción a porción a una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, con agitación. La disolución resultante en dos fases se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que cesó la efervescencia. A continuación, la disolución orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el cloruro de 7-fluoro-2-metilquinolina-5-sulfonilo (D80) como un sólido blanco apagado (0,141 g), δ_H (CDCl₃) entre otros 2,81 (3H, s), 7,53 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,03 (1H, ddd, J = 0,5, 2,5 y 9,0 Hz), 8,15 (1H, dd, J = 2,5 y 7,5 Hz), 8,95 (1H, d, 8,8 Hz) ppm.

Ejemplos

Ejemplo 1

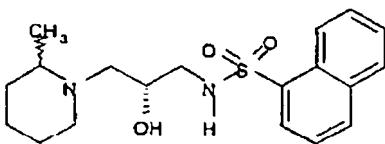
Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-piperidin-1-ilpropil]amida (E1)



Se disolvió en diclorometano (6 mL) (S)-1-amino-3-piperidin-1-ilpropan-2-ol (117 mg) y se añadieron cloruro de 1-naftilsulfonilo (185 mg) y trietilamina (0,11 mL). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución de NaHCO₃ y salmuera. La disolución orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. El aceite residual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% [9:1 MeOH:NH₃] en diclorometano. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (143 mg), m/z (API⁺) 349 [MH⁺].

Ejemplo 2

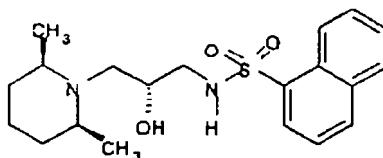
Ácido naftaleno-1-sulfónico {(2R)-hidroxi-3-[(2R,S)-metilpiperidin-1-il]propil}-amida (E2)



Se disolvió en diclorometano (8 mL) 1-amino-3-[(2R,S)-metilpiperidin-1-il]propan-(2S)-ol (215 mg) y se añadieron cloruro de 1-naftilsulfonilo (312 mg) y Et₃N (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución de NaHCO₃ y salmuera. La disolución orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. El aceite residual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% [9:1 MeOH:NH₃] en diclorometano. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (190 mg), m/z 363 (API⁺) [MH⁺].

Ejemplo 3

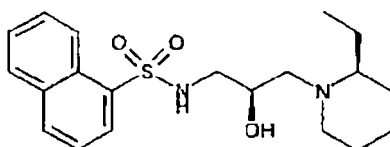
Ácido naftaleno-1-sulfónico {3-[(2R,6S)-dimetilpiperidin-1-il]-(2R)-hidroxipropil}-amida (E3)



Se disolvió en diclorometano (5 mL) (S)-1-amino-3-[(2R,6S)dimetilpiperidin-1-il]propan-2-ol (80 mg) y a la disolución agitada se añadieron cloruro de 1-naftilsulfonilo (107 mg) y Et₃N (0,07 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la disolución de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución de NaHCO₃, seguido por salmuera. La disolución orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. El aceite residual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% [9:1 MeOH:NH₃] en diclorometano. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (27 mg), m/z (API⁺) 377 [MH⁺].

Ejemplo 4

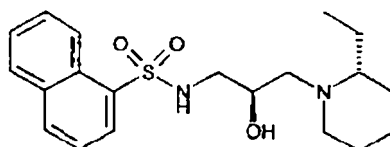
Ácido naftaleno-1-sulfónico {3-[(2S)-etilpiperidin-1-il]-(2R)-hidroxipropil}amida (E4)



Una disolución agitada de la amina (2,36 mmol) de la Descripción 59 en diclorometano (10 mL) se trató con trietilamina (496 uL, 3,54 mmol) y cloruro de 1-naftenosulfonilo (588 mg, 2,60 mmol) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con más diclorometano, se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ y se evaporó para dar el producto bruto el cual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice. La elución en gradiente con (amoníaco al 10% en MeOH) - diclorometano (4% a 10%) dio el compuesto del título como una goma incolora (460 mg, 52%), m/z (API⁺) 377 (MH⁺), (API⁻) 375 (M-H⁻); ¹H RMN δ (CDCl₃) 0,79 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,25-1,62 (8H, m que se solapa), 2,03-2,13 (3H, m que se solapa), 2,58 (1H, dd, J = 12,4 y 10,0 Hz), 2,80 (1H, m), 2,83 (1H, dd, J = 12,8 y 5,2 Hz), 3,08 (1H, dd, J = 12,8 y 4,0 Hz), 3,65 (1H, m), 7,54 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,60 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,68 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,67 (1H, d, J = 8,0 Hz) ppm.

Ejemplo 5

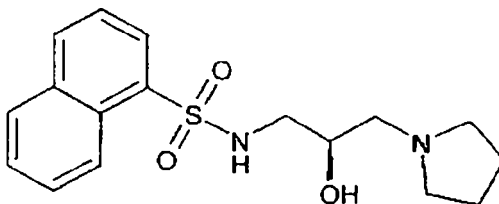
Ácido naftaleno-1-sulfónico {3-[(2R)-etilpiperidin-1-il]-(2R)-hidroxipropil}amida (E5)



El hidrocloreto de (R)-(-)-2-etilpiperidina (preparado por el método de J. Cymerman Craig y A. R. Pinder, J. Org. Chem., 1971, 36(23), 3648) se trató como en las Descripciones 57, 58, 59 y el Ejemplo 4 para dar el compuesto del título. La cromatografía en columna sobre gel de sílice del producto bruto [elución en gradiente con (amoníaco al 10% en MeOH) - diclorometano, (4% a 10%)] dio el compuesto del título como una goma incolora, m/z (API⁺) 377 (MH⁺), (API⁻) 375 (M-H⁻); ¹H RMN δ (CDCl₃) 0,78 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,30-1,60 (8H, m que se solapa), 2,14 (1H, dd, J = 12,8 y 10,0 Hz), 2,30 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,44 (1H, dd, J = 12,8 y 4,2 Hz), 2,54 (1H, m), 2,82 (1H, dd, J = 12,6 y 4,9 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 12,6 y 4,0 Hz), 3,57 (1H, m), 7,54 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,60 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,68 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,67 (1H, d, J = 8,0 Hz) ppm.

Ejemplo 6

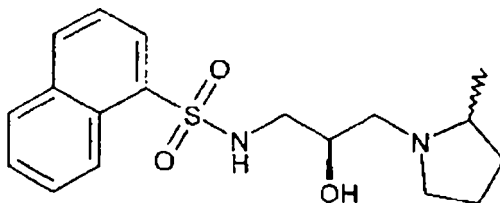
Ejemplo general ejemplificado por el ácido naftaleno-1-sulfónico ((R)-2-hidroxi-3-pirrolidin-1-ilpropil)amida trifluoroacetato (E6)



A una disolución de cloruro de naftaleno-1-sulfonilo (55 mg; 0,24 mmol) y (S)-1-amino-3-pirrolidin-1-ilpropan-2-ol (D2) (32 mg; 0,22 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió resina Amberlite IRA-93 (30 mg), y la reacción se agitó durante toda la noche. La resina se separó por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa, eluyendo con TFA 0,1%/acetonitrilo y TFA 0,1%/agua dio el compuesto del título como su sal de TFA (24 mg; 24%). MH^+ 335. 1H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 10,92 (s a, 1H), 8,6 (dd, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,71-7,45 (m, 3H), 6,21 (t a, 1H), 4,2-4,05 (m, 1H), 3,9-3,6 (m, 2H), 3,25 (t, 1H), 3,12-2,69 (m, 5H), 2,15-0,9 (m, 4H) (OH no observado).

Ejemplo 7

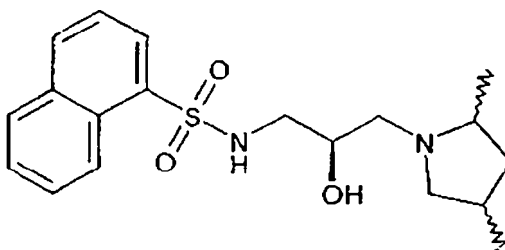
Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(2-metilpirrolidin-1-il)propil]amida trifluoroacetato (E7)



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-amino-3-(2-metilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D4) (35 mg; 0,22 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6 (32 mg; 31%). MH^+ 349. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10,3 (s a, 0,5H), 9,69 (s a, 0,5H), 8,6 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 6,01 (s a, 1H), 4,29-3,79 (m, 2H), 3,42-2,78 (m, 6H), 2,25-1,69 (m, 4H), 1,42 (d, 3H) (OH no observado).

Ejemplo 8

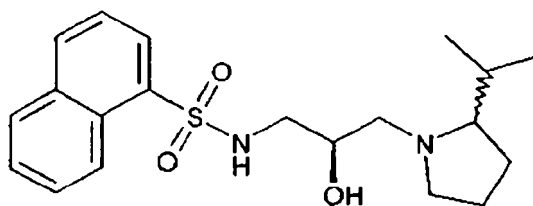
Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-amida trifluoroacetato (E8)



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-amino-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D7) (35 mg; 0,203 mmol) usando el método del Ejemplo 6 (44 mg; 45%). MH^+ 363. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10,9 (s a, 0,5H), 10,34 (s a, 0,5H), 8,6 (dd, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,6 (dt, 1H), 7,54 (dt, 1H), 6,04-5,89 (m, 1H), 4,4-3,96 (m, 3H), 3,4-3,1 (m, 3H), 3,06-2,85 (m, 3H), 2,42-2,3 (m, 1H), 2,26-2,15 (m, 1H), 1,44-1,37 (m, 3H), 1,11-1,02 (m, 3H). (OH no observado).

Ejemplo 9

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(2-isopropilpirrolidin-1-il)propil]-amida trifluoroacetato (E9)



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-amino-3-(2-isopropilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D9) (41 mg; 0,22 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6 (28 mg; 26%). MH^+ 377. La mezcla de diastereómeros se separó usando HPLC preparativa quiral en fase normal para dar tanto el componente que eluyó más rápido como el que eluyó más lento como sus bases libres.

Diastereómero que eluyó más rápido: Pureza >99,9% p/p, >99,8% ee.

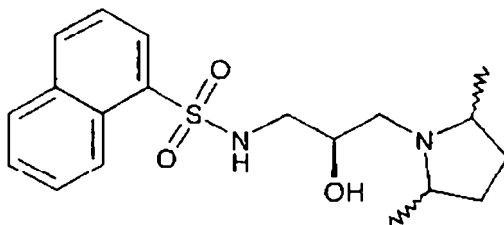
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,66 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,59 (dt, 1H), 7,51 (dt, 1H), 5,85-5,38 (s a, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,95-2,83 (m, 2H), 2,57-2,49 (m, 1H), 2,38-2,18 (m, 3H), 1,69-1,4 (m, 5H), 0,8 (d, 3H), 0,72 (m, 3H). (OH no observado).

Diastereómero que eluyó más lento: Pureza >99,9% p/p, >99,8% ee.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,66 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,59 (dt, 1H), 7,51 (dt, 1H), 5,32-5,05 (s a, 1H), 3,7-3,6 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,56 (t, 1H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 3H), 1,7-1,42 (m, 5H), 0,80 (d, 3H), 0,72 (d, 3H). (OH no observado).

Ejemplo 10

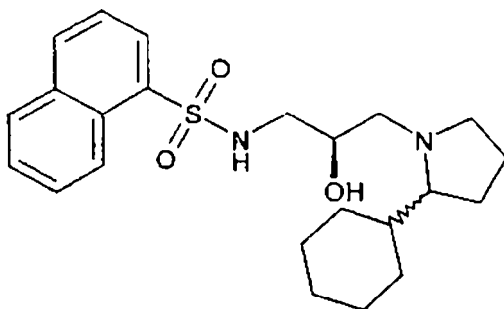
Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-amida trifluoroacetato (E10)



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-amino-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D11) (32 mg; 0,22 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6 (41 mg; 39%). MH^+ 363. 1H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 10,0 (s a, 1H), 8,6 (dd, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,7-7,45 (m, 3H), 5,99 (t a, 1H), 4,24-4,0 (m, 1H), 3,35-2,9 (m, 6H), 2,21-2,03 (m, 2H), 2,0-1,79 (m, 2H), 1,46-1,31 (m, 6H). (OH no observado).

Ejemplo 11

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2-ciclohexilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-amida (E11)



ES 2 297 030 T3

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-amino-3-(2-ciclohexilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D13) (89 mg; 0,39 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6. MH^+ 417. La mezcla de diastereómeros se separó usando HPLC preparativa quiral en fase normal para dar tanto el componente que eluyó más rápido como el que eluyó más lento como sus bases libres.

Diastereómero que eluyó más rápido: Pureza >99,9% p/p, >99,8% ee.

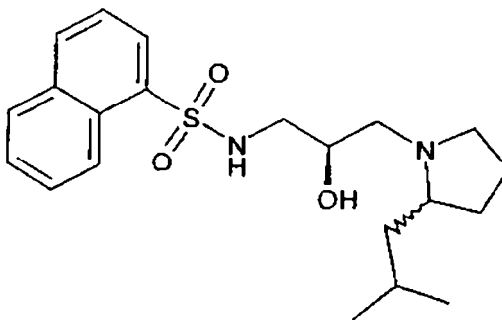
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,66 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,6 (dt, 1H), 7,54 (dt, 1H), 5,81-5,38 (s a, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,58-2,5 (m, 1H), 2,36-2,19 (m, 3H), 1,72-1,45 (m, 9H), 1,35-1,01 (m, 4H), 0,93-0,81 (m, 2H). (OH no observado).

Diastereómero que eluyó más lento: Pureza 94,5% p/p, 88,9% ee.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,66 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,6 (dt, 1H), 7,54 (dt, 1H), 5,4-4,91 (s a, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,1 (dd, 1H), 3,0-2,94 (m, 1H), 2,88-2,8 (m, 1H), 2,59 (t, 1H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,75-1,45 (m, 9H), 1,34-1,03 (m, 4H), 0,96-0,82 (m, 2H). (OH no observado).

Ejemplo 12

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(2-isobutilpirrolidin-1-il)propil]amida (E12)



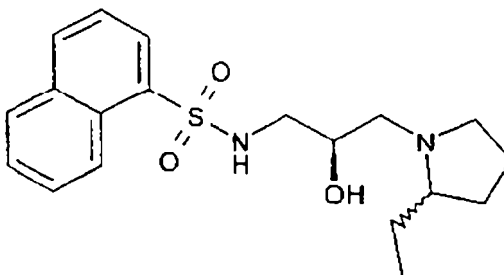
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-amino-3-(2-isobutilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D15) (151 mg; 0,76 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6. MH^+ 391. La mezcla de diastereómeros se separó usando HPLC preparativa quiral en fase normal para dar tanto el componente que eluyó más rápido como el que eluyó más lento.

Diastereómero que eluyó más rápido: Pureza 98,3% p/p, 96,7% ee. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,65 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,6 (dt, 1H), 7,53 (dt, 1H), 3,72-3,65 (m, 2H), 3,05-2,88 (m, 2H), 2,59 (dd, 1H), 2,47-2,24 (m, 3H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,41-1,31 (m, 1H), 1,29-1,18 (m, 2H), 1,12-1,02 (m, 1H), 0,87 (d, 3H), 0,81 (d, 3H) (OH no observado).

Diastereómero que eluyó más lento: Pureza 99,1% p/p, 98,2% ee. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,66 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,6 (dt, 1H), 7,53 (dt, 1H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,12-3,03 (m, 2H), 2,84 (dd, 1H), 2,69 (t, 1H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,6-1,5 (m, 1H), 1,44-1,22 (m, 3H), 1,12-1,02 (m, 1H), 0,89 (d, 3H), 0,84 (d, 3H) (OH no observado).

Ejemplo 13

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2-etilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida trifluoroacetato (E13)



ES 2 297 030 T3

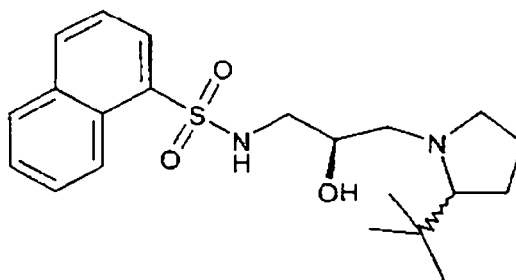
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-amino-3-(2-etilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D18) (65 mg, 0,378 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6 (29 mg; 21%). MH^+ 363. La mezcla de diastereómeros se separó usando HPLC preparativa quiral en fase normal para dar los componentes que eluyeron más rápido y más lento como sus bases libres.

Diastereómero que eluyó más rápido: Pureza 97,5% p/p, 95% ee.

Diastereómero que eluyó más lento: Pureza >99,9% p/p, >99,8% ee.

Ejemplo 14

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2-*terc*-butilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-amida trifluoroacetato (E14)



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-amino-3-(2-*terc*-butilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D21) (56 mg; 0,28 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6 (17,6 mg; 16%). MH^+ 391. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,45 (s a, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,2 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,69 (dt, 1H), 7,61 (dt, 1H), 7,54 (dt, 1H), 5,98-5,81 (m, 1H), 4,49-4,04 (m, 1H), 3,65-3,45 (m, 2H), 3,25-2,94 (m, 5H), 2,15-1,82 (m, 4H), 1,05 (s, 9H) (OH no observado).

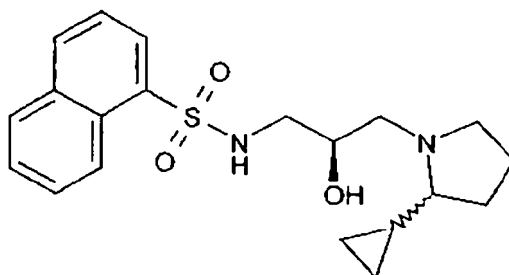
Los diastereómeros se separaron usando HPLC preparativa quiral en fase normal para dar los componentes que eluyeron más rápido y más lento como sus bases libres.

Diastereómero que eluyó más rápido: Pureza >99,9% p/p, >99,8 ee.

Diastereómero que eluyó más lento: Pureza 95,6% p/p, 91,2% ee.

Ejemplo 15

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2-ciclopropilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-amida trifluoroacetato (E15)



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-amino-3-(2-ciclopropilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D24) (100 mg; 0,54 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6 (170 mg; 84%). MH^+ 375.

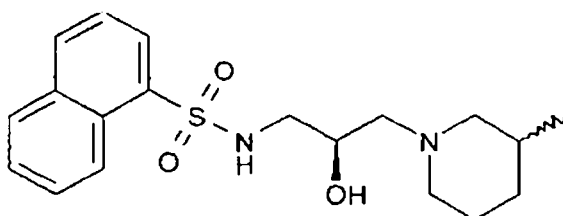
Los diastereómeros se separaron usando HPLC preparativa quiral en fase normal para dar los componentes que eluyeron más rápido y más lento como sus bases libres.

Diastereómero que eluyó más rápido: Pureza >99,9% p/p, >99,8 ee. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,67 (dd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,60 (dt, 1H), 7,54 (dt, 1H), 6,0-5,5 (s a, 1H), 3,85-3,71 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,98-2,81 (m, 2H), 2,72-2,59 (m, 1H), 2,49-2,24 (m, 2H), 1,92-1,5 (m, 5H), 0,61-0,49 (m, 1H), 0,45-0,29 (m, 2H), 0,14-0,9 (m, 2H) (OH no observado).

Diastereómero que eluyó más lento: Pureza 98,3% p/p, 96,6% ee. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,67 (dd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,61 (dt, 1H), 7,54 (dt, 1H), 5,68-4,96 (s a, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,15-2,95 (m, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,13-2,00 (m, 2H), 1,92-1,49 (m, 5H), 0,6-0,47 (m, 2H), 0,4-0,3 (m, 1H), 0,18-0,07 (m, 1H), 0,05-0,1 (m, 1H) (OH no observado).

Ejemplo 16

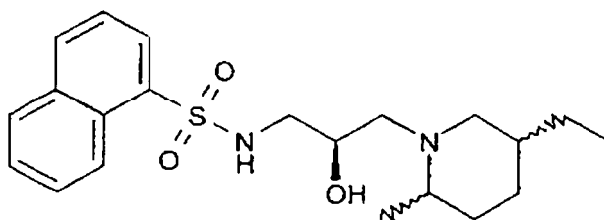
Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(3-metilpiperidin-1-il)propil]amida trifluoroacetato (E16)



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-amino-3-(3-metilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D26) (38 mg; 0,22 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6 (28 mg; 38%). MH^+ 363. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,05 (s a, 1H), 8,6 (dd, 1H), 8,2 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,6 (dt, 1H), 7,52 (dt, 1H), 6,19 (s a, 1H), 4,21 (s a, 1H), 3,69-3,4 (m, 2H), 3,22-2,9 (m, 4H), 2,60-2,43 (m, 1H), 2,31-2,12 (m, 1H), 2,08-1,75 (m, 4H), 1,06-0,87 (m, 4H) (OH no observado).

Ejemplo 17

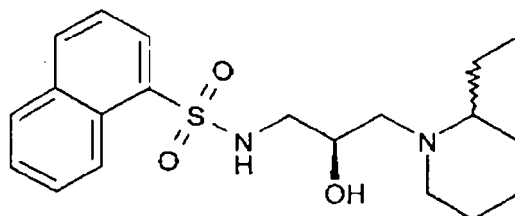
Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(5-etil-2-metilpiperidin-1-il)propil]-amida (E17)



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-amino-3-(5-etil-2-metilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D28) (44 mg; 0,22 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6 (34 mg; 31%) MH^+ 391.

Ejemplo 18

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]amida trifluoroacetato (E18)



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-amino-3-(2-etilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D30) (60 mg; 0,323 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6 (71 mg; 45%). MH^+ 377. Los diastereómeros se separaron usando HPLC preparativa quiral en fase normal para dar los componentes que eluyeron más rápido y más lento como sus bases libres.

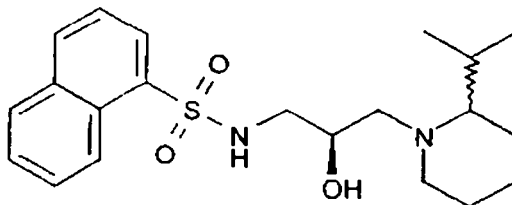
Diastereómero que eluyó más rápido: Pureza 99,1% p/p, 98,2% ee. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,66 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,61 (dt, 1H), 7,54 (dt, 1H), 5,7- 4,9 (s a, 1H), 3,71-3,52 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,67-2,1 (m, 5H), 1,66-1,15 (m, 8H), 0,95-0,7 (m, 3H) (OH no observado).

ES 2 297 030 T3

Diastereómero que eluyó más lento: Pureza 96% p/p, 92% ee. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,66 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,61 (dt, 1H), 7,54 (dt, 1H), 5,6-5,0 (s a, 1H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,84 (dd, 2H), 2,7-2,55 (m, 1H), 2,22-2,0 (m, 3H), 1,7-1,18 (m, 8H), 0,8 (t, 3H) (OH no observado).

Ejemplo 19

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(2-isopropilpiperidin-1-il)propil]-amida trifluoroacetato (E19)



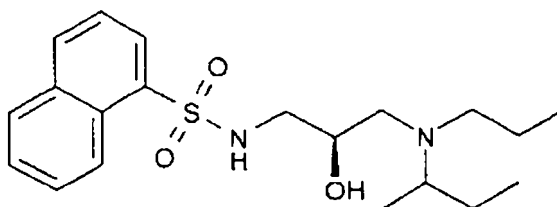
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-amino-3-(2-isopropilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D33) (50 mg; 0,25 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6 (31 mg; 25%). MH^+ 391. Los diastereómeros se separaron usando HPLC preparativa quiral en fase normal para dar los componentes que eluyeron más rápido y más lento como sus bases libres.

Diastereómero que eluyó más rápido: Pureza >99,9% p/p, >99,8% ee. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,65 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 5,56-5,02 (s a, 1H), 3,74-3,62 (m, 1H), 3,14-2,94 (m, 2H), 2,88 (dd, 1H), 2,8-2,7 (m, 1H), 2,53-2,05 (m, 3H), 1,9-1,77 (m, 1H), 1,74-1,53 (m, 2H), 1,51-1,15 (m, 3H), 0,9 (d, 3H), 0,8 (d, 3H) (OH no observado).

Diastereómero que eluyó más lento: Pureza 96,1% p/p, 92,2% ee. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,63 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 5,7-5,2 (s a, 1H), 4,01-3,89 (m, 1H), 3,59-3,5 (m, 1H), 3,35-3,22 (m, 1H), 3,08 (dd, 1H), 3,01-2,85 (m, 2H), 2,8-2,22 (m, 2H), 2,1-1,95 (m, 1H), 1,81-1,5 (m, 3H), 1,49-1,12 (m, 4H), 0,95-0,78 (m, 6H) (OH no observado).

Ejemplo 20

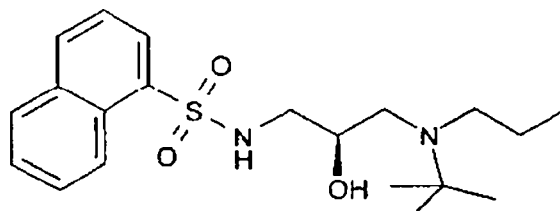
Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-(sec-butilpropilamino)hidroxipropil]amida trifluoroacetato (E20)



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-amino-(sec-butilpropilamino)propan-2-ol (D35) (38 mg; 0,202 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6 (29,2 mg; 29%). MH^+ 379. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,29-8,65 (m, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,2 (dd, 1H), 8,1 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 5,75 (s a, 1H), 4,18 (s a, 1H), 3,48-3,32 (m, 1H), 3,25-2,8 (m, 6H), 1,89-1,62 (m, 3H), 1,54-1,17 (m, 4H), 1,04-0,9 (m, 6H) (OH no observado).

Ejemplo 21

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-(terc-butilpropilamino)hidroxipropil]amida trifluoroacetato (E21)

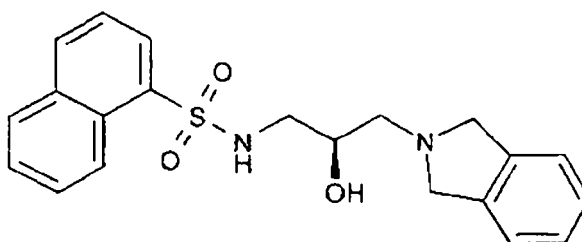


ES 2 297 030 T3

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-amino-(*tert*-butilpropilamino)propan-2-ol (D38) (32 mg; 0,17 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6 (24 mg; 29%). MH^+ 379. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,86 (s a, 0,5H), 8,63 (s a, 0,5H), 8,61 (dd, 1H), 8,2 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 5,79-5,62 (m, 1H), 4,19-4,02 (m, 1H), 3,46-3,32 (m, 1H), 3,27-3,14 (m, 1H), 3,09-2,99 (m, 2H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,80-2,64 (m, 1H), 2,03-1,57 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,94 (t, 3H) (OH no observado).

Ejemplo 22

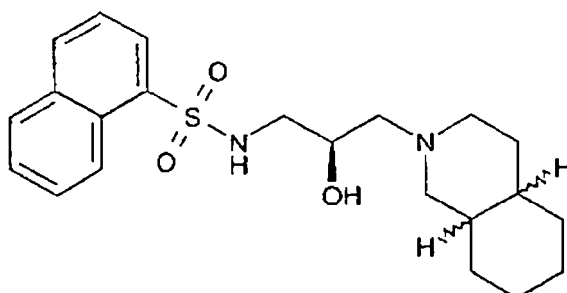
Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-2-hidroxipropil]amida trifluoroacetato (E22)



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-amino-3-(1,3-dihidroisoindol-2-il)propan-2-ol (D40) (42 mg; 0,218 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6 (31 mg, 28%). MH^+ 383. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,6 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,35 (br s, 1H), 5,15-4,1 (m, 5H), 3,46-3,23 (m, 2H), 3,12-2,95 (m, 2H) (OH no observado).

Ejemplo 23

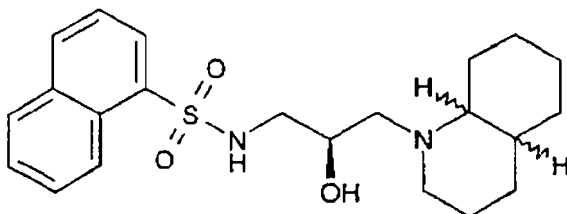
Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(octahidroisoquinolin-2-il)propil]-amida trifluoroacetato (E23)



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-amino-3-(octahidroisoquinolin-1-il)propan-2-ol (D42) (43 mg; 0,202 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6 (28 mg; 27%). MH^+ 403.

Ejemplo 24

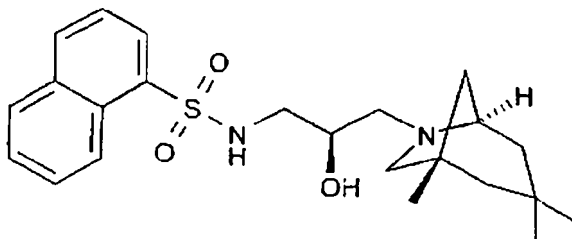
Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(octahidroquinolin-2-il)propil]amida (E24)



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-amino-3-(octahidroquinolin-1-il)propan-2-ol (D44) (144 mg; 0,68 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6 (227 mg; 83%). MH^+ 403.

Ejemplo 25

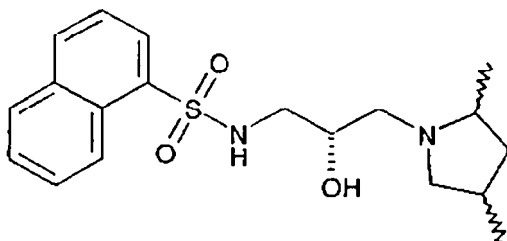
Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-((1S,5R)-1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-il)propil]amida trifluoroacetato (E25)



El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-amino-3-((1S,5R)-1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-il)propan-2-ol (D46) (50 mg; 0,22 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6 (42 mg; 36%). MH^+ 417.

Ejemplo 26

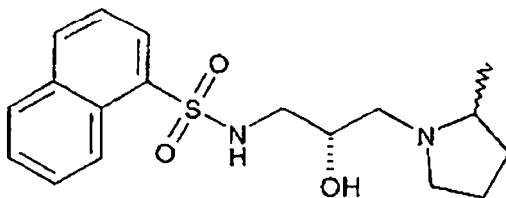
Ácido naftaleno-1-sulfónico [(S)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida trifluoroacetato (E26)



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-amino-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D47) (35 mg; 0,203 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6 (15 mg; 16%). MH^+ 363.

Ejemplo 27

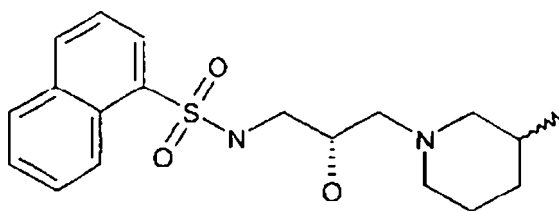
Ácido naftaleno-1-sulfónico [(S)-2-hidroxi-3-(2-metilpirrolidin-1-il)propil]amida trifluoroacetato (E27)



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-amino-3-(2-metilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D61) (47 mg; 0,297 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6 (30 mg; 22%). MH^+ 349.

Ejemplo 28

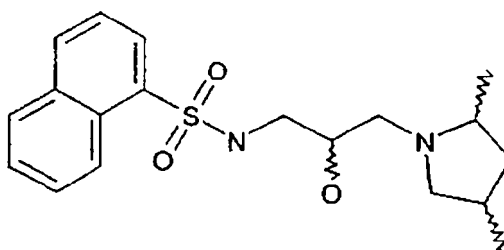
Ácido naftaleno-1-sulfónico [(S)-2-hidroxi-3-(3-metilpiperidin-1-il)propil]amida trifluoroacetato (E28)



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-amino-3-(3-metilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D63) (24 mg; 0,14 mmol) usando el método delineado en el Ejemplo 6 (25 mg; 38%).

Ejemplo 29

Ácido naftaleno-1-sulfónico [3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E29)



Una mezcla de diastereómeros del compuesto del título se separó por HPLC preparativa quiral en fase normal para dar cuatro diastereómeros.

A1 20,7 mg (>99,9% ee); A2 20,7 mg (>99,9% ee); A3 6,3 mg (70,7% ee); A4 7,6 mg (99,9% ee).

Ejemplos 30 a 71

Se preparó una disolución de (S)-1-amino-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)propan-2-ol (D7) (800 mg; 4,65 mmol) en diclorometano anhidro (38 mL), y partes alícuotas (0,5 mL; 0,06 mmol) se añadieron a disoluciones de 50 cloruros de sulfonilo (véase la Tabla 1) (0,075 mmol de cada uno) disueltos en diclorometano anhidro (1 mL para cada uno).

Se añadió trietilamina (0,021 mL; 0,15 mmol) a cada disolución, las cuales se agitaron durante toda la noche a temperatura ambiente. Las mezclas de reacción se agitaron con tris amina enlazada a un soporte polímero (~45 mg) durante 3 h, y a continuación se filtró y purificó por HPLC preparativa para dar las sales de trifluoroacetato. Los siguientes compuestos pasaron el criterio de 90% de pureza.

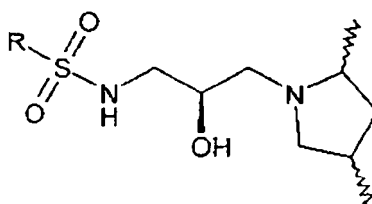
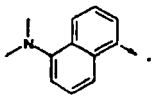
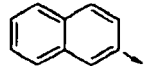
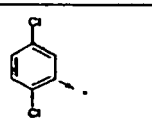
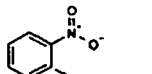
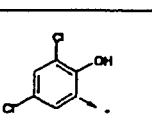
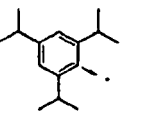
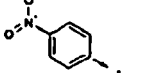
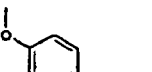
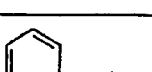
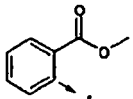
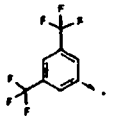
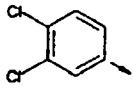
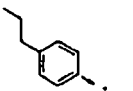
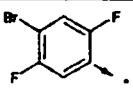
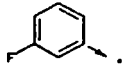
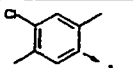
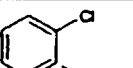
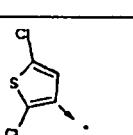
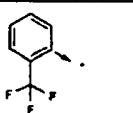
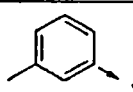
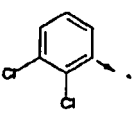
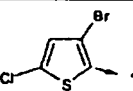
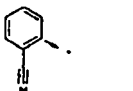
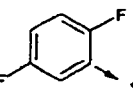
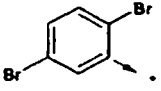
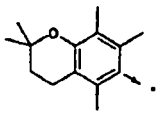
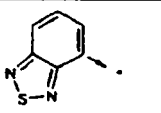
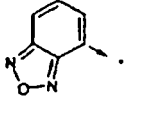
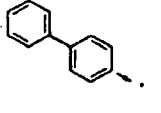
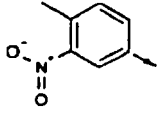
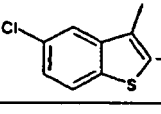
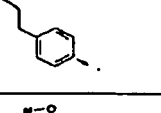
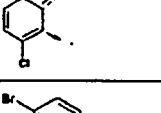
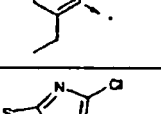
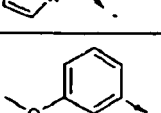
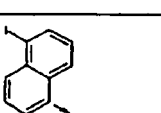
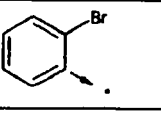
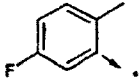
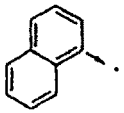
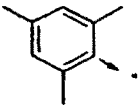
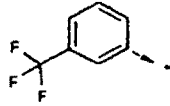


TABLA 1

Nº del Ejemplo	R	MH ⁺
30		406
31		363
32		382
33		358
34		398
35		439
36		358
37		343
38		339

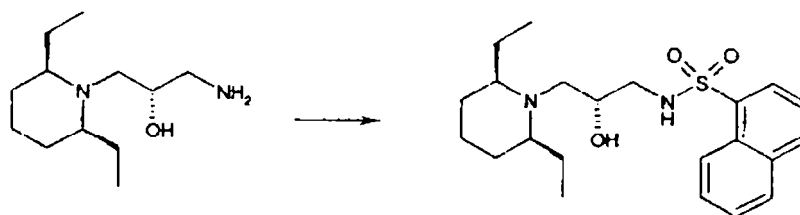
39		371
40		449
41		382
42		355
43		428
44		331
45		375
46		347
47		388
48		381
49		327
50		382
51		432
52		338
53		349

54		471
55		439
56		371
57		355
58		389
59		372
60		418
61		369
62		389
63		420
64		393
65		343
66		489
67		392

68		345
69		363
70		355
71		381

Ejemplo 72

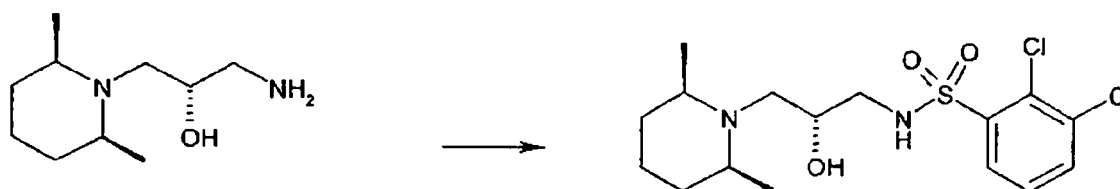
Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2,6-dietilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E72)



Se agitó (S)-1-amino-3-(2,6-dietilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D67) (70 mg) con cloruro de 1-naftalenosulfonilo (75 mg) y trietilamina (0,05 mL) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con una disolución de NaHCO_3 , se secó (MgSO_4), y se evaporó. El aceite residual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% [9:1 MeOH: NH_3] en DCM. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (60 mg), m/z 405 [MH^+]; δ_{H} (CDCl_3) 0,77-0,83 (6H, que se solapan, m), 1,15-1,18 (4H, que se solapan, m), 1,34-1,45 (5H, que se solapan, m), 1,68 (1H, m), 2,22 (1H, m), 2,38 (3H, m), 2,82 (1H, dd, J 12,8 y 5,2 Hz), 3,06 (1H, dd, J 12,8 y 4 Hz), 3,80 (1H, m), 7,51-7,69 (3H, solapados, m), 7,93 (1H, d, J 8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,25 (1H, d, J 7,2 Hz), 8,67 (1H, d, J 8,8 Hz).

Ejemplo 73

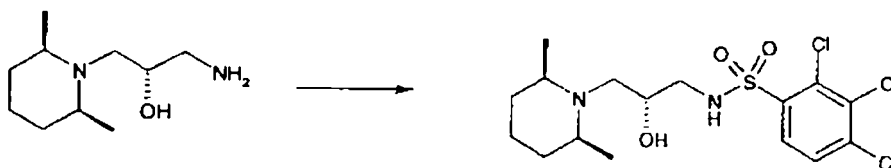
2,3-Dicloro-N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]-bencenosulfonamida (E73)



Se agitó (S)-1-amino-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)propan-2-ol (D70) (0,5 mmol) con cloruro de 2,3-diclorofenilsulfonilo (0,55 mmol) y trietilamina (0,08 mL) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con una disolución de NaHCO_3 , se secó (MgSO_4), y se evaporó. El aceite residual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% [9:1 MeOH: NH_3] en DCM. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (40 mg), m/z 395 [MH^+].

Ejemplo 74

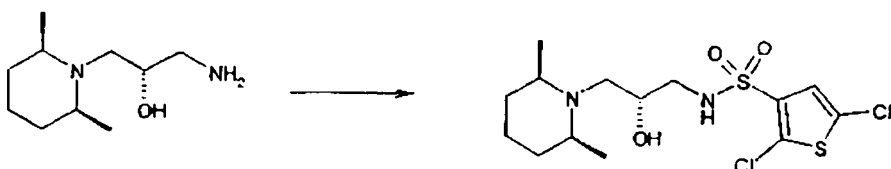
2,3,4-Tricloro-*N*-[(*R*)-3-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]-bencenosulfonamida (E74)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73, se obtuvo como un aceite incoloro (69 mg), m/z 430 $[MH^+]$.

Ejemplo 75

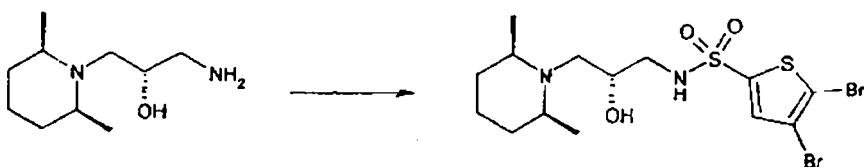
Ácido 2,5-diclorotieno-3-sulfónico [(*R*)-3-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E75)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73, se obtuvo como un aceite incoloro (105 mg), m/z 401 $[MH^+]$.

Ejemplo 76

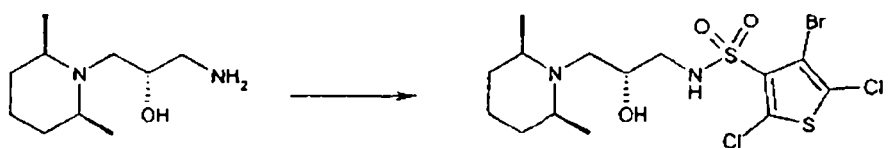
Ácido 4,5-dibromotieno-2-sulfónico [(*R*)-3-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E76)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73, se obtuvo como un aceite incoloro (112 mg), m/z 491 $[MH^+]$.

Ejemplo 77

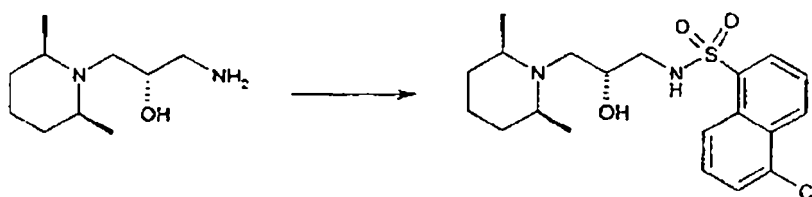
Ácido 4-bromo-2,5-diclorotieno-3-sulfónico [(*R*)-3-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E77)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73, se obtuvo como un aceite incoloro (91 mg), m/z 481 $[MH^+]$.

Ejemplo 78

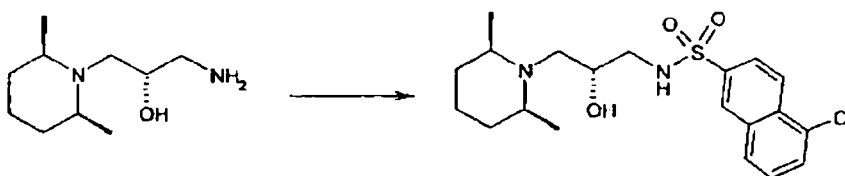
Ácido 5-cloronaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E78)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73, se obtuvo como un aceite amarillo (72 mg), m/z 411 [MH⁺]; δ_H (CDCl₃) 0,95-0,99 (6H, que se solapan, m), 1,14-1,37 (4H, que se solapan, m), 1,47 (2H, t, ancho, J = 16 Hz), 1,64 (1H, m), 2,33 (1H, dd, J = 14 y 5 Hz), 2,50 (3H, m), 2,82 (1H, dd, J = 13 y 5 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13 y 4 Hz), 3,47 (1H, m), 7,63 (3H, solapados, m), 8,31 (1H, dd, J = 7 y 1 Hz), 8,57 (1H, dd, J = 8 y 1 Hz), 8,64 (1H, dd, J = 8,5 y 1 Hz).

Ejemplo 79

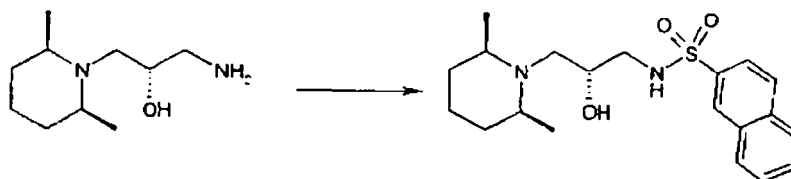
Ácido 5-cloronaftaleno-2-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E79)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73, se obtuvo como un aceite amarillo (72 mg), m/z 411 [MH⁺].

Ejemplo 80

Ácido naftaleno-2-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E80)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73, se obtuvo como un aceite amarillo (71 mg), m/z 377 [MH⁺].

Ejemplo 81

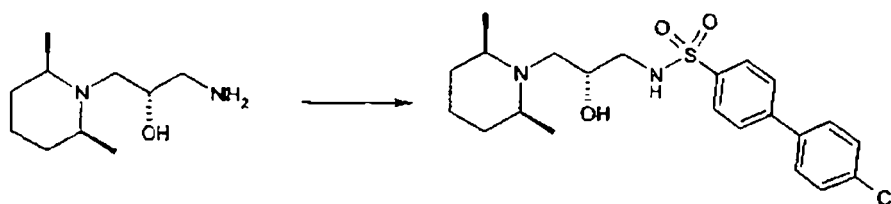
N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-Dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida (E81)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73, se obtuvo como un sólido amarillo (19 mg), m/z 327 [MH⁺].

Ejemplo 82

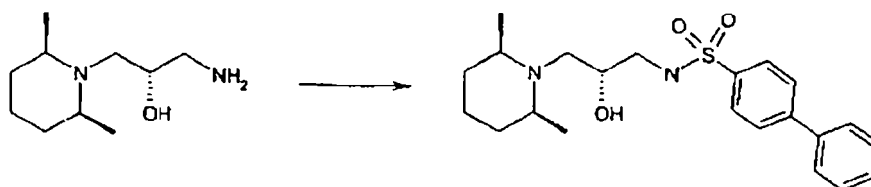
Ácido 4'-clorobifenil-4-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E82)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73, se obtuvo como un sólido amarillo (78 mg), m/z 437 [MH⁺].

Ejemplo 83

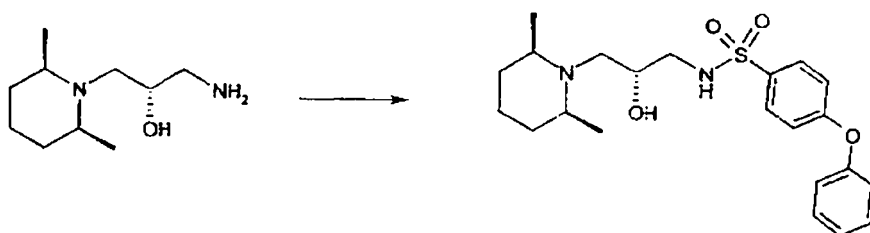
Ácido bifenil-4-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]-amida (E83)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73, se obtuvo como un sólido amarillo (39 mg), m/z 403 [MH⁺].

Ejemplo 84

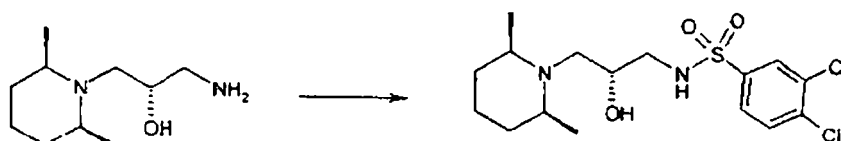
N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-Dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]-4-fenoxi-bencenosulfonamida (E84)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73, se obtuvo como un sólido amarillo (51 mg), m/z 419 [MH⁺].

Ejemplo 85

3,4-Dicloro-N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]-bencenosulfonamida (E85)



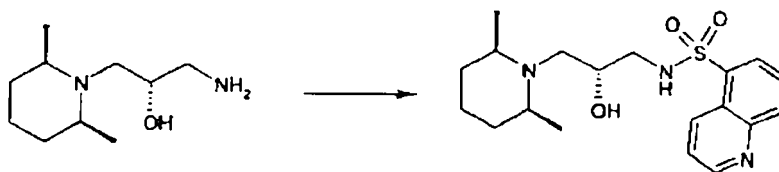
El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73, se obtuvo como un sólido amarillo (54 mg), m/z 395 [MH⁺].

Ejemplo 86

Ácido quinolina-5-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E86)

5

10



15

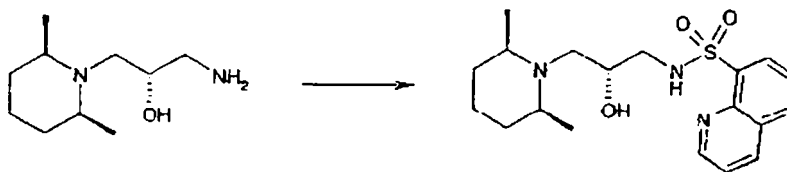
El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73 a partir de los productos de las Descripciones 56 y 71, se obtuvo como un aceite rosa (120 mg), m/z 378 $[MH^+]$; δ_H ($CDCl_3$) 0,94-0,98 (6H, que se solapan, m), 1,10-1,75 (6H, que se solapan, m), 2,35 (1H, dd, $J = 18$ y 5 Hz), 2,47 (3H, m), 2,84 (1H, dd, $J = 13$ y 6 Hz), 3,10 (1H, dd, $J = 12$ y 4 Hz), 3,47 (1H, m), 7,57 (3H, dd, $J = 9$ y 4 Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 8$ y 7,5 Hz), 8,28 (1H, dd, $J = 7$ y 1 Hz), 8,33 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 9,00 (1H, dd, $J = 4,5$ y 1,5 Hz), 9,07 (1H, dd, $J = 8,5$ y 1 Hz).

20 Ejemplo 87

Ácido quinolina-8-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E87)

25

30



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73, se obtuvo como un aceite incoloro (74 mg) m/z 378 $[MH^+]$.

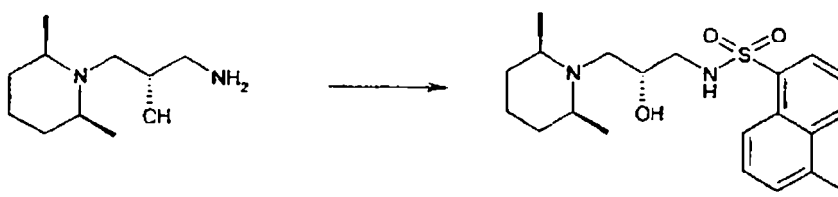
35

Ejemplo 88

Ácido 5-yodonaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E88)

40

45



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73, se obtuvo como una espuma cremosa (260 mg), m/z 503 $[MH^+]$.

50

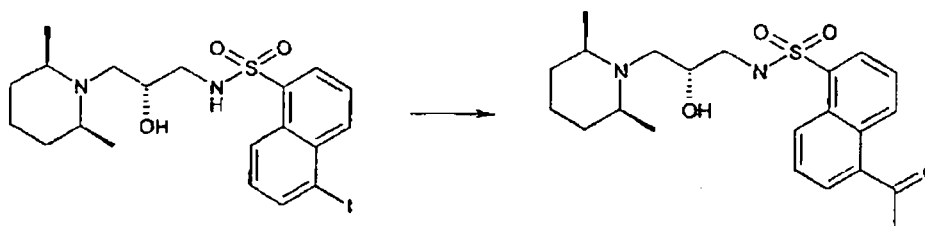
Ejemplo 89

Ácido 5-acetilnaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E89)

55

60

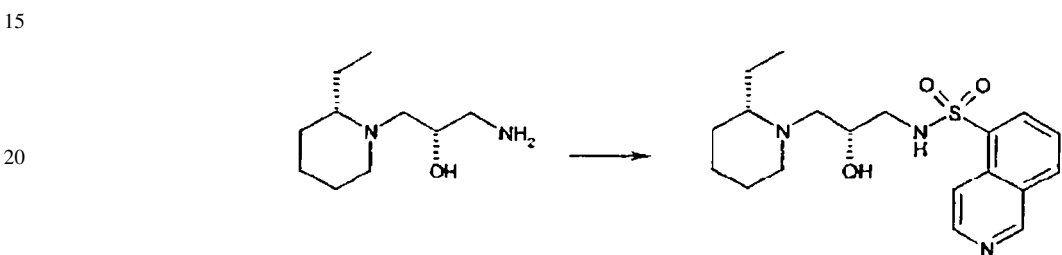
65



Ácido 5-yodonaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida (E88) (100 mg) y Pd(PPh₃)₄ (6 mg) se agitaron en 1,4-dioxano a temperatura ambiente durante la adición de 1-etoxiviniltribut-
ilestaño (0,1 mL). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. Después de enfriar a temperatura
ambiente, se añadieron agua (1 mL) y HCl 5 N (5 gotas) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 2 h a tempera-
tura ambiente. La mezcla se concentró y se repartió entre una disolución de NaHCO₃ y acetato de etilo. La disolución
orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El aceite residual se sometió a cromatografía sobre gel
de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% [9:1 MeOH:NH₃] en DCM. El compuesto del título se obtuvo como un
aceite naranja (20 mg), m/z 419 [MH⁺].

Ejemplo 90

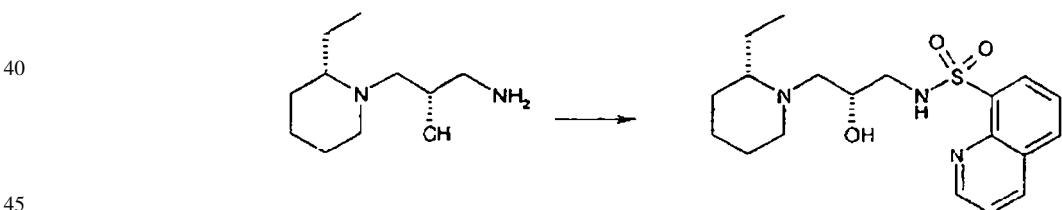
Ácido isoquinolina-5-sulfónico [(R)-3-((S)-2-etilpiperidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida (E90)



Se agitó (S)-1-amino-3-((S)-2-etilpiperidin-1-il)-propan-2-ol (D59) (0,54 mmol) con cloruro de isoquinolinasul-
fonilo (0,6 mmol) y trietilamina (0,1 mL) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla
de reacción se diluyó con DCM, se lavó con una disolución de NaHCO₃, se secó (MgSO₄), y se evaporó. El aceite
residual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-10% [9:1 MeOH:NH₃] en
DCM. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (123 mg), m/z 378 [MH⁺].

Ejemplo 91

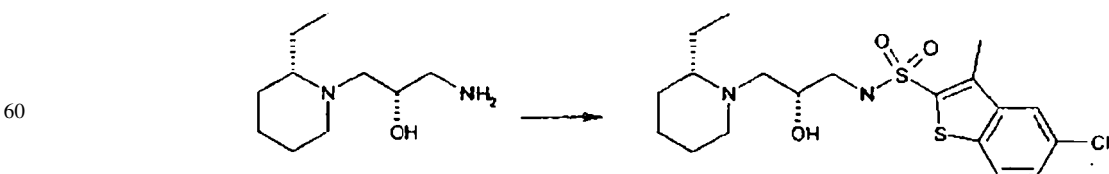
Ácido quinolina-8-sulfónico [(R)-3-((S)-2-etilpiperidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida (E91)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 90, se obtuvo como un aceite incoloro (151
mg), m/z 378 [MH⁺].

Ejemplo 92

Ácido 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfónico [(R)-3-((S)-2-etilpiperidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida (E92)



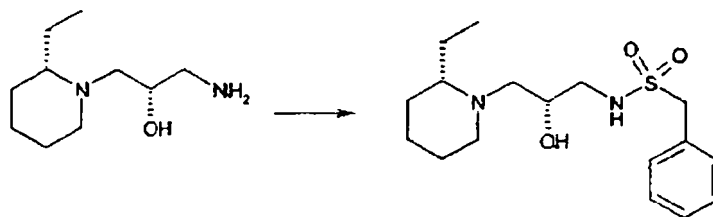
El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 90, se obtuvo como un aceite incoloro (52
mg), m/z 431 [MH⁺].

Ejemplo 93

N-[*(R)*-3-((*S*)-2-etilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]-1-fenilmetanosulfonamida (E93)

5

10



15

El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 90, se obtuvo como un aceite incoloro (21 mg), m/z 341 $[MH]^+$.

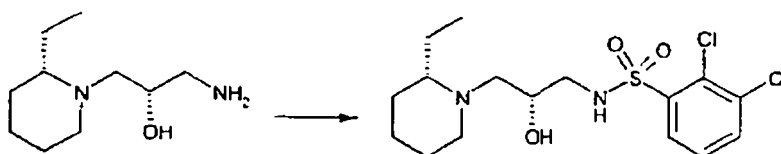
Ejemplo 94

20

2,3-Dicloro-*N*-[*(R)*-3-((*S*)-2-etilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida (E94)

25

30



35

El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 90, se obtuvo como un aceite incoloro (80 mg), m/z 395 $[MH]^+$.

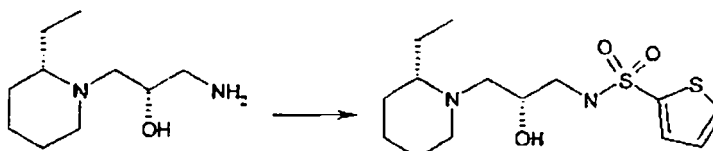
Ejemplo 95

35

Ácido tiofeno-2-sulfónico [(*R*)-3-((*S*)-2-etilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E95)

40

45



50

El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 90, se obtuvo como un aceite incoloro (78 mg), m/z 333 $[MH]^+$.

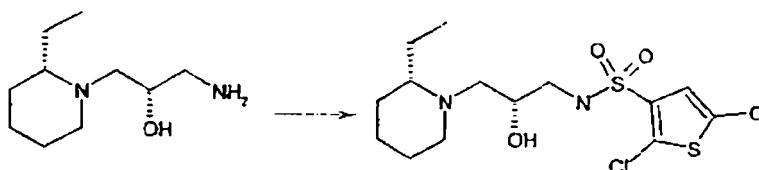
50

Ejemplo 96

55

Ácido 2,5-diclorotiofeno-3-sulfónico [(*R*)-3-((*S*)-2-etilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E96)

60

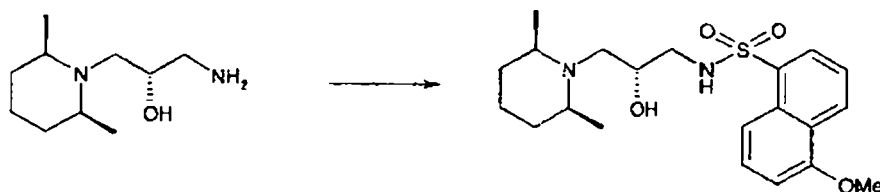


65

El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 90, se obtuvo como un aceite incoloro (85 mg), m/z 401 $[MH]^+$.

Ejemplo 97

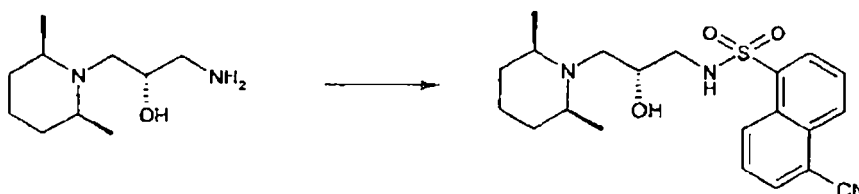
Ácido 5-metoxinaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E97)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73 a partir de los productos de las Descripciones 56 y 73, se obtuvo como un aceite incoloro, m/z 407 [MH⁺].

Ejemplo 98

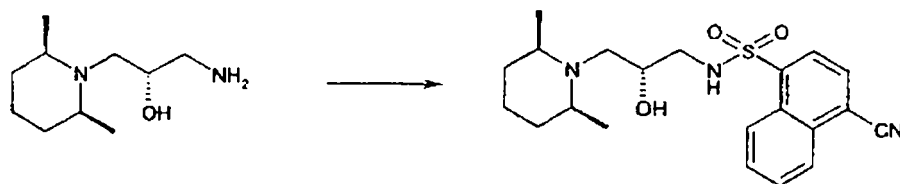
Ácido 5-cianonaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E98)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73 a partir de los productos de las Descripciones 56 y 74, se obtuvo como un aceite incoloro, m/z 402 [MH⁺].

Ejemplo 99

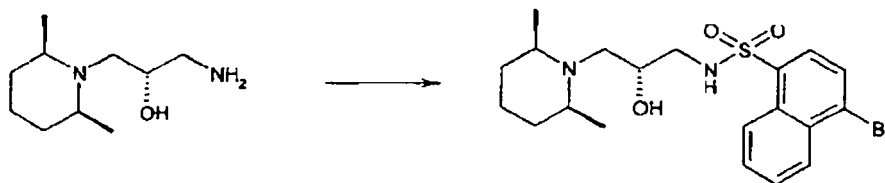
Ácido 4-cianonaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E99)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73 a partir de los productos de las Descripciones 56 y 75, se obtuvo como un aceite incoloro, m/z 402 [MH⁺].

Ejemplo 100

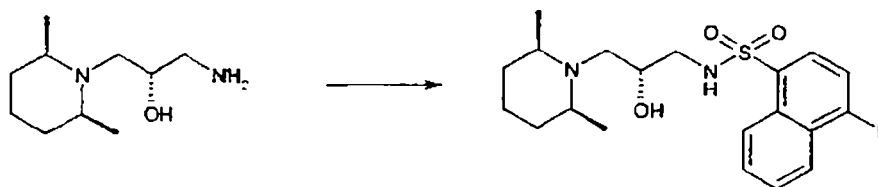
Ácido 4-bromonaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E100)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73 a partir del producto de la Descripción 56, se obtuvo como un aceite incoloro, m/z 455, 457 [MH⁺].

Ejemplo 101

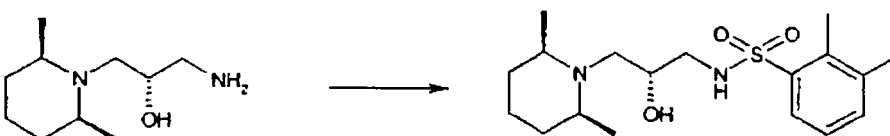
Ácido 4-fluoronaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E101)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73 a partir del producto de la Descripción 56, se obtuvo como un aceite incoloro, m/z 395 [MH⁺].

Ejemplo 102

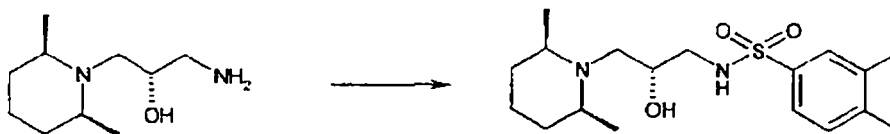
N-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-Dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]-2,3-dimetilbenceno-sulfonamida (E102)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73 a partir del producto de la Descripción 56 y cloruro de 2,3-dimetilbencenosulfonilo (D78a), se obtuvo como un aceite incoloro, m/z 355 [MH⁺].

Ejemplo 103

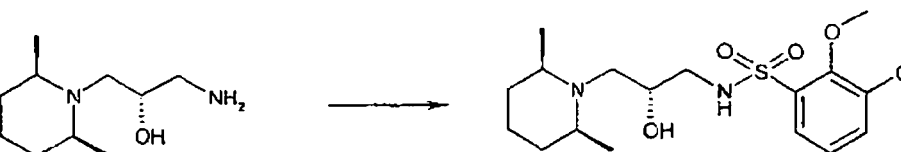
N-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-Dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]-3,4-dimetilbenceno-sulfonamida (E103)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73 a partir del producto de la Descripción 56 y cloruro de 3,4-dimetilbencenosulfonilo (D78b), se obtuvo como un aceite incoloro, m/z 355 [MH⁺].

Ejemplo 104

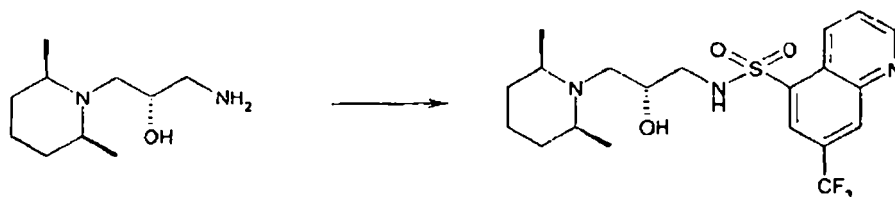
N-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-Dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]-2,3-dimetoxibenceno-sulfonamida (E104)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73 a partir del producto de la Descripción 56 y cloruro de 2,3-dimetoxibencenosulfonilo (Patente de EE.UU. 6.342.504), se obtuvo como un aceite incoloro, m/z 387 [MH⁺].

Ejemplo 105

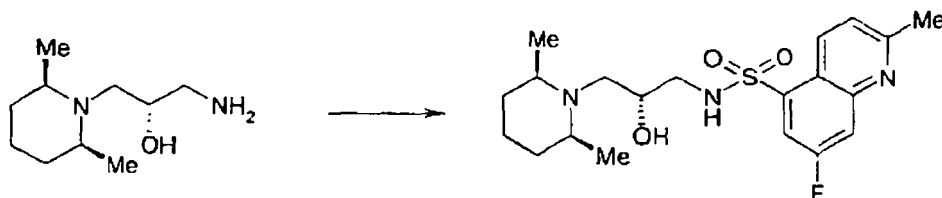
Ácido 7-trifluorometilquinolina-5-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E105)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73 a partir del producto de la Descripción 56 y cloruro de 7-trifluorometilquinolina-5-sulfonilo (D79), se obtuvo como un aceite incoloro, m/z 446 $[MH^+]$. δ_H ($CDCl_3$) 1,02 (6H, s a), 1,2-1,7 (6H, m a que se solapa), 2,44 (1H, m a), 2,57 (3H, m a que se solapa), 2,90 (1H, dd, $J = 12,5$ y $5,2$ Hz), 3,15 (1H, dd, $J = 12,5$ y $4,0$ Hz), 3,55 (1H, s a), 7,70 (1H, dd, $J = 8,8$ y $4,4$ Hz), 8,45 (1H, s), 8,63 (1H, s), 9,08 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,12 (1H, d, $J = 4,4$ Hz) ppm.

Ejemplo 106

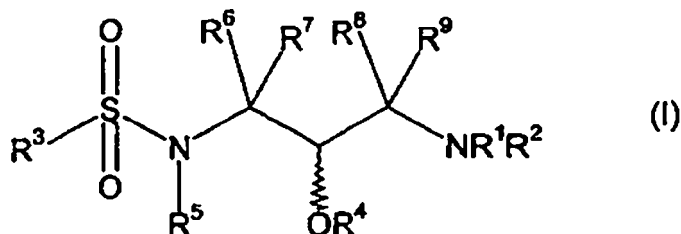
Ácido 7-fluoro-2-metilquinolina-5-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida (E106)



El compuesto del título, preparado por el procedimiento del Ejemplo 73 a partir de los productos de las Descripciones 56 y 80, se obtuvo como un aceite incoloro, m/z 410 $[MH^+]$. δ_H ($CDCl_3$) 1,01 (6H, t), 1,05-1,75 (6H, m a que se solapa), 2,39 (1H, dd, $J = 14,4$ y $5,2$ Hz), 2,49 - 2,62 (3H, m a que se solapa), 2,78 (3H, s), 2,87 (1H, dd, $J = 12,8$ y $5,6$ Hz), 3,11 (1H, dd, $J = 12,8$ y $4,0$ Hz), 3,48-3,58 (1H, m a), 7,41 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 9,2$ y $2,8$ Hz), 8,01 (1H, dd, $J = 8,0$ y $2,8$ Hz), 8,89 (1H, d, $J = 9,2$ Hz) ppm.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula (I):



o de una de sus sales, solvatos, ésteres o amidas, para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos mediados por GlyT1, en la que:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 y un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 , con la condición de que R^1 y R^2 no representen ambos un átomo de hidrógeno, o

R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos se enlazan para formar un anillo saturado de 5, 6 ó 7 miembros, en el que uno o más de los átomos de carbono está opcionalmente reemplazado por un heteroátomo independientemente seleccionado de N, O, y

S, estando dicho anillo saturado opcionalmente sustituido por uno o más grupos Independientemente seleccionados de un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 -alquilo de C_1-C_4 , un grupo arilo y un grupo arilo-alquilo de C_1-C_4 , y estando además dicho anillo saturado opcionalmente puentado por un grupo alquilenos de C_1-C_3 , y estando además dicho anillo saturado opcionalmente fundido a un grupo alicíclico de C_5-C_7 o a un anillo aromático o heteroaromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de un grupo alquilo de C_1-C_6 y un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 ;

R^3 es



en donde

Y es un grupo alquilenos de C_1-C_2 , un grupo alquilenos de C_2 o un grupo alquilenos de C_2 , y

n es 0 ó 1, y

Z es un sistema de anillos aromáticos monocíclico de 5 a 8 miembros o bicíclico de 6 a 10 miembros en el que uno o más de los átomos de carbono está opcionalmente reemplazado por un heteroátomo independientemente seleccionado de N, O y S, y dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de -hal, R^{10} , $-CF_3$, -alquilo de C_1-6 -sulfonilo, $-OR^{11}$, $-COOR^{12}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{17}C(O)R^{18}$, $-C(O)R^{19}$, $-C(NR^{20})NR^{21}R^{22}$, $-C(NOR^{23})R^{28}$,

en donde

hal es F, Cl, Br o I,

R^{10} es un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 -alquilo de C_1-C_4 , un grupo arilo, un grupo arilo o un grupo arilo-alquilo de C_1-C_4 , opcionalmente sustituidos por uno o más grupos independientemente seleccionados de hal, alquilo de C_1-C_6 , $-OR^{11}$, $-COOR^{12}$, $-CN$, $-NO_2$ y $-NR^{13}R^{14}$,

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{28} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_1-C_6 ;

R^4 y R^{19} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 , un grupo arilo o un grupo arilo-alquilo de C_1-C_4 , opcionalmente sustituidos por uno o más grupos independientemente seleccionados de hal, alquilo de C_1-C_6 , $-OR^{24}$, $-COOR^{25}$, CN , $-NO_2$ y $-NR^{26}R^{27}$;

R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 o un grupo arilo-alquilo de C_1-C_4 , o R^6 y R^7 forman conjuntamente un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 , o R^8 y R^9 forman conjuntamente un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 ; en la que el grupo alquilo de C_1-C_6 , el grupo arilo-alquilo de C_1-C_4 , el grupo cicloalquilo de C_3-C_6 formado por R^6 y R^7 , y el grupo cicloalquilo de C_3-C_6 formado por R^8 y R^9 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos independientemente seleccionados de hal, un grupo alquilo de C_1-C_6 , $-OR^{24}$, $-COOR^{25}$, $-CN$, $-NO_2$ y $-NR^{26}R^{27}$,

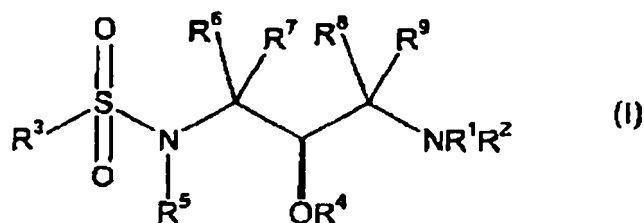
en donde R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_1-C_6 ; y

R^5 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 , un grupo arilo y un grupo arilo-alquilo de C_1-C_4 , opcionalmente sustituidos por uno o más grupos independientemente seleccionados de hal, alquilo de C_1-C_6 , $-OR^{24}$, $-COOR^{25}$, $-CN$, $-NO_2$ y $-NR^{26}R^{27}$,

en donde R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} son como se definieron antes en la presente memoria,

y en donde la expresión “un grupo arilo” se refiere a un sistema de anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 a 7 miembros en el que el anillo heteroatómico al menos contiene un heteroátomo seleccionado de N, O y S.

2. El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la siguiente configuración estereoquímica:



3. El uso según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que:

(a) R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos se enlazan para formar un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que uno o más de los átomos de carbono está opcionalmente reemplazado por un heteroátomo independientemente seleccionado de N, O y S, estando dicho anillo además opcionalmente fundido a un grupo alicíclico de C_5-C_7 o a un anillo aromático o heteroaromático de 5 ó 6 miembros; o

(b) R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos se enlazan para formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, en la que el único heteroátomo es el átomo de nitrógeno al que R^1 y R^2 están unidos, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de un grupo alquilo de C_1-C_6 y un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 , más preferiblemente por uno o más grupos independientemente seleccionados de un grupo alquilo de C_1-C_4 , mucho más preferiblemente un grupo metilo, etilo o isopropilo; o

(c) R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de un grupo alquilo de C_1-C_6 , preferiblemente un grupo alquilo de C_3-C_6 .

4. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que n es 0.

5. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Z es un sistema de anillos monocíclicos de 5 ó 6 miembros o Z es un sistema de anillos bicíclicos de 6 a 10 miembros.

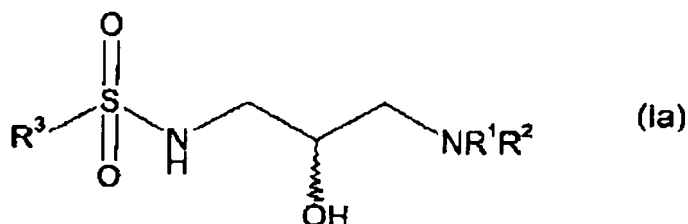
6. El uso según la reivindicación 5, en el que Z es un grupo fenilo, tienilo, naftilo, naftiridinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, cromanilo, cromenilo, imidazolisotiazolilo, benzotiadiazolilo o benzofurilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de -hal, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo alcoxi de C_1-C_6 , CF_3 , $-CN$ y un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 .

7. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6 .

8. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R^5 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo arilo y un grupo bencilo, opcionalmente sustituidos por uno o más grupos independientemente seleccionados de hal, alquilo de C_1-C_6 y OR^{24} .

9. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_1-C_6 .

10. Uso de un compuesto de fórmula (Ia):

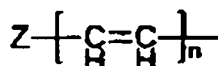


o de una de sus sales, solvatos, ésteres o amidas, para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos mediados por GlyT1, en la que:

R¹ y R² se seleccionan independientemente de un grupo alquilo de C₃-C₆, o

R¹ y R² conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos se enlazan para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros, en el que el único heteroátomo es el átomo de nitrógeno al que R¹ y R² están unidos, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de un grupo alquilo de C₁-C₄ y un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, y estando dicho anillo además opcionalmente fundido a un anillo alicíclico o aromático de C₆, y estando además dicho anillo opcionalmente puenteado por un grupo metileno;

R³ es



en donde

n es 0 o 1, y

Z es un sistema de anillos aromáticos monocíclicos de 5 ó 6 miembros o bicíclicos de 8 a 10 miembros,

en donde uno o más de los átomos de carbono está opcionalmente reemplazado por un heteroátomo independientemente seleccionado de N, O y S, y dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de -hal, -R¹⁰, -OR¹¹, -COOR¹², -CN, -NO₂, -NR¹³R¹⁴, -CF₃, y -alquilo de C₁-C₆-sulfonilo,

en donde

hal es F, Cl, Br o I,

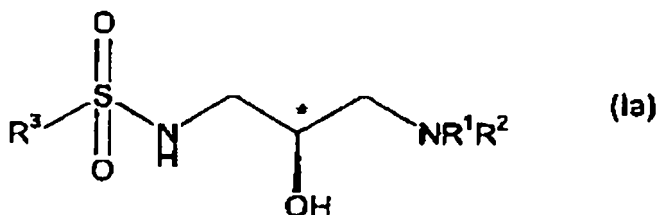
R¹⁰ es un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo fenilo o feniloxy, opcionalmente sustituido por uno o más grupos hal, y

R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo metilo.

y en donde la expresión “grupo arilo” se refiere a un sistema de anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 a 7 miembros en el que el anillo heteroatómico al menos contiene un heteroátomo seleccionado de N, O y S.

11. El uso según la reivindicación 10, en el que cuando n es 1, el grupo alquilenilo de C₂ está en la configuración *trans*.

12. El uso según la reivindicación 10 ó la reivindicación 11, en el que el compuesto de fórmula (Ia) tiene la siguiente configuración estereoquímica:



13. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 10, 11 ó 12, en el que R¹ y R² conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos se enlazan para formar un anillo de pirrolidinilo o un anillo de piperidinilo opcionalmente sustituidos por uno o más grupos independientemente seleccionados de un grupo alquilo de C₁-C₄, preferiblemente un grupo metilo, etilo o isopropilo.

14. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en el que n es 0.

15. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 10-14, en el que Z se selecciona de los grupos 2- ó 3-tienilo, fenilo, 5-quinolinilo, 1-naftilo y 2-naftilo, opcionalmente sustituidos por uno o más grupos independientemente seleccionados de -hal, -R¹⁰, -OR¹¹, -COOR¹², -CN, -NO₂, -NR¹³R¹⁴, -CF₃ y -alquilo de C₁₋₆-sulfonilo.

16. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 10-15, en el que R³ es un grupo 1-naftilo ó 5-quinolinilo.

17. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-piperidin-1-ilpropil]amida

Ácido naftaleno-1-sulfónico {(2R)-hidroxi-3-[(2R,S)-metilpiperidin-1-il]propil}amida

Ácido naftaleno-1-sulfónico {3-[(2R,6S)-dimetilpiperidin-1-il]-(2R)-hidroxipropil}amida

Ácido naftaleno-1-sulfónico {3-[(2S)-etilpiperidin-1-il]-(2R)-hidroxipropil}amida

Ácido naftaleno-1-sulfónico {3-[(2R)-etilpiperidin-1-il]-(2R)-hidroxipropil}amida

Ácido naftaleno-1-sulfónico ((R)-2-hidroxi-3-pirrolidin-1-ilpropil)amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(2-metilpirrolidin-1-il)propil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(2-isopropilpirrolidin-1-il)propil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2-ciclohexilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(2-isobutilpirrolidin-1-il)propil]amida

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2-etilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2-*tert*-butilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2-ciclopropilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(3-metilpiperidin-1-il)propil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(5-etil-2-metilpiperidin-1-il)propil]amida

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(2-isopropilpiperidin-1-il)propil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-(sec-butilpropilamino)hidroxipropil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-(tert-butilpropilamino)hidroxipropil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-2-hidroxipropil]amida trifluoroacetato

ES 2 297 030 T3

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(octahidroisoquinolin-2-il)propil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-(octahidroquinolin-2-il)propil]amida

5 Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-2-hidroxi-3-((1S,5R)-1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-il)propil]amida trifluoroacetato

10 Ácido naftaleno-1-sulfónico [(S)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(S)-2-hidroxi-3-(2-metilpirrolidin-1-il)propil]amida trifluoroacetato

15 Ácido naftaleno-1-sulfónico [(S)-2-hidroxi-3-(3-metilpiperidin-1-il)propil]amida trifluoroacetato

Ácido naftaleno-1-sulfónico [3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida

Ácido 5-dimetilaminonaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida

20 Ácido naftaleno-2-sulfónico [(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-amida

2,5-Dicloro-N-[(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida

25 N-[(R)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-2-nitrobencenosulfonamida

3,5-Dicloro-N-[(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-2-hidroxi-bencenosulfonamida

N-[(R)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-2,4,6-triisopropil-bencenosulfonamida

30 N-[(R)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-4-nitrobencenosulfonamida

N-[(R)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-4-metoxibencenosulfonamida

35 Ácido (E)-2-feniletenosulfónico [(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida

Ácido 2-[(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropilsulfamoil]benzoico metil éster

40 N-[(R)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-bis-trifluorometil-bencenosulfonamida

3,4-Dicloro-N-[(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida

N-[(R)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-4-propilbencenosulfonamida

45 4-Bromo-N-[(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida

N-[(R)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-3-fluorobencenosulfonamida

50 4-Cloro-N-[(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-3-fluoro-bencenosulfonamida

2-Cloro-N-[(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida

Ácido 2,5-diclorotiofeno-3-sulfónico [(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida

55 N-[(R)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-C-trifluorometil-bencenosulfonamida

N-[(R)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-3-metilbencenosulfonamida

60 2,3-Dicloro-N-[(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida

Ácido 3-bromo-5-clorotiofeno-2-sulfónico [(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]amida

2-Ciano-N-[(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida

65 N-[(R)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida

5-Bromo-2-cloro-N-[(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxipropil]bencenosulfonamida

ES 2 297 030 T3

Ácido 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfónico [(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida

Ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico [(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida

Ácido benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfónico [(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida

Ácido bifenil-4-sulfónico [(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida

N-[(R)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]-4-metil-3-nitrobenzenosulfonamida

Ácido 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfónico [(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida

4-Butil-*N*-[(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]benzenosulfonamida

Ácido 5-clorobenzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfónico [(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida

4-Butil-*N*-[(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]benzenosulfonamida

Ácido 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico [(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida

N-[(R)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]-3-metoxibenzenosulfonamida

Ácido 5-yodonaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida

2-Bromo-*N*-[(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]benzenosulfonamida

N-[(R)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]-5-fluoro-2-metilbenzenosulfonamida

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]-amida

N-[(R)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]-2,4,6-trimetil-benzenosulfonamida

N-[(R)-3-(2,4-Dimetilpirrolidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]trifluorometil-benzenosulfonamida

Ácido naftaleno-1-sulfónico [(R)-3-(2,6-dietilpiperidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida

2,3-Dicloro-*N*-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]benzenosulfonamida

2,3,4-Tricloro-*N*-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]benzenosulfonamida

Ácido 2,5-diclorotiofeno-3-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida

Ácido 4,5-dibromo-tiofeno-2-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida

Ácido 4-bromo-2,5-diclorotiofeno-3-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida

Ácido 5-cloronaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida

Ácido 5-cloronaftaleno-2-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida

Ácido naftaleno-2-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida

N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-Dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]benzenosulfonamida

Ácido 4'-clorobifenil-4-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida

Ácido bifenil-4-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]amida

N-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-Dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]-4-fenoxi-benzenosulfonamida

3,4-Dicloro-*N*-[(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxi-
propil]benzenosulfonamida

ES 2 297 030 T3

Ácido quinolina-5-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

Ácido quinolina-8-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

5 Ácido 5-yodonaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

Ácido 5-acetilnaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

10 Ácido isoquinolina-5-sulfónico [(R)-3-((S)-2-etilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

Ácido quinolina-8-sulfónico [(R)-3-((S)-2-etilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

15 Ácido 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfónico [(R)-3-((S)-2-etilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

N-[(R)-3-((S)-2-Etilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]-1-fenilmetanosulfonamida

20 2,3-Dicloro-*N*-[(R)-3-((S)-2-etilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]bencenosulfonamida

Ácido tiofeno-2-sulfónico [(R)-3-((S)-2-etilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

25 Ácido 2,5-diclorotiofeno-3-sulfónico [(R)-3-((S)-2-etilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

Ácido 5-metoxinaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

Ácido 5-cianonaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

30 Ácido 4-cianonaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

Ácido 4-bromonaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

35 Ácido 4-fluoronaftaleno-1-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

N-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-Dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]-2,3-dimetil-bencenosulfonamida

40 *N*-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-Dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]-3,4-dimetil-bencenosulfonamida

N-[(R)-3-((2R,6S)-2,6-Dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]-2,3-dimetoxi-bencenosulfonamida

45 Ácido 7-trifluorometilquinolina-5-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida

Ácido 7-fluoro-2-metilquinolina-5-sulfónico [(R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropil]amida
y sus sales, solvatos, ésteres y amidas.

50 18. Un compuesto según la reivindicación 17 ó una de sus sales, solvatos, ésteres o amidas para usar en terapia, pero que no incluye:

N-[3-(2,4-dimetil-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropil]-1-naftalenosulfonamida,

55 *N*-[2-hidroxi-3-(2-metil-1-piperidinil)propil]-1-naftalenosulfonamida,

N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)propil]-1-naftalenosulfonamida, y

60 *N*-[2-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)propil]-1-naftalenosulfonamida,

y sus sales.

19. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto según la reivindicación 17 ó una de sus sales, solvatos, ésteres o amidas, pero que no incluye:

65 *N*-[3-(2,4-dimetil-1-pirrolidinil)-2-hidroxiopropil]-1-naftalenosulfonamida,

N-[2-hidroxi-3-(2-metil-1-piperidinil)propil]-1-naftalenosulfonamida,

ES 2 297 030 T3

N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)propil]-1-naftalenosulfonamida, y

N-[2-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)propil]-1-naftalenosulfonamida, y sus sales,

5 y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20. Un compuesto según la reivindicación 17 ó una de sus sales, solvatos, ésteres o amidas, pero que no incluye:

4-amino-N-(2-hidroxi-3-piperidin-1-il-propil)bencenosulfonamida,

10

N-[3-(2,4-dimetil-1-pirrolidinil)-2-hidroxipropil]-1-naftalenosulfonamida,

N-[2-hidroxi-3-(2-metil-1-piperidinil)propil]-1-naftalenosulfonamida,

15

N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)propil]-1-naftalenosulfonamida, y

N-[2-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)propil]-1-naftalenosulfonamida, y sus sales.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65