



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 303 854**

(51) Int. Cl.:

C07D 207/20 (2006.01)

C07D 207/22 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61P 15/06 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02726184 .1**

(86) Fecha de presentación : **19.03.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1390347**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **25.02.2004**

(54) Título: **Derivados de éster de pirrolidina con actividad moduladora de oxitocina.**

(30) Prioridad: **20.03.2001 EP 01106888**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.09.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.09.2008

(73) Titular/es: **Laboratoires Serono S.A.**
Centre Industriel
1267 Coinsins, Vaud, CH

(72) Inventor/es: **Schwarz, Matthias;**
Quattropiani, Anna;
Scheer, Alexander;
Dorbais, Jérôme y
Pomel, Vincent

(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

Derivados de éster de pirrolidina con actividad moduladora de oxitocina.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de ésteres de pirrolidina de fórmula (I) para el tratamiento y/o prevención de parto prematuro, nacimiento prematuro y dismenorrea. En particular, la presente invención se refiere al uso de ésteres de pirrolidina de fórmula (I) para modular, notablemente antagonizar, al receptor de oxitocina. La presente invención se refiere también adicionalmente a nuevos ésteres de pirrolidina.

Fundamento de la invención

La oxitocina (OT) es una hormona péptido y causa la contracción del útero de mamíferos durante el parto. El receptor de oxitocina correspondiente pertenece a la familia de receptores acoplados a proteína G y es similar a los receptores de vasopresina V_{1a} y V_2 . Los receptores de OT aumentan drásticamente durante el transcurso del embarazo. Se ha mostrado que la concentración de receptores de OT se correlaciona con actividad uterina espontánea (M. Maggi *et al.*, *J. Clin. Endocrinol Metabol*; 70; 1142, 1990). El parto prematuro, sin embargo, y el nacimiento prematuro son indeseados porque representan una causa principal de morbilidad y mortalidad perinatal. Por ello, el gobierno del parto prematuro representa un problema significativo en el campo de la obstetricia.

En los últimos años, se ha acumulado una fuerte evidencia que indica que la hormona oxitocina juega un papel principal en la iniciación del parto en mamíferos, notablemente en seres humanos. Por ello, se supone que la oxitocina ejerce dicho efecto de una forma directa así como indirecta, contrayendo el miometrio uterino y aumentando la síntesis y liberación de prostaglandinas contráctiles del endometrio/decidua uterinos. Estas prostaglandinas pueden jugar además un papel en el proceso de maduración cervical. Esta "sobre-regulación" de receptores de oxitocina y sensibilidad uterina aumentada parecen ser debidas a efectos tróficos de niveles en plasma crecientes de estrógeno hacia el término. Regulando hacia abajo la oxitocina, se espera que pudieran bloquearse los efectos directo (contráctil) e indirecto (síntesis de prostaglandina aumentada) de la oxitocina en lo uterino. Un modulador de oxitocina, por ejemplo, bloqueador o antagonistas, sería probablemente más eficaz para tratar parto prematuro que los regímenes actuales. Además, como la oxitocina a término tiene sólo efecto en el útero, tal modulador de oxitocina tendría sólo pocos o nulos efectos secundarios.

Un estado adicional relacionado con la oxitocina es la dismenorrea, que se caracteriza por dolor cíclico asociado con el menstruado durante los ciclos ovulatorios. Se cree que dicho dolor es el resultado de contracciones uterinas e isquemia, mediado probablemente por el efecto de prostaglandinas producidas en el endometrio secretor. Bloqueando los efectos indirecto y directo de la oxitocina en el útero, se cree que un antagonista de oxitocina es más eficaz para tratar dismenorrea que los regímenes actuales.

Se usan actualmente en estudios clínicos algunos agentes que contrarrestan la acción de oxitocina (OT). Tales agentes tocolíticos (es decir, agentes de relajación uterina) incluyen agonistas beta-2-adrenérgicos, sulfato magnésico y etanol. El principal agonista beta-2-adrenérgico es Ritrodina, que ocasiona un cierto número de efectos secundarios cardiovasculares y metabólicos, incluyendo taquicardia, secreción de renina incrementada, hiperglicemia e hipoglucemia reactiva en el niño. Los agonistas beta-32-adrenérgicos adicionales, incluyendo terbutalina y albuterol, tienen efectos secundarios similares a los de la ritrodina. El sulfato magnésico con concentraciones en plasma por encima del intervalo terapéutico de 4 a 8 mg/dl puede causar inhibición de la conducción cardíaca y la transmisión neuromuscular, depresión respiratoria y parada cardíaca, haciendo así a este agente inadecuado cuando está dañada la función renal. El etanol es tan eficaz como la ritrodina para prevenir un parto prematuro, pero no produce una reducción correspondiente de la incidencia del agotamiento respiratorio fetal que se consigue la administración de ritrodina.

El principal inconveniente del uso de antagonistas de péptidos incluyendo también atosiban es el problema de la baja biodisponibilidad oral resultante de la degradación intestinal. Por ello, se administran parenteralmente.

Se espera que supere este problema el desarrollo de ligandos no-péptidos para receptores de hormonas péptidos. La primera en indicar antagonistas de oxitocina selectivos de moléculas pequeñas fue Merck. Aparte de los hexapéptidos cíclicos, Merck sugirió indanilpiperidinas y tolilpiperazinas como antagonistas de OT entregables oralmente (Evans *et al.* *J. Med. Chem.*, 35, 3919 (1992). En los documentos WO 96/22775 y US-5.756.497, Merck indicaba como antagonistas de receptores de OT benzoxazinilpiperidinas o benzoxazinonas.

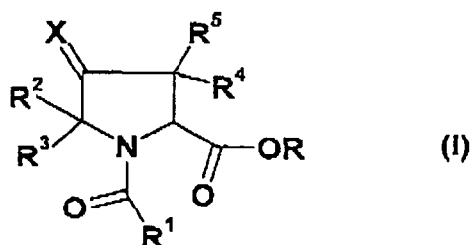
El objetivo de esta invención es proporcionar sustancias que regulen hacia abajo más eficazmente, hasta antagonizar con, la función de OT en estados de enfermedad en animales, preferiblemente mamíferos, especialmente en seres humanos. Otro propósito de esta invención es proporcionar un método para antagonizar las funciones de oxitocina en estados de enfermedad de mamíferos. También es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos químicos de molécula pequeña para la modulación, preferiblemente la regulación hacia abajo o incluso el antagonismo del receptor de oxitocina. Además, es un objetivo de la presente invención proporcionar métodos para preparar dichos compuestos químicos de molécula pequeña. Es además un objetivo de la presente invención proporcionar una nueva categoría de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de parto prematuro y dismenorrea, y/o enfermedades mediadas por el receptor de oxitocina. Es finalmente un objetivo de la presente invención proporcionar un método

para tratar y/o prevenir trastornos mediados por el receptor de oxitocina, como parto prematuro y dismenorrea, antagonizando la unión de oxitocina a su receptor.

El documento WO 99/52868 se dirige a derivados de hidroxamato de pirrolidina como inhibidores de metaloproteasas para el tratamiento de estados caracterizados por actividad en exceso de estas enzimas. El J. Med. Chem. Vol. 31, n° 4, 1988, páginas 875-885 describe la síntesis de nuevos derivados de N-(marcaptoacil)-(S)-prolina como inhibidores de enzimas que se convierten a angiotensina (ACE) para el tratamiento de hipertensión y fallo cardíaco congestivo. En Tetrahedron Letters, vol. 35, n° 36, 1994, páginas 6673-6676 se describe una nueva vía para sintetizar 4-metilenprolina, un inhibidor de enzimas potencial conocido, particularmente como inhibidor de prolina deshidrogenasa.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere al uso de ésteres de pirrolidina de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de parto prematuro, nacimiento prematuro y dismenorrea. En particular, la presente invención se refiere al uso de ésteres de pirrolidina de fórmula (I) para modular, notablemente para antagonizar al receptor de oxitocina. La presente invención está relacionada además con nuevos ésteres de pirrolidina.



Descripción detallada de la invención

Los objetivos antedichos se han satisfecho según las reivindicaciones independientes. Se indican realizaciones preferidas dentro de las reivindicaciones dependientes que se incorporan aquí.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que forman los compuestos según la invención y se pretende aplicarlos uniformemente por toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones salvo que una definición indicada de otro modo expresamente proporcione una definición más amplia.

“Alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos de esta expresión grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo y n-hexilo.

“Ariilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo sencillo (por ejemplo, fenilo) o anillos condensados múltiples (por ejemplo, naftilo). El ariilo preferido incluye fenilo, naftilo y fenantrenilo.

“Alquil C₁-C₆ ariilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente ariilo, incluyendo bencilo y fenetilo.

“Heteroarilo” se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico o un grupo heteroaromático de anillos condensados bicíclico o tricíclico. Los ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo opcionalmente sustituido, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, prazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo.

“Alquilo C₁-C₆ heteroarilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo y 2-(1H-indol-3-il)etilo.

“Alquenilo” se refiere a grupos alquenilo que tienen preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1 o 2 lugares de insaturación alquenilo. Los grupos alquenilo preferibles incluyen etenilo (-CH=CH₂) y n-2-propenilo (alilo, -CH₂CH=CH₂).

ES 2 303 854 T3

“Alquinilo” se refiere a grupos alquinilo que tienen preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1-2 lugares de insaturación alquinilo. Los grupos alquinilo preferibles incluyen etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) y propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

5 “Acilo” se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ en el que R incluye H, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroarilo”.

“Aciloxi” se refiere al grupo $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ en el que R incluye H, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroarilo”.

10 “Alcoxi” se refiere al grupo $-\text{O-R}$ en el que R incluye “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo”. Los grupos alcoxi preferidos incluyen por ejemplo metoxi, etoxi y fenoxi.

15 “Alcoxycarbonilo” se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ en el que R incluye “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo”.o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroarilo”.

“Aminocarbonilo” se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$ en el que cada uno de los R y R' incluye independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o arilo o heteroarilo o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo”.o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroarilo”.

20 “Acilamino” se refiere al grupo $-\text{NR}(\text{CO})\text{R}'$ en el que cada uno de los R y R' es independientemente hidrógeno o “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo”.o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroarilo”.

“Halógeno” se refiere a átomos de fluoro, cloro, bromo e yodo.

25 “Sulfonilo” se refiere al grupo “ $-\text{SO}_2\text{-R}$ ” en el que R se selecciona entre H, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo $-\text{SO}_2\text{-CF}_3$, “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroarilo”.

30 “Sulfoxi” se refiere a un grupo “ $-\text{S}(\text{O})\text{-R}$ ” en el que R se selecciona entre H, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo $-\text{SO-CF}_3$, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroarilo”.

35 “Tioalcoxi” se refiere a grupos $-\text{S-R}$ en los que R incluye “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo”.o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroarilo”. Los grupos tioalcoxi preferidos incluyen tiometoxi y tioetoxi.

“Sustituido o no sustituido”: Salvo que estén obligados de otro modo por la definición de los sustituyentes individuales dados en la presente memoria descriptiva, los grupos indicados antes, como los grupos “alquilo”, “alquenilo”, “alquinilo”, “arilo” y “heteroarilo”, etc., pueden estar sustituidos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo”, “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroarilo”, “alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, grupos amino primarios, secundarios o terciarios o restos de amonio cuaternario, “acilo”, “aciloxi”, “acilamino”, “aminocarbonilo”, “alcoxycarbonilo”, “arilo”, “heteroarilo”, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, sulfoxi, sulfonilo, alcoxi, tioalcoxi, trihalometilo y similares. Alternativamente, dicha sustitución podría comprender también situaciones en las que sustituyentes cercanos han experimentado cierre de anillo, notablemente cuando están implicados sustituyentes funcionales vecinos, formando así, por ejemplo, lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, pero también acetales, tioacetales, aminales formados por cierre de anillo, por ejemplo, en un esfuerzo para obtener un grupo protector.

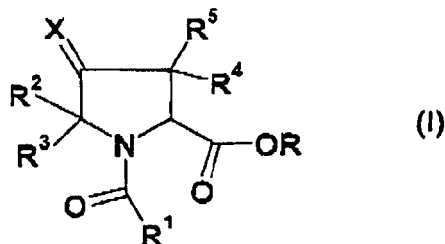
50 “Sales o complejos aceptables farmacéuticamente” se refiere a sales o complejos de los compuestos de fórmula (I) identificados después que retienen la actividad biológica deseada. Los ejemplos de tales sales incluyen, aunque no están restringidas a ellas, sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido algínico, ácido poliglútamico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico y ácido poligalacturónico. Dichos compuestos pueden administrarse también como sales cuaternarias aceptables farmacéuticamente conocidas por una persona experta en la técnica, que incluyen específicamente las sales de amonio cuaternario de fórmula $-\text{NR}_2\text{R}'\text{R}''\text{Z}^+$, en las que R, R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo, y Z es un contraión, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinamoato, mandeloato y difenilacetato).

60 “Derivado activo farmacéuticamente” se refiere a cualquier compuesto que, por administración al receptor, sea capaz de proporcionar directa o indirectamente la actividad descrita aquí.

65 “Exceso enantiómero” (ee) se refiere a los productos que se obtienen por una síntesis asimétrica, es decir, una síntesis que implica materiales de partida y/o reactivos no racémicos o una síntesis que comprende al menos una etapa enantioselectiva, por la que se produce un exceso de un enantiómero del orden de al menos aproximadamente el 52% de ee. En ausencia de una síntesis asimétrica, se obtienen usualmente productos racémicos que sin embargo tienen también la actividad de la invención indicada antes como antagonistas de OT-R.

Se ha encontrado ahora que los derivados ésteres de pirrolidina según la fórmula (I) son útiles para el tratamiento y/o prevención de parto prematuro, nacimiento prematuro y dismenorrea de mamíferos y en particular de seres humanos. Específicamente, los derivados ésteres de pirrolidina según la fórmula (I) son útiles para el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con la función de oxitocina, es decir, trastornos que son mediados por el receptor de oxitocina. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) son adecuados para modular, en particular para regular hacia abajo la función de OT-R y más específicamente para antagonizar al receptor de oxitocina. Cuando el receptor de oxitocina es unido por los compuestos según la fórmula (I), la oxitocina es antagonizada siendo bloqueada de su receptor, y es por tanto incapaz de ejercer sus efectos biológicos o farmacológicos.

Los compuestos que son adecuados para el tratamiento y/o prevención de parto prematuro, nacimiento prematuro y dismenorrea son los de fórmula (I).



La fórmula (I) comprende también isómeros geométricos, formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y formas racemato, así como sales aceptables farmacéuticamente de los mismos.

Las sales aceptables farmacéuticamente preferidas del compuesto I son sales de adición de ácido formadas con ácidos aceptables farmacéuticamente, como sales hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrógenofosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, bencenosulfonato y *para*-toluenosulfonato.

En dicha fórmula (I), X se selecciona del grupo constituido por CR^6R^7 , NOR^6 y NNR^6R^7 .

R se selecciona del grupo comprendido por, o consistente en, alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, alqueno C_2-C_6 no sustituido o sustituido, alquino C_2-C_6 no sustituido o sustituido, cicloalquilo de 3-8 miembros saturado o insaturado no sustituido o sustituido que puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, alquil C_1-C_6 arilo no sustituido o sustituido y alquil C_1-C_6 heteroarilo no sustituido o sustituido.

R^1 se selecciona del grupo comprendido por, o consistente en, alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, alqueno C_2-C_6 no sustituido o sustituido, alquino C_2-C_6 no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo de 3-8 miembros saturado o insaturado no sustituido o sustituido, acilo, alquil C_1-C_6 arilo no sustituido o sustituido o alquil C_1-C_6 heteroarilo no sustituido o sustituido, pudiendo estar condensados dichos grupo cicloalquilo o arilo o heteroarilo con 1-2 grupos cicloalquilo o arilo o heteroarilo adicionales.

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre sí del grupo constituido por hidrógeno, halógeno y alquilo C_1-C_6 . Preferiblemente son todos hidrógeno.

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo comprendido por, o consistente en, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, alqueno C_2-C_6 no sustituido o sustituido, alquino C_2-C_6 no sustituido o sustituido, alcoxi no sustituido o sustituido, tioalcoxi no sustituido o sustituido, halógeno, ciano, nitro, acilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo de 3-8 miembros saturado o insaturado no sustituido o sustituido que puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, alquil C_1-C_6 arilo no sustituido o sustituido y alquil C_1-C_6 heteroarilo no sustituido o sustituido.

Alternativamente, R^6 y R^7 podrían formar junto con el átomo de N al que están unidos un anillo heterocíclico saturado o insaturado, sustituido o no sustituido de 3-8 miembros, que puede contener 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, S y O, y que está opcionalmente condensado con un arilo, heteroarilo o anillo cicloalquilo saturado o insaturado de 3-8 miembros.

Los compuestos de fórmula (I) en los que R es H o alquilo se describen en el documento WO 99/52868. Se dice que los compuestos reivindicados allí son inhibidores de metaloproteasas.

Los derivados de pirrolidina preferidos son los compuestos según la fórmula (I) en los que R es un alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido.

Los derivados de pirrolidina particularmente preferidos son los compuestos según la fórmula (I) en los que X es NOR⁶, y R⁶ se selecciona del grupo constituido por H, alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂-C₆ no sustituido o sustituido, alquino C₂-C₆ no sustituido o sustituido, acilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo de 3-8 miembros saturado o insaturado no sustituido o sustituido, alquil C₁-C₆ arilo no sustituido o sustituido y alquil C₁-C₆ heteroarilo no sustituido o sustituido, pudiendo estar condensados dichos grupo cicloalquilo o arilo o heteroarilo con 1-2 grupos cicloalquilo o arilo o heteroarilo adicionales. Es R⁶ particularmente preferido H o CH₃.

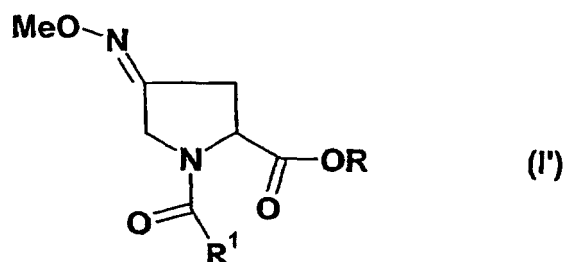
Son grupos R¹ más preferidos alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂-C₆ no sustituido o sustituido, alquino C₂-C₆ no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo de 3-8 miembros saturado o insaturado sustituido o no sustituido, y es R¹ aún más preferido alquil C₁-C₆ sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido. Un sustituyente R¹ particularmente preferido es un bifenilo sustituido o no sustituido.

Según una realización más preferida, los derivados de pirrolidina según la fórmula I son aquellos en los que X es NOR⁶, R⁶ es H, un alquilo C₁-C₆, por ejemplo, un grupo metilo o un grupo arilo o alquil C₁-C₆ arilo y R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ o arilo o alquil C₁-C₆ arilo. Son aún más preferidos los derivados de pirrolidina en los que X es NOR⁶, R⁶ es metilo, R es un grupo alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, por ejemplo, un grupo metilo, y R¹ es un bifenilo sustituido o no sustituido.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden existir por tanto como enantiómeros o diastereoisómeros. Ha de entenderse que la invención incluye ambas mezclas e isómeros o enantiómeros individuales separados de los compuestos de fórmula (I). En una realización particularmente preferida, los derivados de pirrolidina según la fórmula (I) se obtienen en un exceso enantiómero de al menos el 52% de ee, preferiblemente de al menos el 92-98% de ee. También se consideran por la presente invención isómeros E/Z con relación a derivados de pirrolidina que tienen residuos X que son =CR⁶R⁷ por los que ambos R⁶R⁷ son diferentes entre sí, y/o con relación a derivados de pirrolidina que tienen residuos X que son =NOR⁶ o =NNR⁶R⁷.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de los derivados de pirrolidina según la fórmula (I) para preparar composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o prevención de parto prematuro, nacimiento prematuro, para detener el parto antes del alumbramiento con cesárea y dismenorrea. Preferiblemente, los compuestos según la fórmula (I) son adecuados para la modulación de la función de OT, permitiendo así específicamente el tratamiento y/o prevención de trastornos que son mediados por el receptor de oxitocina. Dicho tratamiento implica la modulación, notablemente la regulación hacia abajo o el antagonismo, del receptor de oxitocina.

Un aspecto adicional todavía de la presente invención se refiere a los compuestos de pirrolidina realmente nuevos de fórmula (I). Dichos compuestos tienen la fórmula (I')



En la fórmula (I'), R se selecciona entre alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆ arilo, alquil C₁-C₆ heteroarilo y cicloalquilo de 3-8 miembros. R¹ se selecciona entre un grupo 1,1'-bifenilo no sustituido o sustituido, piridinilfenilo o pirimidinilfenilo.

Es más preferido que R sea un alquilo C₁-C₄, es decir, un grupo metilo, etilo, propilo o butilo, más preferible un grupo metilo.

Es más preferido que R¹ sea un grupo 1,1'-bifenilo que está sustituido con 1 o 2 restos seleccionados del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno y CN. Se prefiere más un grupo metilo.

Son compuestos específicos de fórmula (I') los siguientes:

(2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo

(2*S*,4*EZ*)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo

ES 2 303 854 T3

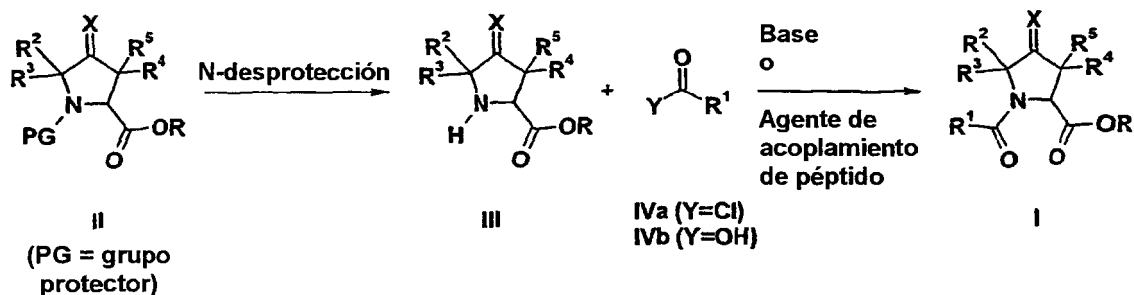
(2*S*,4*E*)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
 (2*S*,4*Z*)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
 5 (2*S*,4*EZ*)-1-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
 (2*S*,4*Z*)-1-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
 (2*S*,4*EZ*)-1-[(2'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
 10 (2*S*,4*EZ*)-1-[(2'-ciano[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
 (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-{[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil}-4-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
 15 (2*S*,4*EZ*)-1-[(2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
 (2*S*,4*EZ*)-1-[(2',6'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
 (2*S*,4*EZ*)-1-[(2',3-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
 20 (2*S*,4*EZ*)-1-[(3-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
 (2*S*,4*EZ*)-1-[(3',4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
 25 (2*S*,4*EZ*)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de etilo
 (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de *sec*-butilo
 (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de ciclopentilo
 30 (2*S*,4*EZ*)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
 (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[4-(5-pirimidinil)benzoil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
 35 (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[4-(2-piridinil)benzoil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
 (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[4-(3-metil-2-piridinil)benzoil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo

40 Los derivados de pirrolidina puestos como ejemplo en esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles fácilmente usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que, cuando se dan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes, etc.), pueden usarse también otras condiciones experimentales salvo indicación en contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reaccionantes o disolventes particulares usados, pero tales
 45 condiciones pueden determinarse por un experto en la técnica por procedimientos de optimización rutinarios.

Generalmente, los derivados de pirrolidina según la fórmula general (I) podrían obtenerse por varios procedimientos, usando métodos de química en fase solución y en fase sólida. Dependiendo de la naturaleza de los restos R y X, se preferirán en algunos casos ciertos métodos sintéticos sobre otros, y se supone que la elección del procedimiento
 50 más adecuado será evidente para el experto práctico en la técnica.

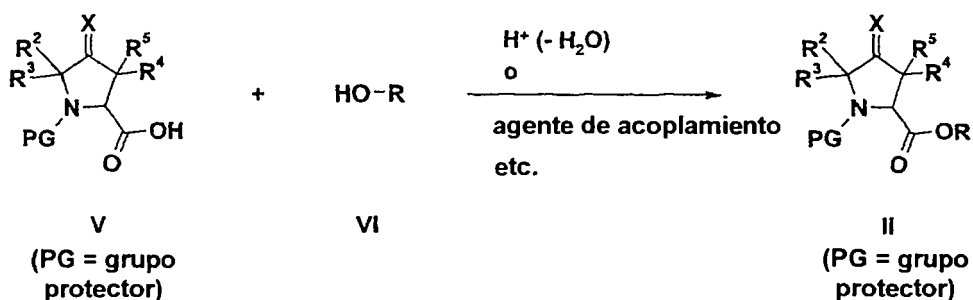
Según un procedimiento, los derivados de pirrolidina según la fórmula general (I), en los que los sustituyentes X, R y R¹⁻⁵ son como se ha definido antes, se preparan a partir de los derivados de pirrolidina 4-sustituidos *N*-protegidos adecuadamente correspondientes II, en los que los sustituyentes X, R y R¹⁻⁵ son como se ha definido
 55 antes, por métodos de química en fase solución tal como se describen en los Ejemplos y se muestran en el siguiente Esquema 1. La separación del grupo *N*-protector de II, usando un agente de desprotección apropiado (por ejemplo, TFA, piperidina, H₂/Pd/C), en condiciones estándares para *N*-desprotección muy conocidas por la persona experta en la técnica, produce derivados de fórmula (III). Éstos pueden tratarse con agentes de acilación de fórmula general (IV), en los que el sustituyente R¹ es como se ha definido antes, mientras que Y podría ser cualquier grupo lábil apropiado.
 60 Los agentes de acilación IV preferidos son cloruros de ácido (IVa), usados conjuntamente con una base amina terciaria, o ácidos carboxílicos (IVb), usados conjuntamente con un agente de acoplamiento de péptido apropiado, tal como, por ejemplo, DIC, EDC, TBTU, DECP u otros, para producir los productos ésteres de pirrolidina de fórmula general (I), siendo X, R y R¹⁻⁵ como se ha definido antes.

Esquema 1



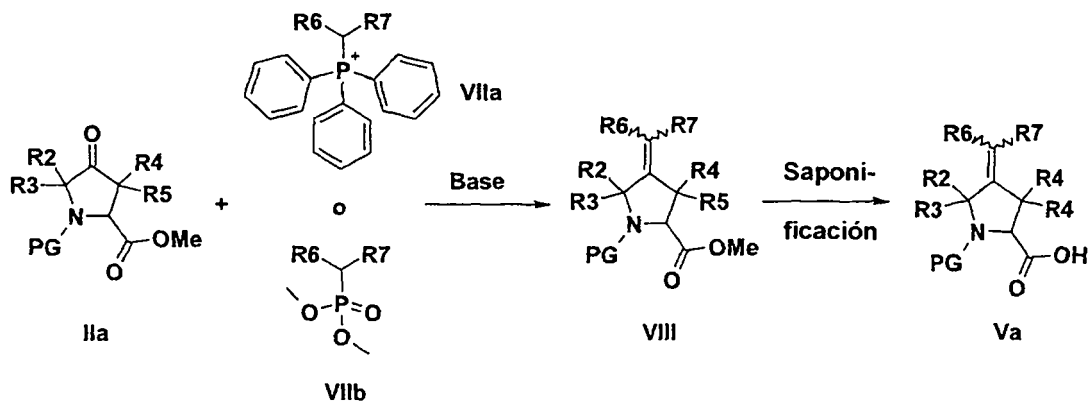
Los compuestos ésteres de pirrolidina de fórmula (II), en los que los sustituyentes X, R y R¹⁻⁵ como se ha definido antes, se obtienen a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos de pirrolidina V y los alcoholes VI, según cualquiera de los métodos estándares muy conocidos por la persona experta en la técnica para transformar un ácido carboxílico en un éster, por ejemplo, los descritos en los Ejemplos y mostrados en el Esquema 2. La elección de los mejores reactivo y condiciones de reacción dependerá de la naturaleza de los grupos X y R, y del grupo de N-protección, como será obvio para el experto práctico en la técnica.

Esquema 2



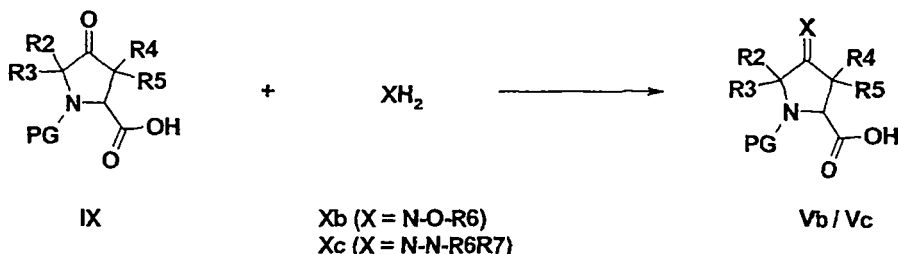
Los compuestos intermedios de fórmula V, en los que el sustituyente X es CR⁶R⁷ y R⁶ y R⁷ son como se ha definido antes (es decir, compuestos de fórmula Va), pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general VI por reacciones de tipo Wittig con aniones de fosforanos tales como VIIa y/o de fosfonatos tales como VIIb, seguidas por saponificación de la función éster usando técnicas de síntesis estándares, como se describe posteriormente en los Ejemplos y se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



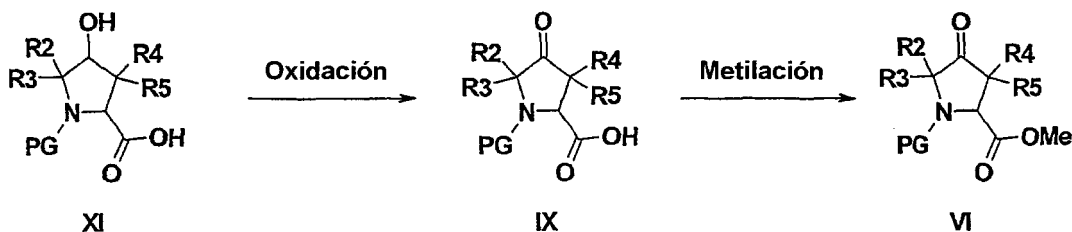
Los compuestos intermedios de fórmula V, en los que el sustituyente X es NOR^6 o NNR^6R^7 , y R^6 y R^7 son como se ha definido antes (es decir, compuestos de fórmulas Vb y Vc), pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (IX) por reacción con hidroxilaminas Xb sustituidas y/o hidrazinas sustituidas y/o hidrazidas Xc usando técnicas de síntesis estándares como se describe posteriormente en los Ejemplos y se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



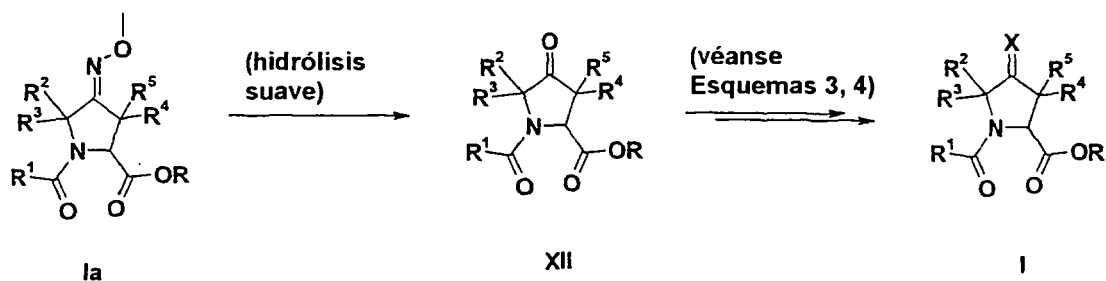
Los compuestos intermedios de fórmulas generales VI y/o IX pueden prepararse a partir de 4-hidroxiprolinas N-protégidas convenientemente XI (por ejemplo, Boc), disponibles comercialmente, por una secuencia de reacción consistente en oxidación y, si es apropiado, metilación, usando técnicas de síntesis estándares como se describe posteriormente en los Ejemplos y se ilustra en el Esquema 5.

Esquema 5



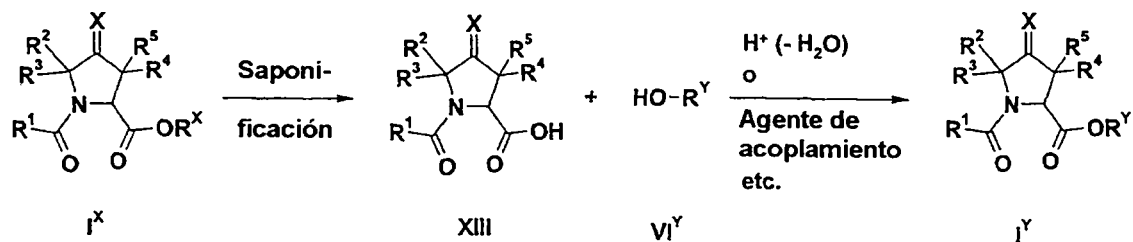
Un método alternativo adicional para preparar los compuestos de la presente invención se representa en el Esquema 6. Tras este procedimiento, los derivados de pirrolidina, en los que los sustituyentes X, R y R^{1-5} son como se ha definido antes, se preparan a partir de compuestos de fórmula XII, usando las técnicas de síntesis como se indican en los Esquemas 3 y 4. Como se muestra adicionalmente en el Esquema 6, pueden obtenerse compuestos de fórmula XII a partir de compuestos de fórmula (Ia) mediante la transformación de la metiloxima en el resto cetona, por ejemplo, bajo condiciones de hidrólisis suaves como se describe posteriormente en los Ejemplos. Esta estrategia de síntesis presente es más preferida cuando X es NOH o NR^6R^7 , en el que R^6 y R^7 son como se ha definido antes.

Esquema 6



Según otro procedimiento todavía, pueden interconvertirse (transformarse) derivados ésteres de pirrolidina de fórmula general (I)^X en derivados ésteres de pirrolidina de fórmula general (I)^Y mediante una secuencia de reacción que comprende saponificación y re-esterificación con alcoholes VI^Y, usando condiciones estándares muy conocidas por la persona experta en la técnica, como se describe posteriormente en los Ejemplos y se ilustra en el Esquema 7.

Esquema 7

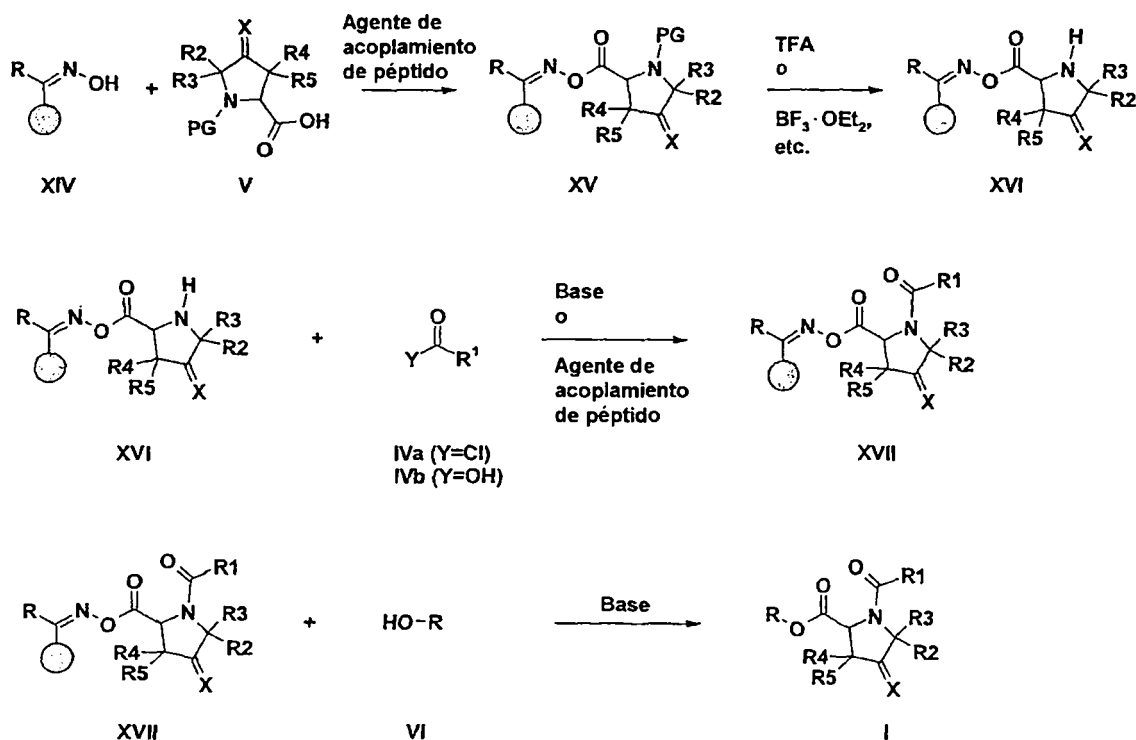


R^X y R^Y son como se ha definido antes para R , pero son diferentes entre sí con el propósito de la trans-esterificación.

Según otro procedimiento todavía, se preparan derivados ésteres de pirrolidina según la fórmula general (I), en los que los sustituyentes X , R y R^{1-5} son como se ha definido antes, a partir de los correspondientes derivados ácidos carboxílicos de pirrolidina 4-sustituida *N*-protegida convenientemente V , en los que el sustituyente X es como se ha definido antes, por un método en fase sólida tal como se describe en los ejemplos y se muestra en el siguiente Esquema 8. El derivado de pirrolidina 4-sustituida *N*-Boc-protegida V se hace reaccionar con una resina que lleva un enlazador propenso a división por nucleófilos, por ejemplo, con resina de oxima de Kaiser, usando condiciones de acoplamiento mediadas por carbodiimida estándar muy conocidas por el experto práctico en la técnica. La Boc-desprotección con TFA diluido en DCM, o con $BF_3 \cdot OEt_2$ en HOAc diluido en DCM, proporciona compuestos de fórmula XVI. Este último compuesto puede tratarse con agentes de acilación de fórmula general (IV), en el que el sustituyente R^1 es como se ha definido antes e Y podría ser un grupo lábil apropiado. Los agentes de acilación (IV) preferidos son cloruros de ácido (IVa), usados conjuntamente con una base amina terciaria, o ácidos carboxílicos (IVb), usados conjuntamente con un agente de acoplamiento de péptido, tal como, por ejemplo, DIC, EDC, TBTU, DECP u otros, para producir productos de fórmula general XVII.

Con el fin de obtener los compuestos finales de fórmula general (I), el enlace a la resina se divide por tratamiento prolongado con alcoholes VI y una base amina terciaria no nucleófila, tal como TEA, DIEA, DBU u otras. Los círculos del Esquema 8 simbolizan las perlas de resina a las que se enlazan los compuestos correspondientes durante la síntesis en fase sólida. Otros derivados de fórmula (I) se preparan usando modificaciones conocidas de, o variaciones de, la secuencia de reacción del Esquema 8. Además de la resina de oxima de Kaiser mencionada antes, podrían emplearse para la síntesis en fase sólida de compuestos de fórmula general (I) otros reactivos adecuados, notablemente resinas, conocidos por una persona experta en la técnica.

Esquema 8



Las secuencias de reacción indicadas en los Esquemas anteriores proporcionan compuestos enantiómeramente puros de fórmula (I) si se usan materiales de partida enantiómeramente puros. Pueden obtenerse enantiómeros (*R*) así como (*S*) dependiendo de si se usan como materiales de partida formas (*R*) o (*S*) de compuestos disponibles comercialmente de fórmulas IV, V, X y/o VI.

Sin embargo, las secuencias de reacción indicadas en los Esquemas anteriores proporcionan habitualmente mezclas de isómeros (*E*) y (*Z*) con respecto a los sustituyentes en el doble enlace exocíclico del anillo pirrolidina. En todos los casos estudiados, estos isómeros (*E*)/(*Z*) podían separarse por técnicas cromatográficas estándares muy conocidas por la persona experta en la técnica, tales como cromatografía líquida a alta presión (HPLC) de fase inversa o cromatografía rápida (FC) en gel de sílice. La asignación de la configuración absoluta del doble enlace exocíclico se realizó usando técnicas de NMR bien descritas en la bibliografía como sabrá el experto práctico en la técnica (para asignaciones configuracionales de, por ejemplo, funcionalidades oxima, véase, por ejemplo, E. Breitmaier, W. Voelter Carbon-13 NMR Spectroscopy, 3ª Ed., VCH, 1987, pág. 240).

Según un procedimiento general adicional, los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en compuestos alternativos de fórmula (I) empleando técnicas de interconversión adecuadas tales como las descritas posteriormente en los Ejemplos.

Si los métodos de síntesis generales indicados antes no son aplicables para obtener compuestos según la fórmula (I) y/o compuestos intermedios necesarios para la síntesis de compuestos de fórmula (I), se usarían métodos adecuados de preparación conocidos por una persona experta en la técnica. En general, las trayectorias de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la disponibilidad fácil de los compuestos intermedios necesarios; apreciándose de nuevo tales factores por los de experiencia ordinaria en la técnica. Para tener todos los métodos de protección y desprotección, véase Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience, 1991.

Los compuestos de esta invención pueden aislarse en asociación con moléculas de disolvente por cristalización a partir de la evaporación de un disolvente apropiado. Las sales de adición aceptables farmacéuticamente de los compuestos de fórmula (I), que contienen un centro básico, pueden prepararse de manera convencional. Por ejemplo, puede tratarse una solución de la base libre con un ácido adecuado, puro o en una solución adecuada, y aislarse la sal resultante por filtración o por evaporación bajo vacío del disolvente de reacción. Las sales de adición de base aceptables farmacéuticamente pueden obtenerse de manera análoga tratando una solución de compuesto de fórmula (I) con una base adecuada. Pueden formarse ambos tipos de sal o interconvertirse usando técnicas de resinas de intercambio iónico.

Si los métodos de síntesis generales indicados antes no son aplicables para la obtención de compuestos de fórmula (I), deben usarse métodos adecuados de preparación conocidos por una persona experta en la técnica.

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los derivados de pirrolidina de la presente invención se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Por ello, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente para ellas están también dentro del alcance de la presente invención. Una persona experta en la técnica está enterada de una variedad completa de tales compuestos vehículos, diluyentes o excipientes adecuados para formular una composición farmacéutica. También, la presente invención proporciona compuestos de uso como medicamento. En particular, la invención proporciona los compuestos de fórmula (I) de uso como antagonistas del receptor de oxitocina, para el tratamiento o prevención de trastornos mediados por el receptor de oxitocina en mamíferos, notablemente seres humanos, solos o en combinación con otros medicamentos, por ejemplo, en combinación con un antagonista de OT adicional.

Los compuestos de la invención, junto con un coadyuvante, vehículo, diluyente o excipiente empleado convencionalmente pueden ponerse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de las mismas, y en tal forma pueden emplearse como sólidos, tales como pastillas o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral, o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo uso subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria de ellas pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo proporcionada al intervalo de dosificación diaria pretendida a emplear.

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los derivados de pirrolidina de esta invención se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones pueden prepararse de una manera muy conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. Generalmente, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad eficaz farmacéuticamente. La cantidad del compuesto administrada realmente se determinará típicamente por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo el estado a tratar, la vía de administración escogida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Las composiciones farmacéuticas de estas invenciones pueden administrarse mediante una variedad de vías, incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la vía de entrega pretendida, los compuestos se formulan preferiblemente como composiciones inyectables u orales. Las composiciones

para administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas en volumen, o polvos en masa. No obstante, más comúnmente, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria para facilitar una dosificación precisa. La expresión “formas de dosificación unitaria” se refiere a unidades discretas físicamente adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas premedidas pre-rellenas de las composiciones líquidas o píldoras, pastillas cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el compuesto de pirrolidina es habitualmente un componente pequeño (de alrededor de 0,1 a aproximadamente 50% en peso o preferiblemente de alrededor de 1 a aproximadamente 40% en peso), siendo el resto diversos vehículos o excipientes y auxiliares de elaboración útiles para formar la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y preparación, colorantes, sabores y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglomerante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato magnésico; un agente deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saporífero tal como menta piperita, salicilato de metilo o saporífero de naranja.

Las composiciones inyectables se basan típicamente en solución salina o solución salina tamponada con fosfato estériles inyectables u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como se ha mencionado antes, los derivados de pirrolidina de fórmula (I) en tales composiciones son típicamente un componente pequeño, variable frecuentemente entre el 0,05 y el 10% en peso, siendo el resto el vehículo inyectable y similares.

Los componentes descritos antes para composiciones administradas oralmente o inyectables son meramente representativos. Se indican materiales adicionales así como técnicas de elaboración y similares en la Parte 8 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª Edición, 1985, Merck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora aquí como referencia.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse también en formas de liberación sostenida o sistemas de entrega de fármacos de liberación sostenida. Puede encontrarse también una descripción de materiales de liberación sostenida representativos en los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

En lo que sigue, se ilustrará la presente invención por medio de algunos ejemplos que no se interpretan para ser vistos como limitativos del alcance de la invención. Los datos de HPLC, NMR y MS proporcionados en los ejemplos descritos después se obtuvieron como sigue. Se usan seguidamente las siguientes abreviaturas en los ejemplos que se acompañan: min (minuto), h (hora), g (gramo), mmol (milimol), p.f. (punto de fusión), eq. (equivalentes), ml (mililitro), μ l (microlitros), ml (mililitros), ACN (acetonitrilo), DBU (diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno), DIEA (diisopropiletilamina), CDCl_3 (cloroformo deuterado), cHex (ciclohexanos), DCM (diclorometano), DECP (cianofosfato de dietilo), DIC (diisopropilcarbodiimida), DMAP (4-dimetilaminopiridina), DMF (dimetilformamida), DMSO (sulfóxido de dimetilo), $\text{DMSO-}d_6$ (sulfóxido de dimetilo deuterado), EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), EtOAc (acetato de etilo), Et_2O (dietiléter), HOBt (1-hidroxibenzotriazol), K_2CO_3 (carbonato potásico), NaH (hidruro sódico), NaHCO_3 (bicarbonato sódico), nBuLi (n-butil-litio), TBTU (tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), MgSO_4 (sulfato magnésico), PetÉter (éter de petróleo), t.a. (temperatura ambiente).

Ejemplos

Compuesto Intermedio 1

Ácido (2S)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-oxo-2-pirrolidina-carboxílico

Se disolvió en acetona (1.500 ml) ácido (2S,4R)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-2-pirrolidinacarboxílico (30 g, 0,13 moles) comercial. Se puso en el matraz un agitador mecánico y se agitó la solución vigorosamente. Se preparó una solución recién hecha de ácido crómico 8 N disolviendo trióxido de cromo (66,7 g, 0,667 moles) en agua (40 ml), añadiendo ácido sulfúrico concentrado (53,3 ml) y añadiendo suficiente agua para llevar el volumen de solución a 115 ml. La solución de ácido crómico 8 N (115 ml) se añadió después gota a gota durante un período de 30 minutos con agitación vigorosa continua, manteniéndose la exotermicidad de la reacción en la temperatura óptima de 25°C mediante el uso de un baño de hielo. Tras la adición completa del ácido crómico, se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos más, manteniendo la temperatura óptima de 25°C. Se apagó después la mezcla de reacción por adición de metanol (20 ml). Se controló la exotermicidad mediante el uso de un baño de hielo y, en caso necesario, adición directa de una pequeña cantidad de hielo triturado a la propia mezcla de reacción. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se concentró después bajo vacío. Se extrajo después la solución ácida resultante con acetato de etilo (3 x 300 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml). Se secaron después los compuestos orgánicos con sulfato magnésico y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se recrystalizó en acetato de etilo para dar el producto cristalino blanco, ácido (2S)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-oxo-2-pirrolidina-carboxílico (22,55 g, 76%). El compuesto intermedio antipodal, ácido (2R)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-oxo-

ES 2 303 854 T3

2-pirrolidinacarboxílico, se fabricó usando el mismo método, partiendo de ácido (2*R*,4*S*)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-2-pirrolidinacarboxílico comercial.

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): 1,4 (m, 9H), 2,5-3,0 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 2H), 4,75 (dd, 1H).

Compuesto Intermedio 2

(2*S*)-4-oxo-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-*ter*-butil-2-metilo

Se hizo una solución de ácido (2*S*)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-oxo-2-pirrolidina-carboxílico (1 g, 4,3 mmoles) en una mezcla 1:1 de metanol y tolueno (60 ml). Se añadió después gota a gota a la solución agitada a temperatura ambiente bajo nitrógeno trimetilsilildiazometano (6,5 ml de una solución 2 M en hexanos, 13 mmoles). Tras completarse el desprendimiento de nitrógeno gaseoso, la solución amarilla resultante se evaporó bajo vacío y el residuo se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo. La separación del disolvente del filtrado dio un aceite amarillo (1,05 g, rendimiento casi cuantitativo).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,4 (m, 9H), 2,5 (m, 1H), 2,8-2,9 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,9 (m, 2H), 4,6-4,8 (m, 1H).

Compuesto Intermedio 3

(2*S*,4*EZ*)-4-(clorometilen)-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-*ter*-butil-2-metilo

Se añadió yoduro de clorometiltrifenilfosfonio (270 mg, 0,62 mmoles) a una solución de *ter*-butóxido potásico (67 mg, 0,59 mmoles) en dietiléter anhidro (5 ml) bajo nitrógeno y la mezcla amarilla brillante resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se enfrió después la reacción a 0°C y se añadió gota a gota una solución de (2*S*)-4-oxo-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-*ter*-butil-2-metilo (100 mg, 0,41 mmoles en 2 ml de dietiléter anhidro). Se calentó después la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos antes de añadir solución acuosa saturada de cloruro amónico (0,5 ml). La capa orgánica se separó bajo vacío y la acuosa se lavó con dietiléter (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con salmuera y sulfato magnésico antes de filtrar y separar el disolvente. El producto deseado se aisló por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexanos para dar 105 mg (rendimiento 93%) como una cera blanquecina.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,4 (9H, m), 2,6-2,75 (m, 1H), 2,8-3,0 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,1 (m, 2H), 4,4-4,5 (m, 1H), 5,9-6,0 (m, 1H).

Compuesto Intermedio 4

(2*S*)-4-metilen-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-*ter*-butil-2-metilo

Se añadió bromuro de metiltrifenilfosfonio (22 g, 61,6 mmoles) a una solución de *ter*-butóxido potásico (6,5 g, 57,6 mmoles) en dietiléter anhidro (450 ml) a 0°C bajo nitrógeno y la mezcla amarilla brillante resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió lentamente a la mezcla de reacción una solución de (2*S*)-4-oxo-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-*ter*-butil-2-metilo (10 g, 41,1 mmoles en 150 ml de dietiléter anhidro), que se calentó después a 35°C durante 3 h. Se añadió después solución acuosa saturada de cloruro amónico (0,5 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó la capa acuosa con dietiléter (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con salmuera y sulfato magnésico antes de filtrar y separar el disolvente. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexanos dio 6,9 g (rendimiento 70%) del producto deseado como una cera blanquecina.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,4 (9H, m), 2,5 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,0 (m, 2H), 4,3-4,5 (m, 1H), 4,9 (m, 2H).

Compuesto Intermedio 5

(2*S*,4*EZ*)-4-(cianometilen)-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-*ter*-butil-2-metilo

Se disolvió fosfonato de dietilcianometilo (0,86 ml, 4,4 mmoles) en THF seco (50 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió después cuidadosamente hidruro sódico (205 mg de una suspensión al 60% en aceite de parafina, 5,1 mmoles) y se agitó la reacción durante 30 min. Se enfrió después la mezcla de reacción a -78°C y se añadió después gota a gota una solución de (2*S*)-4-oxo-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-*ter*-butil-2-metilo (1,0 g, 4,1 mmoles) en THF seco (5 ml). Se dejó después a la solución alcanzar la temperatura ambiente. Se añadió después solución acuosa saturada de cloruro amónico (15 ml), seguida por acetato de etilo (100 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó la acuosa con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con salmuera y sulfato magnésico antes de filtrar y separar el disolvente. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 35% en hexanos dio el compuesto deseado (860 mg, 80%) como una cera blanquecina.

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): 1,4 (m, 9H), 2,7-3,0 (m, 1H), 3,1-3,3 (m, 1H), 3,7 (m, 3H), 4,2-4,4 (m, 2H), 4,5-4,7 (m, 1H), 5,4 (m, 1H).

ES 2 303 854 T3

Compuesto Intermedio 6

(2S,4EZ)-4-benciliden-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-ter-butil-2-metilo

5 Se añadió por porciones *ter*-butóxido potásico (6,1 g, 54 mmoles) a una solución de cloruro de benciltrifenilfosfonio (22,45 g, 58 mmoles) en diclorometano anhidro (400 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se enfrió después la solución a 0°C y se añadió gota a gota una solución de (2S)-4-oxo-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-*ter*-butil-2-metilo (9,36 g, 38,5 mmoles) en diclorometano seco (30 ml). Después de agitar 1 h más a 0°C, se agitó la reacción durante 3 h más a temperatura ambiente. Se añadió después solución acuosa saturada de cloruro amónico (30 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó la acuosa con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con salmuera y sulfato magnésico antes de filtrar y separar el disolvente. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos dio el producto deseado, 8,65 g (rendimiento 71%), como una cera amarilla pálida.

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,5 (m, 9H), 2,8-3,0 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,7 (m, 3H), 4,2-4,4 (m, 2H), 4,5-4,6 (m, 1H), 6,3-6,4 (m, 1H), 7,1-7,5 (m, 5H).

Compuesto Intermedio 7

Ácido (2S,4EZ)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxílico

25 Se hizo una solución que contenía ácido (2S)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-oxo-2-pirrolidinacarboxílico (5,0 g, 21 mmoles) e hidrocloreto de *O*-metilhidroxilamina (2,7 g, 32,8 mmoles) en cloroformo (100 ml) que contenía trietilamina (5,5 g, 55 mmoles). La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante la noche, antes de separar el disolvente. La mezcla de reacción cruda resultante se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó rápidamente con HCl 1 N (400 ml). La capa ácida se extrajo después con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera antes de secar sobre sulfato magnésico, filtrar y separar el disolvente bajo vacío. El producto deseado (5,3 g, 94%) se aisló como un aceite amarillo pálido.

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,45 (m, 9H), 2,8-3,2 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,2 (m, 2H), 4,5-4,7 (m, 1H).

Compuesto Intermedio 8

Ácido (2S,4EZ)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-(etoxiimino)-2-pirrolidinacarboxílico

35 Se hizo una solución que contenía ácido (2S)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-oxo-2-pirrolidinacarboxílico (5,0 g, 22 mmoles) e hidrocloreto de *O*-etilhidroxilamina (6,4 g, 65,5 mmoles) en una mezcla 1:1 de piridina y etanol (100 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h antes de enfriar y separar el disolvente. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó rápidamente con HCl 1,3 N (40 ml). La capa ácida se extrajo después con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera antes de secar sobre sulfato magnésico, filtrar y separar el disolvente bajo vacío. El producto deseado (5,5 g, 93%) se aisló como un aceite amarillo pálido.

45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 1,3 (t, 3H), 1,55 (m, 9H), 2,9-2,7 (m, 1H), 3,4-3,1 (m, 1H), 4,1-4,3 (m, 4H), 4,6 (m, 1H), 12-13,5 (ancho, 1H).

Compuesto Intermedio 9

Ácido (2S,4EZ)-4-[(aliloxi)imino]-1-(ter-butoxicarbonil)-2-pirrolidinacarboxílico

50 Se hizo una solución que contenía ácido (2S)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-oxo-2-pirrolidinacarboxílico (5,0 g, 22 mmoles) e hidrocloreto de *O*-alilhidroxilamina monohidrato (7,2 g, 65,5 mmoles) en una mezcla 1:1 de piridina y etanol (100 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h antes de enfriar y separar el disolvente. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó rápidamente con HCl 1,3 N (40 ml). La capa ácida se extrajo después con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera antes de secar sobre sulfato magnésico, filtrar y separar el disolvente bajo vacío. El producto deseado (5,9 g, 94%) se aisló como un aceite amarillo pálido.

55 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,5 (m, 9H), 2,8-3,2 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 4,5-4,7 (m, 3H), 5,25 (m, 2H), 5,9 (m, 1H), 11,1 (s ancho, 1H).

Compuesto Intermedio 10

1-[(aminooxi)metil]-4-metoxibenceno

65 Se hizo una solución de Boc hidroxilamina (2,0 g, 17,1 mmoles) en THF seco (60 ml). Se añadió después hidruro sódico (1,1 g de una suspensión al 60% en aceite de parafina, 25,7 mmoles) y se agitó la suspensión. Se añadió después a la reacción una cantidad catalítica de KI antes de la adición cuidadosa de cloruro de 4-metoxibencilo (3,2 g, 20,4 mmoles). Se dejó después agitar la reacción durante la noche antes de separar el disolvente bajo vacío. Se

ES 2 303 854 T3

absorbió el residuo con dietiléter (100 ml) y se burbujeó HCl gaseoso durante 20 minutos, causando el comienzo de la precipitación del producto. Se tapó el matraz y se dejó reposar durante la noche. Se separó después por filtración el producto como una cera blanquecina (rendimiento 39-52% según partidas diversas).

¹H NMR (400 MHz, D₂O): 3,8 (s, 3H), 5 (s, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,4 (d, 2H).

Compuesto Intermedio 11

Ácido (2S,4EZ)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-[[4-(4-metoxibencil)oxi]imino]-2-pirrolidinacarboxílico

El mismo método empleado en la preparación del Compuesto Intermedio 7, pero partiendo de ácido (2S)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-oxo-2-pirrolidinacarboxílico (Compuesto Intermedio 1) y 1-[(aminooxi)metil]-4-metoxibenceno (Compuesto Intermedio 10) dio el compuesto del título como una goma con un rendimiento del 85%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO): 1,5 (m, 9H), 2,7-2,9 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 4,2 (m, 3H), 4,6 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,45 (d, 2H).

Compuesto Intermedio 12

Ácido 2'-metil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

A una mezcla de ácido 4-bromobenzoico (30 g, 0,15 moles), ácido 2-metilfenilborónico (24 g, 0,15 moles), carbonato sódico (250 g) en tolueno (500 ml) y agua (500 ml) se añadió tetraquis-trifenilfosfina paladio(0) (9 g, 0,0074 moles) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se tuvo a reflujo durante 10 h. Después de este tiempo, se añadieron a la mezcla de reacción 100 ml de NaOH al 10%, se separó la capa acuosa y se lavó con tolueno (2 x 200 ml). La acidificación de la capa acuosa con HCl 3 N dio un producto sólido, que se filtró, lavó con agua y secó. El producto crudo se cristalizó después en tolueno para producir ácido 2'-metil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (20 g, 62,5%). A la inversa, el producto podía obtenerse también a partir de 1-bromo-2-metilbenceno y ácido 4-carboxibencenoborónico, usando condiciones análogas.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): 2,2 (s, 3H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,43 (d, J = 9 Hz, 12H), 7,99 (d, J = 9 Hz, 2H), 13 (ancho, 1H).

De modo similar, usando los ácidos borónicos y bromuros de arilo comerciales apropiados, se obtuvieron los siguientes derivados de 1,1'-bifenilo intermedios relacionados (12): ácido 4'-metil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 2',3-dimetil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 2',6'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 2-metil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 3-metil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 2,2'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 3'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 2'-cloro[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 3'-cloro[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 4'-cloro[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 3',4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 2'-ciano[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 4-(2-piridinil)benzoico; ácido 4-(3-piridinil)benzoico; ácido 4-(4-piridinil)benzoico; ácido 4-(5-pirimidinil)benzoico; y otros.

Compuesto Intermedio 13

Ácido 4-(3-metil-2-piridinil)benzoico

Una mezcla de 2-bromo-3-metilpiridina (22,5 g, 0,1312 moles), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (25 g, 0,164 moles), Pd(PPh₃)₄ (9,5 g, 0,0082 moles) y carbonato sódico (200 g en 500 ml de agua) en tolueno (750 ml) se tuvo a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 h. Se separó la capa de tolueno y se destiló bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó después por cromatografía de columna para producir [4-(3-metil-2-piridinil)fenil]metanol (12 g, 47%).

A una solución de [4-(3-metil-2-piridinil)fenil]metanol (12 g, 0,06 moles) en DMF seca (150 ml) se añadió dicromato de piridinio (91 g, 0,24 moles) y se agitó a t.a. durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (250 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice para dar ácido 4-(3-metil-2-piridinil)benzoico (3 g, 25%) como un sólido blanco.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): 2,3 (s, 3H), 7,33 (dd, J = 7,5 Hz, 5H, 1H), 7,67 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,50 (d, J = 5 Hz, 1H), 13 (ancho, 1H).

ES 2 303 854 T3

Compuesto Intermedio 14

Ácido 4-(1-óxido-3-piridinil)benzoico

5 A una mezcla de ácido 4-tolilborónico (38 g, 0,28 moles), 3-bromopiridina (44 g, 0,28 moles), Na_2CO_3 (200 g) en tolueno (500 ml) y agua (500 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16 g, 0,014 moles) y se tuvo a reflujo durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción y la capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera, y se secó. El disolvente se separó para dar 4-(3-piridil)tolueno (42 g, 90%).

10 A una mezcla de 4-(3-piridil)tolueno (35 g, 0,207 moles) en piridina (400 ml) y agua (400 ml) se añadió por porciones KMnO_4 (163 g, 1,03 moles) y se tuvo a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se acidificó con HCl conc. El producto se lavó con agua y secó para dar ácido 4-(3-piridil)benzoico (32 g, 76%) como un sólido blanco. A una mezcla de ácido 4-(3-piridil)benzoico (22 g, 0,11 moles) en THF (2,5 l), se añadió mCPBA (152 g, 0,44 moles, 50%) y se agitó a t.a. durante 12 h. El sólido se filtró y lavó con THF para dar
15 ácido 4-(1-óxido-3-piridinil)benzoico (20 g, 86%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO): 7,5-7,8 (m, 5H), 7,9 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,33 (d, J = 5 Hz, 2H).

De modo similar, partiendo de ácido 4-tolilborónico (45 g, 0,33 moles) y 2-bromopiridina (52 g, 0,33 moles), se
20 obtuvo el compuesto intermedio relacionado ácido 4-(1-óxido-2-piridinil)benzoico.

Ejemplo 1

Procedimiento general para la saponificación de ésteres de metilo de compuestos intermedios de ácido 2-pirrolidina-
25 *carboxílico de tipo oximéter y/u olefina (Esquemas 3, 7)*

Una solución de hidróxido sódico (73 mg, 1,81 mmoles) en agua (1,2 ml) se añadió a un derivado de éster de metilo de prolina oximéter, por ejemplo, (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo (391 mg, 1,1 mmoles) en dioxano:agua 3:1 (12 ml) y se agitó la reacción durante 3 h. La
30 mezcla de reacción se lavó después con dietiléter (2 x 10 ml) y la fase acuosa se acidificó a pH 2 (HCl 0,1 N) y se extrajo en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó después sobre sulfato magnésico, se filtró y se separó después el disolvente bajo vacío para dar el producto deseado, por ejemplo, ácido (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxílico con un rendimiento del 91% como un aceite que se usó sin purificación adicional.

35 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2,25 (m, 3H, ArCH_3), 2,96-3,35 (m, 2H), 3,84 (m, 3H), 4,37 (s ancho, 2H), 5,17 (m, 1H), 7,14-7,32 (m, 4H, H arom.), 7,34-7,44 (m, 2H, H arom.), 7,53-7,63 (m, 2H, H arom.). M^+ (APCI $^+$): 353. M^- (APCI $^-$): 351,1.

40 Ejemplo 2

Métodos generales para la esterificación de compuestos intermedios de ácido 2-pirrolidinacarboxílico de tipo oximéter y/u olefina (Esquemas 2, 5, 7)

45 a) *Ésteres de metilo (por ejemplo, (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1,2-pirrolidinadacarboxilato de 1-ter-butil-2-metilo)*

Se hizo una solución del compuesto intermedio ácido 2-pirrolidinacarboxílico de tipo 2 oximéter y/u olefina, por ejemplo, ácido (2*S*,4*EZ*)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxílico (0,648 g, 2,5 mmoles) en una mezcla 1:1 de metanol y tolueno (35 ml). Se añadió después gota a gota a la solución agitada a temperatura ambiente bajo nitrógeno trimetilsilil diazometano (3,8 ml de una solución 2 M en hexanos, 7,5 mmoles). Tras completarse el desprendimiento de nitrógeno gaseoso, la solución amarilla resultante se evaporó bajo vacío y el residuo se filtró a
50 través de una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo. La separación del disolvente del filtrado dio el producto éster de metilo, por ejemplo, (2*S*,4*EZ*)-2-(metoxiimino)-2-pirrolidinadacarboxilato de 1-ter-butil-2-metilo como un aceite amarillo, (0,646 g, rendimiento 95%).

55 b) *Otros ésteres (por ejemplo, (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinadacarboxilato de sec-butilo)*

Se hizo una solución que contenía el compuesto intermedio ácido 2-pirrolidinacarboxílico de tipo 2 oximéter y/u olefina, por ejemplo, ácido (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxílico (50 mg, 0,14 mmoles), un alcohol, por ejemplo isobutanol (0,012 ml, 0,128 mmoles) y DMAP (6 mg, 0,05 mmoles) en DCM anhidro (5 ml). A 0°C, se añadió gota a gota EDC (27 mg, 0,14 mmoles) en DCM (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó 2 h a 0°C seguidas por 4 h a t.a.. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se redisolvió en EtOAc. La solución resultante se lavó con HCl 0,1 N, agua, NaHCO_3 sat. y salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. Después de filtrar a través de una almohadilla de sílice y evaporar los disolventes, se aisló el
60 producto deseado, por ejemplo, ácido (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinadacarboxílico como una mezcla de dos isómeros, como un aceite con un rendimiento del 69% (96,2% de pureza por HPLC).

ES 2 303 854 T3

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0,7-1,0 (m, 3H), 1,02-1,34 (m, 3H), 1,38-1,72 (m, 2H), 2,24 (m, 3H, ArCH₃), 2,75-3,18 (m, 2H), 3,84 (m, 3H, NOCH₃), 4,12-4,48 (m, 2H), 4,54-5,18 (m, 2H), 7,13-7,29 (m, 4H), 7,31-7,62 (m, 4H). M⁺(APCI⁺): 409.

5 Ejemplo 3

(2S,4EZ)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de ciclopentilo

10 Siguiendo los métodos generales indicados en el Ejemplo 2, partiendo de ácido (2S,4EZ)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxílico y ciclopentanol, se aisló el compuesto del título, tras cromatografía rápida, como una mezcla de dos isómeros, como un aceite con un rendimiento del 57% (95,6% de pureza por HPLC).

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,47-1,98 (m, 8H), 2,24 (m, 3H, ArCH₃), 2,73-3,14 (m, 2H), 3,84 (m, 3H, NOCH₃), 4,11-4,46 (m, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,99-5,32 (m, 2H), 7,15-7,28 (m, 4H), 7,31-7,41 (m, 2H), 7,51-7,62 (m, 2H). M⁺(APCI⁺): 421.

Ejemplo 4

20 *Método general para la síntesis en fase solución de derivados de oximéter pirrolidina de fórmula general (I) (Esquema 1); por ejemplo, (2S,4EZ)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo; (2S,4E)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo; (2S,4Z)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo; (2S,4EZ)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo*

25 a) *Método para la etapa de N-desprotección*

Método A: Se hizo una solución que contenía, por ejemplo, (2S,4EZ)-4-(metoxiimino)-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-ter-butil-2-metilo (0,892 g, 3,28 mmoles) en DCM anhidro (28 ml). Se añadió gota a gota TFA (20%, 7 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 20 min. Se evaporaron los disolventes y se aisló el producto deseado, por ejemplo, (2S,4EZ)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo (0,564 g, cuant.), como un aceite amarillo, y se usó sin purificación adicional.

35 Método B: Se hizo una solución que contenía, por ejemplo, (2S,4EZ)-4-(metoxiimino)-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-ter-butil-2-metilo (60 mg, 0,22 mmoles) en DCM anhidro (6 ml). A 0°C, se burbujeó lentamente HCl gaseoso a través de la reacción y se siguió a la desprotección por TLC. Después de aproximadamente 30 minutos, se evaporó el DCM. El producto se concentró bajo vacío en DCM (2-3 veces) para separar el HCl. El producto deseado, por ejemplo, (2S,4EZ)-4-(metoxiimino)-1,2-pirrolidinacarboxilato de metilo (38 mg, cuant.) se aisló como un aceite amarillo y se usó sin purificación adicional.

40 b) *Método para la etapa de N-taponamiento*

Método A (por ejemplo, (2S,4EZ)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo): Se hizo una solución de (2S,4EZ)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo (0,564 g, 3,28 mmoles), ácido 2'-metil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (0,765 g, 3,60 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,880 g, 7,21 mmoles) en una mezcla 7:3 de DCM y DMF (30 ml). Se añadió lentamente EDC (0,691 mg, 3,60 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a t.a. Se lavó con agua (20 ml dos veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó bajo vacío. La mezcla de producto crudo resultante, (2S,4EZ)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo, se purificó por cromatografía rápida, usando como eluyente ciclohexano/EtOAc 8:2. Después de varias cromatografías adicionales, podían separarse isómeros (E) y (Z): (2S,4E)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo (261 mg, 22%) se aisló como un polvo incoloro con una pureza del 98,3% por HPLC y se aisló (2S,4Z)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo (237 mg, 20%) como un polvo incoloro con una pureza del 98,3% por HPLC.

55 (2S,4E)-4-(Metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo: P.f. 38°C; IR (neto) ν 2952, 1743, 1640, 1405, 1206, 1177, 1045, 851 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,27 (s, 3H, ArCH₃), 2,92-3,18 (m, 2H), 3,81 (m, 3H), 3,87 (m, 3H), 4,37 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 7,16-7,32 (m, 4H, H arom.), 7,35-7,42 (m, 2H, H arom.), 7,55-7,67 (m, 2H, H arom.). M⁺(APCI⁺): 367,3. Análisis calculado para C₂₈H₂₉N₃O₄ 0,1 H₂O: C, 68,50; H, 6,08; N, 7,61. Encontrado: C, 68,23; H, 6,16; N, 7,45.

60 (2S,4Z)-4-(Metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo: P.f. 40°C; IR (neto) ν 2937, 1742, 1640, 1405, 1207, 1177, 1045, 754 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,27 (s, 3H, ArCH₃), 2,92-3,18 (m, 2H), 3,81 (m, 3H), 3,87 (m, 3H), 4,37 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 7,16-7,32 (m, 4H, H arom.), 7,35-7,42 (m, 2H, H arom.), 7,55-7,67 (m, 2H, H arom.). M⁺(APCI⁺): 367,3. Análisis calculado para C₂₈H₂₉N₃O₄: C, 68,84; H, 6,05; N, 7,65. Encontrado: C, 68,46; H, 6,26; N, 7,35.

ES 2 303 854 T3

Método B (por ejemplo, (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo): A una solución de ácido 2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (69 mg, 0,32 mmoles) en 9 ml de THF se añadieron cloruro de oxalilo (0,09 ml, 0,99 mmoles) y DMF (tres gotas) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 2 h a t.a. Se separó el disolvente proporcionando el cloruro de acilo correspondiente, cloruro de 2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-carbonilo. Este último se disolvió ahora en THF (7 ml) y se añadió lentamente a una solución a 0°C que contenía el compuesto de NH libre de la etapa previa, por ejemplo, (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo (38 mg, 0,22 mmoles), y trietilamina (2 eq., 0,44 mmoles, 0,06 ml) en una mezcla 1:1 de THF/DCM (12 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a t.a. Se añadió pol-trisamina (69 mg, 3,45 mmoles/g) con el fin de limpiar el exceso de cloruro de acilo. La mezcla se sacudió 5 h, se filtró y la solución resultante se lavó con NH₄Cl del 20% y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. Después de filtrar y evaporar los disolventes, el aceite oscuro resultante (3,26 g) se purificó por SPE (sorbente SAX) usando como eluyente DCM neto. El producto deseado, por ejemplo, (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo, se obtuvo como una mezcla de dos isómeros, como una espuma blanca con un rendimiento del 34% (97,3% de pureza por HPLC).

(2*S*,4*EZ*)-4-(Metoxiimino)-1-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,80-3,20 (m, 2H), 3,70-3,85 (m, 6H), 4,07-4,40 (m, 2H), 3,55-3,82 (m, 1H), 3,90-4,44 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 7,13-7,25 (m, 2H), 7,30-7,46 (m, 2H), 7,61 (m, 4H). M⁺(APCI⁺): 371,2.

c) Isomerización *E/Z*

El isómero E puro se isomerizó a una mezcla de los isómeros *E/Z* mediante el siguiente procedimiento: el isómero E se disolvió en una mezcla 3:1 de dioxano/agua. Se añadió NaOH (1,7 eq.; 0,52 ml de NaOH 1,6 N) y la solución resultante se agitó 2 h a t.a. La mezcla se neutralizó con HCl 0,1 N y se liofilizó. Los componentes de la mezcla *E/Z* resultante se separaron y purificaron por cromatografía rápida usando las mismas condiciones descritas antes.

Ejemplo 5

(2*S*,4*EZ*)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo

Siguiendo los métodos generales indicados en el Ejemplo 4, partiendo de (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1,2-pirrolidinacarboxilato de 1-*ter*-butil-2-metilo y ácido 4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-carboxílico, se aisló el compuesto del título, tras cromatografía rápida, como una mezcla de dos isómeros, como un aceite con un rendimiento del 39% (pureza del 97,6% por HPLC).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,72-3,20 (m, 2H), 3,74-3,87 (m, 6H), 4,10-4,42 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,53-7,61 (m, 6H). M⁺(APCI⁺): 371,2.

Ejemplo 6

(2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[4-(5-pirimidinil)benzoil]-2-pirrolidina-carboxilato de metilo

Siguiendo los métodos generales indicados en el Ejemplo 4, partiendo de (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1,2-pirrolidinacarboxilato de 1-*ter*-butil-2-metilo y ácido 4-(5-pirimidinil)benzoico, se obtuvo el compuesto del título, tras cromatografía rápida, como una mezcla de dos isómeros, como un aceite con un rendimiento del 68% (pureza del 93,0% por HPLC).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,64-3,20 (m, 2H), 3,74-3,87 (m, 6H), 4,16-4,64 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 7,64-7,73 (m, 4H), 8,97 (d, 2H), 9,26 (s, 1H). M⁺(APCI⁺): 355,3.

Ejemplo 7

(2*S*,4*EZ*)-1-[(1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxilato de metilo

Siguiendo los métodos generales indicados en el Ejemplo 4, partiendo de (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1,2-pirrolidinacarboxilato de 1-*ter*-butil-2-metilo y cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, se aisló el compuesto del título, tras cromatografía rápida, como una mezcla de dos isómeros, como un aceite con un rendimiento del 31% (pureza del 99% por HPLC).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,88 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,80 (m, 6H), 4,20-4,45 (m, 2H), 4,65 (s ancho, 1H), 5,15 (m, 1H), 7,33-7,49 (m, 4H), 7,54-7,69 (m, 5H). M⁺(APCI⁺): 353,2.

Ejemplo 8

(2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[4-(2-piridinil)benzoil]-2-pirrolidina-carboxilato de metilo

Siguiendo el método general indicado en el Ejemplo 4 (Método B), partiendo de (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1,2-pirrolidinacarboxilato de 1-*ter*-butil-2-metilo y ácido 4-(2-piridinil)benzoico, se obtuvo el compuesto del título, tras

ES 2 303 854 T3

cromatografía rápida (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 8:2), como una mezcla de dos isómeros, con un rendimiento del 45% (pureza del 95% por HPLC).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,90-3,20 (m, 2H), 3,70-3,85 (m, 6H), 4,26-4,35 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,30-7,76 (m, 4H), 8,10 (m, 2H), 8,73 (m, 1H). M⁺(ESI⁺): 354.

Ejemplo 9

(2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[4-(3-metil-2-piridinil)benzoil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo

10 Siguiendo el método general indicado en el Ejemplo 4 (Método B), partiendo de (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1,2-pirrolidinacarboxilato de 1-*ter*-butil-2-metilo y ácido 4-(3-metil-2-piridinil)benzoico, se obtuvo el compuesto del título, tras cromatografía rápida (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 8:2), como una mezcla de dos isómeros, con un rendimiento del 50% (pureza del 100% por HPLC).

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,38 (s, 3H), 2,80-3,20 (m, 2H), 3,70-3,85 (m, 6H), 4,21-4,41 (m, 2H), 5,16 (m, 1H), 7,64 (m, 6H), 8,55 (m, 1H). M⁺(APCI⁺): 368,2.

Ejemplo 10

20 *Método general para la síntesis en fase solución de derivados de pirrolidina oxima o hidrazona de fórmula general (I) (Esquema 6)*

25 a) *Método para la hidrólisis del grupo oximéter*

Los compuestos oximéter de partida (0,14 mmoles), polvo de paraformaldehído (95%, 1,41 mmoles) y Amberlyst 15 (30 mg) se mezclaron en acetona que contenía 10% de agua (2 ml). La reacción se agitó 4 h a 60°C. Se separaron por filtración los materiales insolubles y se lavaron con una pequeña cantidad de acetona. Se concentró el filtrado y se diluyó el residuo con DCM (15 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto de 4-cetopirrolidina deseado se aisló como un aceite amarillo y se usó sin purificación adicional (92%).

b) *Método para la formación de compuestos de oxima e/o hidrazona*

35 Se hizo una solución que contenía el derivado de cetopirrolidina de la etapa previa (0,11 mmoles) e hidrocloruro de hidroxilamina (0,17 mmoles) en cloroformo (1 ml) que contenía trietilamina (0,29 mmoles) o hidrato de hidrazina (4% en EtOH). Se agitaron después las mezclas de reacción a temperatura ambiente durante un día, antes de separar el disolvente. Las mezclas de reacción crudas resultantes se purificaron por cromatografía de columna usando DCM/MeOH (25:1) para recoger respectivamente los productos de oxima o hidrazona deseados.

Ejemplo 11

Método general para la síntesis en fase sólida de derivados ésteres de pirrolidina de fórmula general (I) (Esquema 8)

45 a) *Etapa de carga*

Se añadió resina de oxima de Kaiser (16,5 g, carga 1,57 mmoles/kg) a una solución del bloque de formación de ácido carboxílico de pirrolidina relevante (51,8 mmoles) y diisopropilcarbodiimida (8,1 ml, 51,8 mmoles) en diclorometano seco (150 ml). La suspensión resultante se sacudió durante la noche antes de filtrar en la bomba y lavar secuencialmente con DMF, DCM y finalmente dietiléter antes de secar a temperatura ambiente bajo vacío.

b) *Etapa de N-desprotección*

55 La resina obtenida en la etapa de carga se sacudió con una solución al 20% de ácido trifluoroacético en diclorometano (200 ml) durante 30 minutos de filtrar en la bomba y lavar secuencialmente con partes alícuotas de DMF, DCM y finalmente dietiléter antes de secar a temperatura ambiente bajo vacío.

c) *Etapa de N-taponamiento*

60 La resina de la etapa previa se transfirió a una placa de filtro de 96 pocillos (aproximadamente 50 mg de resina seca/pocillo) y cada pocillo se trató con un agente de derivación N-reactivo, por ejemplo, con alguna de las siguientes soluciones:

65 a) un cloruro de ácido (0,165 mmoles) y diisopropiletilamina (0,165 mmoles) en diclorometano seco (1 ml), durante la noche

b) un ácido (0,165 mmoles) y DIC (0,165 mmoles) en, dependiendo de la solubilidad del ácido carboxílico, diclorometano o NMP secos (1 ml) durante la noche.

ES 2 303 854 T3

Los tubos se cerraron con un tapón y se sacudieron durante la noche a temperatura ambiente. Se filtraron después las resinas, lavando la resina secuencialmente con partes alícuotas de DMF, DCM y finalmente dietiléter antes de secar a temperatura bajo vacío.

5 c) Etapa de división

Una solución de MeOH (20 eq., 50 μ l) y TEA (1 eq., 8 μ l) en DCM (1,45 ml) se añadió a cada tubo que contenía la resina de la etapa previa. Se sacudieron durante 2 días a temperatura ambiente. Se filtraron después en viales individuales y el disolvente se separó en una centrifuga de vacío para producir aproximadamente 10 mg de los productos correspondientes (entre 40 y 50% de rendimiento). Los productos se caracterizaron por LC (detección MaxPlot entre 10 230 y 400 nm) y espectrometría de masas (ES+). Todos los ejemplos siguientes se identificaron en base a la observación del ion molecular correcto en el espectro de masas, y se mostró que eran al menos 40% puros (usualmente 60-95% puros) por LC.

15 Ejemplo 12

(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxilato de etilo

Seguendo el método general indicado en el Ejemplo 11, partiendo de ácido (2S,4EZ)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxílico, cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo y etanol, se aisló el compuesto del título como una mezcla de dos isómeros con una pureza del 87,2% por HPLC.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,43 (m, 3H), 2,76-3,18 (m, 2H), 3,74-3,94 (m, 5H), 4,09-4,48 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 7,32-7,51 (m, 4H), 7,52-7,70 (m, 5H). M⁺(APCI⁺): 367.

25 Ejemplo 13

(2S,4EZ)-1-([2'-cloro1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo

Seguendo el método general indicado en el Ejemplo 11, partiendo de ácido (2S,4EZ)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxílico, ácido 2'-cloro[1,1'-bifenil]-4-carboxílico y metanol, se aisló el compuesto del título como una mezcla de dos isómeros con una pureza del 92,3% por HPLC.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,85 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,72-3,94 (m, 6H), 4,27 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,68 (s ancho, 1H), 5,15 (m, 1H), 7,23-7,35 (m, 3H), 7,42-7,53 (m, 3H), 7,55-7,64 (m, 2H). M⁺(APCI⁺): 387.

Ejemplo 14

(2S,4EZ)-1-([2'-ciano1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo

Seguendo el método general indicado en el Ejemplo 11, partiendo de ácido (2S,4EZ)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxílico, ácido 2'-ciano[1,1'-bifenil]-4-carboxílico y metanol, se aisló el compuesto del título como una mezcla de dos isómeros con una pureza del 91,6% por HPLC.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,75-3,18 (m, 2H), 3,72-3,94 (m, 6H), 4,25 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,62 (s ancho, 1H), 5,15 (m, 1H), 7,40-7,55 (m, 3H), 7,56-7,71 (m, 4H), 7,77 (m, 1H). M⁺(APCI⁺): 378.

Ejemplo 15

(2S,4EZ)-4-(metoxiimino)-1-([2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]carbonil)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo

Seguendo el método general indicado en el Ejemplo 11, partiendo de ácido (2S,4EZ)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxílico, ácido 2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico y metanol, se aisló el compuesto del título como una mezcla de dos isómeros con una pureza del 86,3% por HPLC.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,85 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,72-3,94 (m, 6H), 4,26 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,62 (s ancho, 1H), 5,17 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,74 (m, 1H). M⁺(APCI⁺): 421.

Ejemplo 16

(2S,4EZ)-1-[2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il]carbonil)-4-(metoxi)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo

Seguendo el método general indicado en el Ejemplo 11, partiendo de ácido (2S,4EZ)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxílico, ácido 2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-carboxílico y metanol, se aisló el compuesto del título como una mezcla de dos isómeros con una pureza del 92,1% por HPLC.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,85 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,67-3,94 (m, 9H), 4,23-4,49 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 6,94-7,07 (m, 2H), 7,26-7,67 (m, 6H). M⁺(APCI⁺): 383.

Ejemplo 17

(2S,4EZ)-1-[2',6'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il]carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo

- 5 Siguiendo el método general indicado en el Ejemplo 11, partiendo de ácido (2S,4EZ)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxílico, ácido 2',6'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico y metanol, se aisló el compuesto del título como una mezcla de dos isómeros con una pureza del 88,3% por HPLC.

10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,98 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,67-3,18 (m, 2H), , 3,65-3,94 (m, 6H), 4,12-4,75 (m, 3H), 5,15 (m, 1H), 7,05-7,27 (m, 5H), 7,35-7,67 (m, 2H). M⁺(APCI⁺): 381.

Ejemplo 18

(2S,4EZ)-1-[(2',3'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo

- 15 Siguiendo el método general indicado en el Ejemplo 11, partiendo de ácido (2S,4EZ)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxílico, ácido 2',3'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico y metanol, se aisló el compuesto del título como una mezcla de dos isómeros con una pureza del 81,4% por HPLC.

20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,20-2,45 (m, 6H), 2,72-3,20 (m, 2H), , 3,65-3,94 (m, 6H), 3,96-4,24 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 7,10-7,29 (m, 7H). M⁺(APCI⁺): 381.

Ejemplo 19

25 *(2S,4EZ)-1-[(3-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo*

Siguiendo el método general indicado en el Ejemplo 11, partiendo de ácido (2S,4EZ)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxílico, ácido 3-metil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico y metanol, se aisló el compuesto del título como una mezcla de dos isómeros con una pureza del 82,3% por HPLC.

30 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,40 (m, 3H, ArCH₃), 2,65-3,20 (m, 2H), 3,74-3,87 (m, 6H), 3,92-4,20 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 7,16-7,48 (m, 2H), 7,56 (m, 2H). M⁺(APCI⁺): 367.

Ejemplo 20

35 *(2S,4EZ)-1-[(3',4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo*

- 40 Siguiendo el método general indicado en el Ejemplo 11, partiendo de ácido (2S,4EZ)-1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxílico, ácido 3',4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-carboxílico y metanol, se aisló el compuesto del título como una mezcla de dos isómeros con una pureza del 91,9% por HPLC.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,72-3,18 (m, 2H), 3,65-3,94 (m, 6H), 4,21 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 7,35-7,69 (m, 7H). M⁺(APCI⁺): 421.

Ejemplo 21

Preparación de una formulación farmacéutica

- 50 Los siguientes Ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas según la presente invención, aunque sin restringirse a ellas.

Formulación 1

Pastillas

- 55 Un compuesto de pirrolidina de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un aglomerante de gelatina seca en una relación en peso de aproximadamente 1:2. Se añade como lubricante una pequeña cantidad de estearato magnésico. La mezcla se forma en pastillas de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto de pirrolidina activo por pastilla) en una prensa de pastillas.

60 Formulación 2

Cápsulas

- 65 Un compuesto de pirrolidina de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación en peso de aproximadamente 1:1. Se llenan con la mezcla cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto de pirrolidina activo por cápsula).

ES 2 303 854 T3

Formulación 3

Líquido

5 Se mezclan un compuesto de pirrolidina de fórmula (I) (1.250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma xantano (4 mg), se hacen pasar a través de un tamiz de 2.000 μm de abertura y se mezclan después con una solución preparada previamente de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen con agua benzoato sódico (10 mg), sabor y color, y se añaden con agitación. Se añade después suficiente agua para producir un volumen total de 5 ml.

10

Formulación 4

Pastillas

15 Un compuesto de pirrolidina de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un aglomerante de gelatina seca en una relación en peso de aproximadamente 1:2. Se añade como lubricante una pequeña cantidad de estearato magnésico. La mezcla se forma en pastillas de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto de pirrolidina activo) en una prensa de pastillas.

20

Formulación 5

Inyección

25 Un compuesto de pirrolidina de fórmula (I) se disuelve en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril tamponada hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

Ejemplo 22

30

Ensayos biológicos

Los compuestos según la fórmula (I) pueden someterse a los siguientes ensayos:

35 a) *Ensayo de unión de competición in vitro en receptor de hOT con ensayo de proximidad de escintilación (véase Cook, N.D. et al. Pharmaceutical Manufacturing International 1992; págs. 49-53)*

40 Este ensayo permite determinar la afinidad de los compuestos de ensayo por el receptor de oxitocina humana (hOT). Se suspendieron membranas de HEK293EBNA (células que expresan el receptor de hOT) en tampón que contenía Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl_2 5 mM y BSA al 0,1% (p/v). Las membranas (2-4 μg) se mezclaron con perla de SPA de 0,1 mg revestida con aglutinina de germen de trigo (perlas de WGA-PVT-polietilenimina de Amersham) y 0,2 nM de la [^{125}I]-OVTA radiomarcada (siendo OVTA ornitina vasoactiva, un análogo de OT para experimentos de unión competitiva). Se determinó la unión no específica en presencia de oxitocina 1 μM . El volumen de ensayo total fue 100 μl . Las placas (placa Corning® NBS) se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min y se contaron en un contador de escintilación de placas Mibrobeta®. La unión competitiva se realizó en presencia de compuestos de

45 fórmula (I) a las siguientes concentraciones: 30 μM , 10 μM , 1 μM , 300 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, 100 pM y 10 pM. Los datos de unión competitiva se analizaron usando el programa de ajuste de curvas, no lineal, iterativo, "Prism" (GraphPad Software, Inc.).

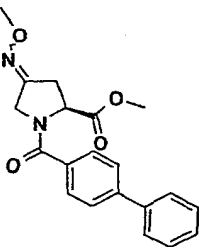
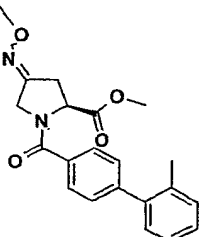
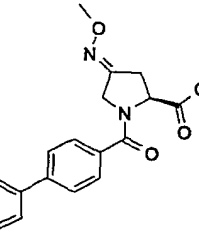
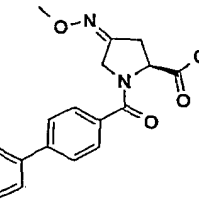
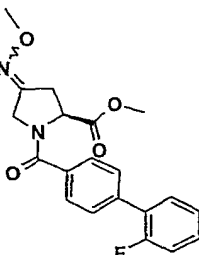
50 La capacidad de los derivados de pirrolidina de fórmula (I) para inhibir la unión de ^{125}I -OVTA al receptor de OT se valoró usando el ensayo biológico *in vitro* descrito antes. En la Tabla 1 se dan valores representativos para algunos compuestos ejemplos, en los que la afinidad de unión de los compuestos se expresa por la IC_{50} (μM), que es la concentración en la que se consigue una inhibición de OT-R del 50%. A partir de estos valores, puede derivarse que dichos compuestos de ensayo según la fórmula (I) muestran una unión significativa al receptor de oxitocina.

55 Según una realización preferida, los compuestos de la invención presentan afinidades de unión (K_i (μM)) de menos de 0,40 μM , más preferido de menos de 0,1 μM .

60

65

TABLA 1

Estructura	Nombre IUPAC	Afinidad de unión a OT-R humano IC ₅₀ (μM)
	(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil-4-ilcarbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo	0,045
	(2S,4EZ)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo	0,028
	(2S,4E)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo	0,036
	(2S,4Z)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo	0,012
	(2S,4EZ)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo	0,10

b) Ensayo funcional N° 1: Inhibición de la movilización de Ca²⁺ mediada por oxitocina por FLIPR® (lector de placas de formación de imagen fluorimétrico)

La acción de OT en el receptor de OT provoca una cascada compleja de sucesos en la célula que conduce a un aumento de la concentración de Ca²⁺ intra-citoplásmica. Este aumento de la concentración de Ca²⁺ produce liberación de calcio del retículo sarcoplásmico (almacenes de calcio) en el citoplasma y de aflujo de calcio del espacio extracelular a través de los canales de Ca²⁺. Esta movilización de Ca²⁺ en el citoplasma provoca a la maquinaria contráctil de las células miométriales, lo que conduce a contracciones uterinas (véase Gimpl G. y Fahrenholz, F. *Physiological Reviews* **2001**, 81, 629-683, así como Mitchell, B.F. y Schmid, B. *J. Soc. Gynecol. Invest.* **2001**, 8, 122-33).

ES 2 303 854 T3

Este ensayo permite la medición de la inhibición de la movilización de calcio mediada por OT/OT-R por compuestos de ensayo de fórmula (I).

FLIP® es un dispositivo de formación de imágenes fluorimétrico usando un láser (láser de ion Argón) para iluminación y lectura simultáneas (cámara CCD enfriada) de cada pocillo de una placa de 96 pocillos, permitiendo así mediciones rápidas en un gran número de muestras.

Preparación de las placas: Se pre-revistieron placas de FLIPR con 10 µg/ml de PLL (poli-L-lisina) + 0,1% de gelatina para incorporar células HEK293EBNA (células de riñón embrionario humano que expresan el receptor de hOT) y se incubaron durante 30 min hasta 2 días a 37°C. Las células se pusieron en placa en placas de 96 pocillos (60.000 células/pocillo).

Marcado con fluo-4: Se disolvieron 50 µg de fluo-4 (colorante fluorescente sensible a Ca²⁺) en 20 µl de ácido plurónico (20% en DMSO). El fluo-4 disuelto se diluyó después en 10 ml de medio de cultivo de DMEM (medio esencial mínimo de Dubecco)-F12. Se lavaron las placas una vez con medio DMEM-F12. Se añadieron 100 µl del medio DMEM-F12 que contenía fluo-4 a las células HEK que se incubaron durante 1,5-2 h en este medio fluorescente. El fluo-4 se absorbió por el citoplasma de las células.

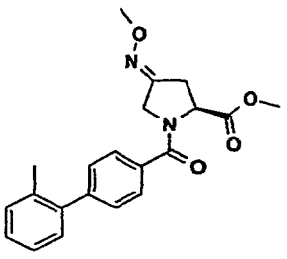
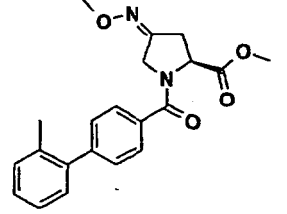
Tampón: NaCl 145 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 1 mM, Hepes 10 mM, glucosa 10 mM, EGTA (ácido etilen-bis oxietileno nitrilo tetraacético). El pH se ajustó en 7,4.

Realización del ensayo: Se preparó un mínimo de 80 µl/pocillo de compuestos de fórmula (I) (5x) en el tampón anterior (1x) (placas de 96 pocillos). Los compuestos de fórmula (I) se añadieron a las placas de 96 pocillos en diferentes concentraciones (30 µM, 10 µM, 1 µM, 300 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, 100 pM y 10 pM). La OT se añadió con una concentración de 40 nM.

La fluorescencia relativa de fluo-4 ($\lambda_{ex} = 488 \text{ nm}$, $\lambda_{em} = 590 \text{ nm}$) se mide después por el FLIPR en presencia o ausencia de compuestos de fórmula (I). Siendo la fluorescencia del marcador sensible a la cantidad de Ca²⁺, pueden detectarse los movimientos de Ca²⁺. Después, puede determinarse la capacidad de compuestos de fórmula (I) para antagonizar la movilización de Ca²⁺ intracelular inducida por oxitocina mediada por el receptor de oxitocina.

Las actividades de los derivados de pirrolidina según la fórmula (I) se valoraron usando el ensayo biológico *in vitro* descrito antes. En la Tabla 2 se dan valores representativos para algunos compuestos ejemplos. Los valores se refieren a la concentración de los compuestos de ensayo según la fórmula (I) necesaria para antagonizar en 50% la movilización de Ca²⁺ intracelular de OT/OTR. A partir de los valores, puede derivarse que dichos compuestos ejemplos según la fórmula (I) presentan una actividad significativa como antagonistas de receptores de oxitocina.

TABLA 2

Estructura	Nombre IUPAC	Inhibición de movilización de Ca ²⁺ , IC ₅₀ de hOT-R (µM)
	(2S,4E)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo	0,015
	(2S,4Z)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo	0,015

c) Ensayo funcional N° 2: Inhibición de IP3 (trifosfato de inositol) - Síntesis en células HEK/EBNA-OTR

La interacción de OT en el receptor de OT conduce a la síntesis de IP3, siendo IP3 un segundo mensajero para la liberación de Ca^{2+} del retículo endoplásmico, implicada en el proceso de provocación de la contracción uterina (véase Mitchell, B.F. y Schmid, B. *J. Soc. Gynecol. Invest.* **2001**, 8, 122-33).

Este ensayo puede usarse para mostrar la inhibición de la síntesis de IP3 mediada por OT/OT-R usando los compuestos de ensayo de fórmula (I).

Estimulación de las células: Se pusieron en placas de 12 pocillos costar células HEK/EBNA OTR (de rata o humanas), y se equilibraron durante 15-24 h con 4 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ de $[\text{H}^3]$ -inositol radiomarcado con 1% de FCS (0,5 ml/pocillo) y sin suplemento de inositol. Se aspira el medio que contiene la marca. Se añade medio DMEM (sin FCS, inositol), Hepes 20 mM (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico), y 1 mg/ml de BSA que contiene LiCl 10 mM (recién preparado), y se incuba durante 10-15 min a 37°C. El agonista (es decir, oxitocina usada con una concentración de 10 nM) y los antagonistas (es decir, los compuestos de ensayo de fórmula (I) pueden usarse en una concentración de 10 μM , 1 μM , 300 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, 100 pM y 10 pM y 3 pM) pueden añadirse en el momento requerido (15-45 min), seguido por aspiración del medio. En presencia de OT, el inositol radiomarcado se convierte en IP3 radiomarcado. El antagonismo de OT en el receptor de OT inhibe la formación de IP3.

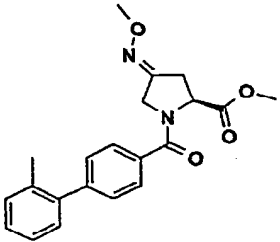
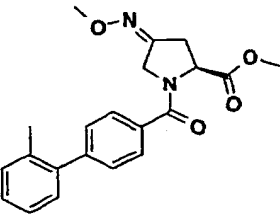
La cantidad del IP3 radiomarcado puede determinarse mediante la elaboración subsiguiente. Se detiene la reacción con 1 ml de solución STOP (es decir, ácido perclórico 0,4 M) y se deja reposar durante 5-10 minutos a temperatura ambiente. Después, se transfieren 0,8 ml a tubos que contienen 0,4 ml de solución neutralizante (KOH 0,72 M/ KHCO_3 6 M) y los tubos se someten a vórtice y se mantienen en frío durante al menos 2 h.

Separación de IP's: Las muestras se centrifugan en una centrífuga de parte superior tablero a 3.000-4.000 rpm durante 15 min. Se transfiere 1 ml del sobrenadante a nuevos tubos que contienen 2,5 ml de H_2O . Se equilibra resina empaquetada (Dowex AG1X8) con 20 ml de H_2O , y las muestras completas se vierten en las columnas de cromatografía, separando así la mezcla. Para separar inositol libre, se realizan dos lavados con 10 ml de H_2O .

Elución de IP's totales: La elución se consigue usando 3 ml de formiato amónico 1 M/ácido fórmico 0,1 M. El eluyente se recoge en tubos de recuento de escintilación, tras la adición de 7 ml de líquido de escintilación. La cantidad de $[\text{H}^3]$ -IP3 se determina por un contador de escintilación.

La capacidad de compuestos de fórmula (I) para antagonizar eficazmente a la síntesis de IP3 inducida por oxitocina mediada por el receptor de oxitocina puede valorarse usando el ensayo biológico *in vitro* descrito antes.

TABLA 3

Estructura	Nombre IUPAC	Inhibición de la síntesis de IP3, IC_{50} de OT-R de rata (μM)
	(2S,4E)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo	0,077
	(2S,4Z)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo	0,023

ES 2 303 854 T3

d) Método *in vivo* para inhibición de contracciones uterinas

El ensayo evalúa el efecto biológico de los compuestos ensayados en un modelo *in vivo* de parto prematuro, nacimiento prematuro.

Se trataron ratas hembras Charles River CD (SD) BR no preñadas (9-10 semanas de edad, 200-250 g) a las 18 y 24 horas antes del experimento con 250 µg/kg, i.p., de dietilestilbestrol (DES). Para el ensayo, se anestesió el animal con uretano (1,75 g/kg i.p.) y se puso en una mesa de operaciones homeotérmica. Se aisló la tráquea y se canuló con un tubo de polietileno (PE) adecuado. Se hizo una incisión en la línea media al nivel del hipogastrio y se expuso un cuerno uterino, se canuló su extremo cefálico con un tubo de PE240 y, tras llenar la cavidad interna con 0,2 ml de solución salina fisiológica estéril, se conectó a un sistema de amplificación/registro "Gemini" mediante un transductor de presión P231D Gould Statham.

Se aisló una vena yugular, se canuló con un tubo de PE60 y se conectó a una aguja de mariposa para proporcionar una vía i.v. de administración de los compuestos de ensayo mediante una jeringa de entrega.

En el caso de administración intraduodenal de los compuestos de ensayo, el duodeno puede aislarse y canularse de manera similar a través de una pequeña incisión en su pared.

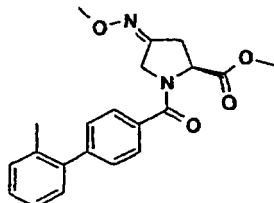
Se aisló también una arteria carótida y se canuló con un catéter de PE60 y se conectó a una jeringa adecuada para recogida de muestras de sangre.

Después de un período de estabilización y durante todo el experimento, se inyectó repetidamente la misma dosis de oxitocina intravenosamente a intervalos de 30 min. Cuando se obtuvieron respuestas contráctiles reproducibles del útero al mismo estímulo por OT (dosis seleccionada de oxitocina), se administró la dosis del compuesto de ensayo o del de referencia (vehículo). Se continuaron ciclos de inyección adicionales de la misma dosis de oxitocina (inyecciones de OT a intervalos de 30 min) durante un tiempo adecuado después del tratamiento para valorar los efectos inhibidores y la reversibilidad de estos efectos.

La respuesta contráctil del útero a la oxitocina se cuantificó midiendo la presión intrauterina y el número de contracciones. El efecto de los compuestos de referencia y ensayo se evaluó comparando los valores de presión pre- y post-tratamiento. Además, a los 2, 30, 90 y 210 minutos después de la administración del compuesto de ensayo, se retiró una muestra de sangre de 0,5 ml de la arteria carótida canulada de cada animal experimental. Se obtuvo plasma por procedimiento de laboratorio estándar y las muestras resultantes se guardaron a -20°C.

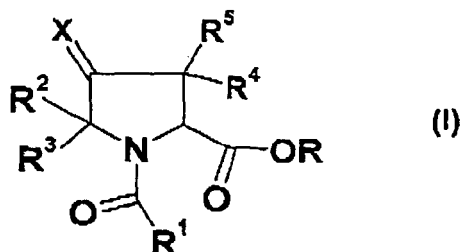
Las actividades de los derivados de pirrolidina de fórmula (I) pueden valorarse usando el ensayo biológico *in vivo* descrito antes. Los valores representativos para un compuesto ejemplo se dan en la Tabla 4. Los valores se refieren a la capacidad del compuesto ejemplo según la fórmula (I) para antagonizar eficazmente las contracciones uterinas inducidas por oxitocina en la rata. De los valores mostrados en la Tabla 4 puede derivarse que dicho compuesto de ensayo ejemplo según la fórmula (I) presenta una actividad significativa como tocolítico, es decir, agente de relajación uterina.

TABLA 4

Estructura	Nombre IUPAC	Vía de administración/ vehículo	% de reducción de la contracción uterina	Dosis (mg/kg)
	(2S,4Z)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo	Intravenosa; PEG400/solución salina 50:50; 5 ml/kg de infusión	-35,4±7,0	1
			-49,0±6,5	3
			-51,8±9,2	10

REIVINDICACIONES

1. El uso de un éster de pirrolidina según la fórmula (I)



así como sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, así como sus sales aceptables farmacéuticamente, en la que

X se selecciona del grupo constituido por CR^6R^7 , NOR^6 y NNR^6R^7 ;

R se selecciona del grupo comprendido por, o consistente en, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo de 3-8 miembros saturado o insaturado que puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, arilo, heteroarilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroarilo y alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cicloalquilo de 3-8 miembros saturado o insaturado;

R^1 se selecciona del grupo comprendido por, o consistente en, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3-8 miembros saturado o insaturado, acilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo y alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroarilo, pudiendo estar condensados dichos grupo cicloalquilo o arilo o heteroarilo con 1-2 grupos cicloalquilo o arilo o heteroarilo adicionales;

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre sí del grupo constituido por hidrógeno, halógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo comprendido por, o consistente en, hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, tioalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, ciano, nitro, acilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo de 3-8 miembros saturado o insaturado no sustituido o sustituido que puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, arilo, heteroarilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroarilo y alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cicloalquilo de 3-8 miembros saturado o insaturado;

o R^6 y R^7 podrían formar junto con el átomo de N al que están unidos un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3-8 miembros, que puede contener 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, S y O, y que está opcionalmente condensado con un arilo, heteroarilo o anillo cicloalquilo saturado o insaturado de 3-8 miembros;

para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de parto prematuro, nacimiento prematuro y dismenorrea.

2. El uso según la reivindicación 1, en el que X es NOR^6 , y R^6 se selecciona del grupo constituido por H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, acilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3-8 miembros saturado o insaturado, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo y alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroarilo, pudiendo estar condensados dichos grupo cicloalquilo o arilo o heteroarilo con 1-2 grupos cicloalquilo o arilo o heteroarilo adicionales.

3. El uso según la reivindicación 2, en el que R^6 es H o CH_3 .

4. El uso según alguna de las reivindicaciones precedentes, en el que R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, arilo, heteroarilo o cicloalquilo de 3-8 miembros saturado o insaturado.

5. El uso según la reivindicación 4, en el que R^1 es un bifenilo.

6. El uso según alguna de las reivindicaciones precedentes, en el que X es NOR^6 , R^6 es H, un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o arilo o un grupo alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo, y R^1 se selecciona entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo o alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ arilo.

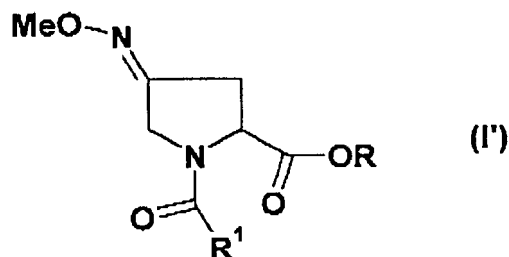
7. El uso según la reivindicación 6, en el que R^6 es metilo, R es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en particular un grupo metilo, y R^1 es un bifenilo.

8. El uso de un derivado de pirrolidina según alguna de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada entre parto prematuro, nacimiento prematuro y dismenorrea por modulación de receptor de oxitocina.

9. El uso según la reivindicación 8, en el que dicha modulación consiste en bloquear el receptor de oxitocina o en antagonizar la unión de oxitocina a su receptor.

10. El uso de un derivado de pirrolidina según alguna de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de trastornos mediados por el receptor de oxitocina.

11. Un compuesto éster de pirrolidina de fórmula (I')



en la que R se selecciona entre alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆ arilo, alquil C₁-C₆ heteroarilo o cicloalquilo de 3-8 miembros, y R¹ se selecciona entre un grupo 1,1'-bifenilo, piridinil-fenilo o pirimidinil-fenilo.

12. Un compuesto éster de pirrolidina según la reivindicación 11, en el que R es un grupo metilo.

13. Un compuesto éster de pirrolidina según alguna de las reivindicaciones 11 o 12, en el que R¹ es un grupo 1,1'-bifenilo.

14. Un compuesto éster de pirrolidina según alguna de las reivindicaciones 11 o 13, en el que R¹ es un grupo 1,1'-bifenilo que está sustituido con 1 o 2 restos seleccionados del grupo consistente en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno y CN.

15. Un derivado de pirrolidina según alguna de las reivindicaciones 11 a 14, seleccionado del grupo constituido por:

- (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
- (2*S*,4*EZ*)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
- (2*S*,4*E*)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
- (2*S*,4*Z*)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
- (2*S*,4*EZ*)-1-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
- (2*S*,4*Z*)-1-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
- (2*S*,4*EZ*)-1-[(2'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
- (2*S*,4*EZ*)-1-[(2'-ciano[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
- (2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
- (2*S*,4*EZ*)-1-[(2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
- (2*S*,4*EZ*)-1-[(2',6'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
- (2*S*,4*EZ*)-1-[(2',3-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
- (2*S*,4*EZ*)-1-[(3-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo
- (2*S*,4*EZ*)-1-[(3',4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo

ES 2 303 854 T3

(2*S*,4*EZ*)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de etilo

(2*S*,4*E*)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de sec-butilo

(2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-2-pirrolidinacarboxilato de ciclopentilo

(2*S*,4*EZ*)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxilato de metilo

(2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[4-(5-pirimidinil)benzoil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo

(2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[4-(2-piridinil)benzoil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo

(2*S*,4*EZ*)-4-(metoxiimino)-1-[4-(3-metil-2-piridinil)benzoil]-2-pirrolidinacarboxilato de metilo.

16. Un derivado de pirrolidina según alguna de las reivindicaciones 11 a 15, para uso como medicamento.

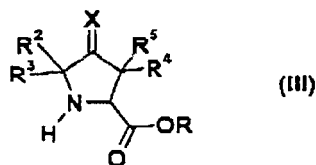
17. Una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado de pirrolidina según alguna de las reivindicaciones 11 a 14, y un vehículo, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente del mismo.

18. El éster de pirrolidina como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento y/o prevención de parto prematuro, nacimiento prematuro y dismenorrea.

19. Un derivado de pirrolidina según la reivindicación 16, para uso en el tratamiento y/o prevención de parto prematuro, nacimiento prematuro y dismenorrea.

20. Un procedimiento de preparación de un compuesto según alguna de las reivindicaciones 11 a 15, que comprende las etapas de

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



en la que X es NOME, R²-R⁵ son H y R es como se ha definido en la reivindicación 11 o la reivindicación 12,

con un ácido carboxílico o cloruro de acilo de fórmulas (IVa) o (IVb)



IVa (Y=Cl)
IVb (Y=OH)

en las que R¹ es como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 11, 13 o 14.