

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 020 435**

51 Int. Cl.:

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

C07D 207/263 (2006.01)

C07D 207/416 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2021 PCT/PL2021/050026**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.10.2021 WO21210997**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2021 E 21732998 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2025 EP 4135840**

54 Título: **Derivados de aminoácidos modificados solubles en agua para el tratamiento de enfermedades neurológicas y trastornos psiquiátricos seleccionados**

30 Prioridad:

16.04.2020 PL 43356720

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.05.2025

73 Titular/es:

UNIWERSYTET JAGIELLONSKI (50.00%)

ul. Golebia 24

31-007 Kraków, PL y

WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

(50.00%)

72 Inventor/es:

KAMINSKI, KRZYSZTOF;

ABRAM, MICHAŁ;

JAKUBIEC, MARCIN;

RAPACZ, ANNA;

MOGILSKI, SZCZEPAN;

LATA CZ, GNIEWOMIR y

STRUGA, MARTA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 3 020 435 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de aminoácidos modificados solubles en agua para el tratamiento de enfermedades neurológicas y trastornos psiquiátricos seleccionados

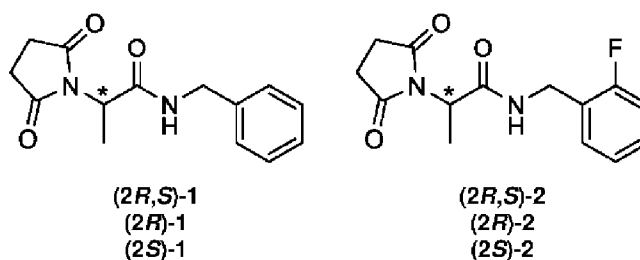
Campo de la invención

La invención se refiere a compuestos químicos, que con respecto a su estructura, son derivados de aminoácidos modificados solubles en agua.

Los compuestos descritos en la presente solicitud son análogos cercanos de sustancias conocidas en la técnica, y se proponen para el tratamiento de trastornos neurológicos (epilepsia, dolor neuropático y migraña), así como trastornos psiquiátricos, por ejemplo, ansiedad y depresión. En comparación a sus precursores, los compuestos de acuerdo con la presente invención se caracterizan por propiedades físicas y biofarmacéuticas más favorables, es decir, por una mejor solubilidad en agua, por lo tanto, se pueden utilizar como sustancias activas en preparaciones medicinales. La buena solubilidad en agua de los compuestos divulgados es beneficiosa para el desarrollo de formas de dosificación tanto orales como parenterales.

Antecedentes de la invención

Los estudios anteriores sobre derivados de pirrolidina-2,5-diona como candidatos para nuevos fármacos antiepilépticos, han revelado que los compuestos con alanina como la parte central de la molécula, tienen propiedades farmacológicas particularmente favorables y un alto margen de seguridad. Las modificaciones químicas beneficiosas de este aminoácido dependieron de la incorporación del grupo amino de alanina en un anillo de succinimida, así como la sustitución del grupo carboxílico del aminoácido del título, con una porción benzilamina (Kamiński, *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 2548-2561; Rapacz, *et al. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2017, 6, 567-579). Entre estos derivados, los compuestos con un anillo aromático que está sustituido o insustituido con un átomo de flúor en la posición 2 tienen propiedades biológicas particularmente favorables, en donde, los compuestos con la configuración *R* absoluta demuestran la actividad más potente (sustancias divulgadas en la solicitud de patente polaca núm. P.429656). Es importante destacar que estas moléculas en dosis efectivas anticonvulsivas incrementan la actividad locomotora espontánea de los ratones, lo que excluye su efecto sedante, que es uno de los efectos adversos más comunes de los fármacos antiepilépticos actualmente en farmacoterapia. El efecto estimulante no se observó para el enantiómero *S* y la mezcla racémica (*R,S*). Los compuestos conocidos muestran una amplia actividad protectora en modelos animales de convulsión epiléptica, y en el caso de los enantiómeros *R*, también se ha demostrado su eficacia en modelos animales de dolor neuropático, y en el modelo de depresión y ansiedad. Las estructuras generales de los compuestos divulgados se ilustran a continuación.



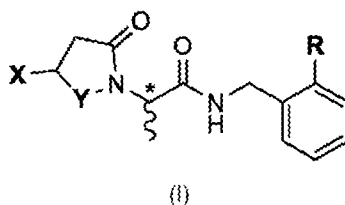
Estructuras de compuestos conocidos en el estado de la técnica

A pesar de los datos biológicos favorables para las sustancias mencionadas anteriormente, en particular para los compuestos con la configuración *R* absoluta -(2*R*)-1 y (2*R*)-2, su solubilidad en agua insatisfactoria puede provocar un problema grave en el desarrollo clínico adicional de los compuestos. Se debe enfatizar, que la solubilidad en agua del compuesto es una de las propiedades físicas más importantes de los candidatos a fármaco, especialmente en términos de absorción desde el tracto gastrointestinal, facilidad de preparación de la formulación apropiada del fármaco, y la posibilidad de administración parenteral (principalmente intravenosa) de la preparación. La solubilidad en agua deficiente del ingrediente activo también es la razón principal de la baja disponibilidad farmacéutica y/o biológica después de la administración oral, lo que a menudo conduce a la discontinuación del desarrollo de un nuevo candidato a fármaco en los ensayos preclínicos y clínicos. Además, los datos de la literatura indican que casi el 70% de los candidatos a fármacos son poco solubles en agua (Khadka *et al. J. Pharm. Sci.* 2014, 9, 304-316). De manera importante, en el caso de una sustancia con baja solubilidad en agua, la concentración terapéutica en la sangre después de la administración oral usualmente se logra al incrementar la dosis utilizada. Sin embargo, esta solución provoca un riesgo de toxicidad gastrointestinal local, toxicidad sistémica, e incrementa la probabilidad de interacciones de fármacos. Por lo tanto, la buena solubilidad en agua se ha

identificado como una de las propiedades físicas clave que se tienen en cuenta en la búsqueda y el desarrollo de nuevos candidatos a fármacos. (Vo et al. *Europea J. Pharm. Biopharm.* 2013, 85, 799-813; Kawabata et al. *Int. J. Pharm.* 2011, 420, 1-10). Los métodos básicos utilizados para mejorar la solubilidad de las sustancias en agua incluyen métodos físicos (por ejemplo, reducción del tamaño de partícula por micronización, modificación de la estructura cristalina, formación de mezclas eutécticas o dispersiones sólidas del fármaco en el portador, etc.), y métodos químicos, tal como modificaciones estructurales que tienen como objetivo el incremento de la polaridad del compuesto, sal, o formación de profármaco (Göke et al. *Europea J. Pharm. Biopharm.* 2018, 126, 40-56; Jermain et al. *Int. J. Pharm.* 2018, 535, 379-392). Teniendo en cuenta los hechos anteriores, el problema técnico resuelto por la presente invención es proporcionar sustancias que son análogos cercanos de los compuestos de plomo conocidos en el estado de la técnica mencionados anteriormente, en particular con la configuración *R* del centro estereogénico en la porción aminoácido, pero con propiedades físicas y biofarmacéuticas mucho más favorables, es decir, buena solubilidad en agua. Los compuestos de acuerdo con la invención, debido a ligeras modificaciones estructurales y solubilidad en agua satisfactoria, deben mostrar propiedades biológicas similares, como los compuestos originales. Además, la solubilidad en agua mejorada también será beneficiosa para el desarrollo de formas de dosificación orales, y permitirá la administración parenteral (incluyendo intravenosa) de los compuestos divulgados.

Sumario de la invención

La invención se refiere a un compuesto de la fórmula general I:



en donde:

X representa hidrógeno o $N(CH_3)_2$,

Y representa CH_2 o $C=O$,

R representa hidrógeno o un átomo de halógeno, preferentemente F,

en donde, cuando Y es $C=O$, entonces X representa $N(CH_3)_2$,

o sus isómeros ópticos, mezclas de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente, el compuesto de acuerdo con la invención se selecciona del grupo que comprende: *N*-bencil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida

N-(2-fluorobencil)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida,
N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida
 y 2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida.

Más preferentemente, el compuesto de acuerdo con la invención se selecciona del grupo que comprende: *N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida, y 2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida.

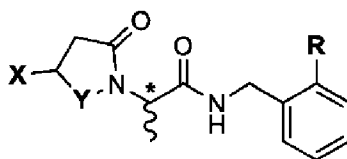
Preferentemente, el compuesto de acuerdo con la invención, está en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, seleccionada de: clorhidrato, sulfato, metanosulfonato, toluenosulfonato, succinato, fumarato, o lactato.

Preferentemente, el compuesto de acuerdo con la invención se selecciona del grupo que comprende:

(2*R*)-*N*-bencil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida,
 (2*S*)-*N*-bencil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida,
 (2*R,S*)-*N*-bencil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida,
 (2*R*)-*N*-(2-fluorobencil)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida,
 (2*S*)-*N*-(2-fluorobencil)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida,
 (2*R,S*)-*N*-(2-fluorobencil)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida,
 clorhidrato de (2*R*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 clorhidrato de (2*S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 clorhidrato de (2*R,S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 clorhidrato de (2*R*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,
 clorhidrato de (2*S*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,

clorhidrato de (2*R,S*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,
 metanosulfonato de (2*R*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 metanosulfonato de (2*S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 metanosulfonato de (2*R,S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 5 toluenosulfonato de (2*R*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 toluenosulfonato de (2*S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 toluenosulfonato de (2*R,S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 lactato de (2*R*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 lactato de (2*S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 10 lactato de (2*R,S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 sulfato de (2*R*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 sulfato de (2*S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 sulfato de (2*R,S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 succinato de (2*R*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 15 succinato de (2*S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 succinato de (2*R,S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 fumarato de (2*R*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 fumarato de (2*S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 fumarato de (2*R,S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
 20 metanosulfonato de (2*R*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,
 metanosulfonato de (2*S*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,
 metanosulfonato de (2*R,S*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,
 toluenosulfonato de (2*R*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,
 toluenosulfonato de (2*S*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,
 25 toluenosulfonato de (2*R,S*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,
 lactato de (2*R*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,
 lactato de (2*S*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,
 lactato de (2*R,S*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,
 sulfato de (2*R*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,
 30 sulfato de (2*S*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,
 sulfato de (2*R,S*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,
 succinato de (2*R*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,
 succinato de (2*S*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,
 succinato de (2*R,S*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,
 35 fumarato de (2*R*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,
 fumarato de (2*S*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida, y
 fumarato de (2*R,S*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida.

40 En una realización preferida, la invención se refiere a un derivado soluble en agua de pirrolidin-2-ona, o pirrolidin-
 2,5-diona, seleccionado de los siguientes compuestos: *N*-bencil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida (3), *N*-(2-
 fluorobencil)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida (4), *N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-
 il)propanamida (5) y 2-(3-dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida (6), cuya estructura
 general se muestra a continuación:



45

en donde:

50 compuesto 3: X=H, Y= CH₂, R=H
 compuesto 4: X=H, Y= CH₂, R=F
 compuesto 5: X=N(CH₃)₂, Y= C=O,
 R=H
 compuesto 6: X=N(CH₃)₂, Y= C=O,
 R=F

55

Debido a la presencia del grupo amino terciario en la posición 3 del anillo de imida, en la estructura de los
 compuestos 5 y 6, estos derivados forman sales solubles en agua. Las sales farmacéuticamente aceptables
 incluyen, pero no se limitan a, clorhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, toluenosulfonatos, succinatos, fumaratos,
 lactatos, etc. Estas sales, así como otras composiciones tipo sale farmacéuticamente aceptable también
 60 constituyen el objeto de la presente invención. De acuerdo con la clasificación de solubilidad propuesta por la

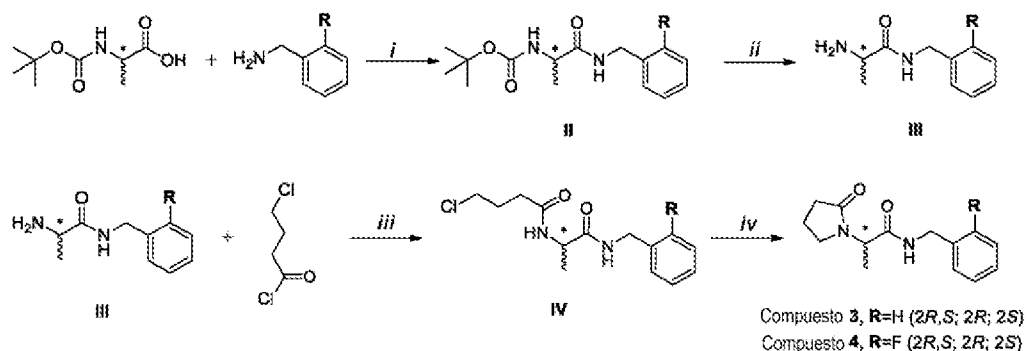
Farmacopea Europea 10.0 y la Farmacopea Polaca XII, los compuestos que son el objeto de la presente invención se clasifican como sustancias solubles en agua (compuestos 3 y 4) o como sustancias fácilmente solubles en agua (compuestos 5 y 6). El compuesto de la fórmula I tiene un centro quiral en la porción propanamida, por lo tanto, puede existir en la forma de isómeros ópticos y mezclas de los mismos. Estos isómeros ópticos, y sus mezclas en varias relaciones, incluyendo las mezclas racémicas, están dentro del alcance de la invención.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a derivados solubles en agua de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida o (3-dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida.

Los compuestos se diseñaron como análogos estructurales cercanos de los compuestos descritos anteriormente y conocidos en el estado de la técnica (figura 1), y las principales modificaciones químicas dependen de la remoción de un grupo carbonilo, lo que conduce a derivados de pirrolidin-2-ona (compuestos 3 y 4) o en la introducción de la porción dimetilamina en la posición 3 del anillo de pirrolidin-2,5-diona (compuestos 5 y 6). Debido a la presencia de este grupo amino, es posible transformar los compuestos en sales solubles en agua y farmacéuticamente aceptables, que incluyen clorhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, toluenosulfonatos, succinatos, fumaratos, lactatos, etc., por la aplicación de métodos conocidos en la técnica. De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula 3-6 se pueden preparar en un proceso de múltiples pasos, a partir de D,L-alanina protegida con *tert*-butoxicarbonilo (Boc) disponible en el mercado (en el caso de las mezclas racémicas (*R,S*)), D-alanina (en el caso de los compuestos con la configuración *R* absoluta en la porción propanamida) o L-alanina (en el caso de los enantiómeros con la configuración *S* absoluta en la porción propanamida). De manera alternativa, los enantiómeros *R* y *S* se pueden preparar por separación de mezclas racémicas adecuadas, utilizando los métodos de separación conocidos en la técnica.

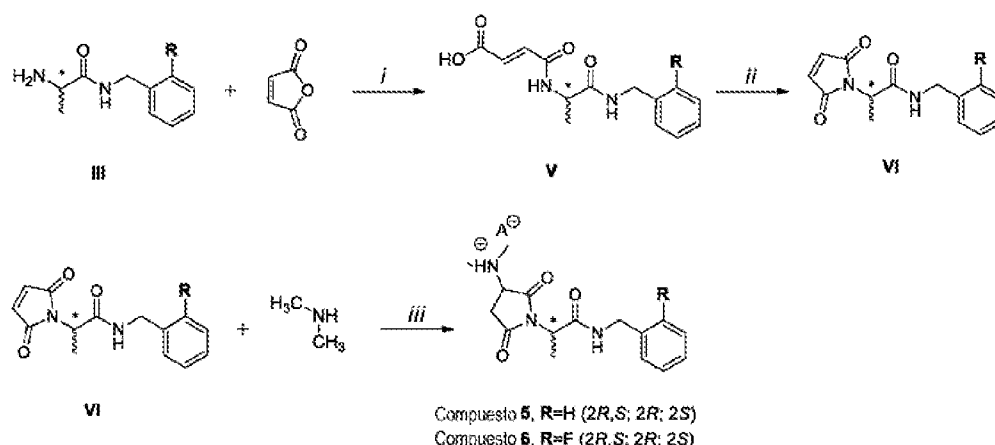
El primer paso de la síntesis consiste en la condensación de bencilamina o 2-fluorobencilamina con alanina protegida con Boc, que tiene la configuración deseada del centro asimétrico, para proporcionar el compuesto intermedio de la fórmula II. A continuación, la remoción del grupo protegido con Boc conduce a la amina primaria de partida de la fórmula general III. Los pasos *i* y *ii* son comunes para el compuesto 3-6. En el caso de la síntesis de los derivados de pirrolidin-2-ona 3 y 4, la amina primaria III se acila usando cloruro de ácido 4-clorobutanoico para proporcionar el derivado IV. A continuación, el compuesto IV se cicla en la presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio, para proporcionar los productos deseados 3 y 4. De manera alternativa, en lugar de cloruro de ácido 4-clorobutanoico, se podrían utilizar cloruros de ácido 4-bromo o 4-yodobutanoico. La síntesis de los compuestos 3 y 4 se muestra en el esquema 1.



i - DCC, DCM, ta, 4 h
ii - TFA, ta, 2 h
iii - DCM, TEA, ta, 30 min
iv - NaH, THF, ta, 4 h

Esquema 1. Síntesis de compuestos 3 y 4, de acuerdo con la invención

En el caso de los derivados de sal 5, 6, la amina III se condensa con anhídrido maleico para proporcionar el aminoácido monoinsaturado V, que entonces se cicla para el derivado de maleimida VI. La reacción de adición de dimetilamina al doble enlace del compuesto VI, da por resultado la formación de amina terciaria, que a continuación se puede transformar en sus sales solubles en agua, utilizando los métodos conocidos en la técnica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, clorhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, toluenosulfonatos, succinatos, fumaratos, lactatos, etc. Como ejemplos, los compuestos 5 y 6 se obtuvieron en la forma de todas las sales mencionadas anteriormente. Los pasos posteriores de la síntesis de los compuestos 5 y 6 se demuestran en el esquema 2.



i - AcOEt, ta, 30 min
ii - HMDS, ZnCl₂, benceno, refluxo, 24 h
iii - 1) benceno, ta 2 h, 2) HA, solvente

Esquema 2. Síntesis de compuestos 5 y 6, de acuerdo con la invención

5 Una característica ventajosa de los compuestos 3-6, en comparación con sus prototipos químicos 1 y 2 es una buena solubilidad en agua, que puede dar por resultado una mejor farmacocinética, particularmente una mejor disponibilidad farmacéutica, una mejor absorción del tracto gastrointestinal, y una mayor biodisponibilidad. Además, una buena solubilidad en agua facilita la preparación de una forma oral apropiada del fármaco, y permite la administración parenteral de la preparación, que es especialmente deseable en situaciones de emergencia, cuando se necesita un efecto terapéutico rápido, por ejemplo, para detener un ataque epiléptico. Por lo tanto, los derivados 3-6 deben considerarse como análogos cercanos de los compuestos principales 1 y 2, pero que tienen propiedades físicas y biofarmacéuticas más favorables, es decir, una mejor solubilidad en agua. La tabla 1 resume los resultados de los estudios de solubilidad en agua, por gramo de compuesto a 25 °C. Los estudios se realizaron para mezclas racémicas (*R*,*S*), así como para enantiómeros *R* o *S* individuales.

15

Tabla 1. Resultados de la prueba de solubilidad en agua, a 25° C, por 1 gramo de compuesto.

Compuesto	El volumen de agua requerido para la disolución de 1 g de la sustancia a 25 °C (mL) ^a	Término coincidente ^b
(2 <i>R</i> , <i>S</i>)-1	>100°	Ligeramente soluble
(2 <i>R</i>)-1	>100°	Ligeramente soluble
(2 <i>S</i>)-1	>100°	Ligeramente soluble
(2 <i>R</i> , <i>S</i>)-2	>100°	Ligeramente soluble
(2 <i>R</i>)-2	>100°	Ligeramente soluble
(2 <i>S</i>)-2	>100°	Ligeramente soluble
(2 <i>R</i> , <i>S</i>)-3	25	Soluble
(2 <i>R</i>)-3	25	Soluble
(2 <i>S</i>)-3	25	Soluble
(2 <i>R</i> , <i>S</i>)-4	30	Soluble
(2 <i>R</i>)-4	30	Soluble
(2 <i>S</i>)-4	30	Soluble

Compuesto	El volumen de agua requerido para la disolución de 1 g de la sustancia a 25 °C (mL) ^a	Término coincidente ^b
(2 <i>R,S</i>)-5 × HCl	<1	Muy soluble
(2 <i>R</i>)-5 × HCl	<1	Muy soluble
(2 <i>S</i>)-5 × HCl	<1	Muy soluble
(2 <i>R,S</i>)-6 × HCl	<1	Muy soluble
(2 <i>R</i>)-6 × HCl	<1	Muy soluble
(2 <i>S</i>)-6 × HCl	<1	Muy soluble

^a Los estudios se realizaron de acuerdo con las directrices descritas en la Farmacopea Europea 10.0 y la Farmacopea Polaca XII.

^b Terminología de acuerdo con la Farmacopea Europea 10.0 y la Farmacopea Polaca XII.

^c Volumen máximo del agua utilizada - 100 mL.

Los resultados obtenidos indican que los compuestos divulgados en esta solicitud se clasifican como sustancias que son solubles (3, 4) o fácilmente solubles (5, 6) en agua, en tanto que los compuestos de partida (1 y 2), de acuerdo con la clasificación aceptada, se clasifican como sustancias que son al menos difícilmente solubles. Se debe enfatizar, que la mejor solubilidad en agua es particularmente sorprendente y no obvia en el caso de los derivados de pirrolidin-2-ona (3, 4) versus los derivados de pirrolidin-2,5-diona (1, 2). Los datos fisicoquímicos calculados utilizando el programa SwissADME (Daina et al. Sci. Rep. 2017, 7, 42717) indican menor lipofili-
5 debe enfatizar, que la mejor solubilidad en agua es particularmente sorprendente y no obvia en el caso de los
10 solubilidad en agua mucho mejor para los derivados de pirrolidin-2-ona (3, 4). La tabla 2 resume los valores de los
parámetros de lipofili-
15 Tabla 2. Comparación de parámetros de lipofili-
20 Ejemplo 1. Preparación de compuestos de acuerdo con la invención.

Tabla 2. Comparación de parámetros de lipofili-
15 Tabla 2. Comparación de parámetros de lipofili-
20 Ejemplo 1. Preparación de compuestos de acuerdo con la invención.

Compuesto	Parámetro fisicoquímico ^a	
	Log $P_{o/w}$ ^b	tPSA [Å ²] ^c
(2 <i>R,S</i>)-1	1,11	66,48
(2 <i>R,S</i>)-2	1,42	66,48
(2 <i>R,S</i>)-3	1,44	49,41
(2 <i>R,S</i>)-4	1,76	49,41

^a Los cálculos se realizaron con el uso del programa de computadora SwissADME (Daina et al. Sci. Rep. 2017, 7, 42717).

^b Log $P_{o/w}$ - logaritmo del coeficiente de partición de n-octanol/agua.

^c tPSA - área de superficie polar total de la molécula.

Los ejemplos de realización de la invención se presentan a continuación.

20

Ejemplo 1. Preparación de compuestos de acuerdo con la invención.

Métodos analíticos:

25 Los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C se registraron utilizando un espectrómetro JEOL-500 (JEOL USA, Inc. MA, EUA), a 500 MHz y 126 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos se dan en valores δ (ppm) con relación a TMS δ = 0 (¹H) como estándar interno. Los valores de *J* se expresan en hercios (Hz). Se utilizaron cloroformo deuterado (CDCl₃) o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) como solventes. Las siguientes abreviaturas de señal se utilizaron en la descripción de espectro: s (singlete), br. s (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete). El sistema de análisis de UPLC/MS constó de un instrumento Waters ACQUITY^{MIR} UPLC^{MIR} (Waters Corporation, Milford, MA, EUA) acoplado a un espectrómetro de masas Waters TQD
30

que opera en modo de ionización por electropulverización (ESI). Las separaciones cromatográficas se llevaron a cabo utilizando la columna Acquity UPLC BEH C18 de dimensiones 2,1 × 100 mm y diámetro de grano de 1,7 µm. La columna se mantuvo a 40 °C y se eluyó con un gradiente de 95% a 0% de eluyente A durante 10 min, con un flujo de 0,3 ml/min. Eluyente A: agua/ácido fórmico (0,1%, v/v); eluyente B: acetonitrilo/ácido fórmico (0,1%, v/v). Se registraron los cromatogramas usando un detector Waters eA PDA. Los espectros se analizaron en el intervalo de 200-700 nm con una resolución de 1,2 nm, y una tasa de muestreo de 20 puntos/s. La pureza enantiomérica se determinó por análisis de HPLC quiral usando un aparato Shimadzu Prominence y LC-2030C SD Plus, (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japón) equipado con una columna quiral de Amilosa-C (250 × 4,6 mm). El análisis se realizó en las siguientes condiciones: temperatura de columna: 20°C, mezcla de eluyentes: hexano/*i*-PrOH = 85/15 (v/v), flujo: 0,7 mL/min, detección a λ = 209 nm. Para los compuestos intermedios VI, los análisis se realizaron en las siguientes condiciones: temperatura de la columna - 33° C, mezcla de eluyentes de hexano/*i*-PrOH/TFA = 93,4/6,4/0,2 (v/v/v), flujo: 0,75 mL/min, detección a λ = 206 nm. La cromatografía de capa delgada (TLC) se realizó en placas de aluminio recubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ (Macherey-Nagel, Düren, Alemania) usando sistemas de desarrollo que tienen la siguiente composición: DCM: MeOH (9 : 0,3; v/v), DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v). Detección de puntos - Luz UV (λ = 254 nm). Los puntos de fusión (pf) se determinaron utilizando capilares abiertos y aparato Büchi 353 (Büchi Labortechnik, Flawil, Suiza). Los nombres de los compuestos descritos a continuación y las realizaciones ilustrativas de la invención se generaron utilizando el programa ChemBioDraw Ultra 12,0.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se describe en los ejemplos a continuación. Las síntesis presentadas no se optimizaron en términos de rendimiento, cantidad de los reactivos utilizados, y la forma final de los compuestos obtenidos.

Abreviaturas utilizadas: AcOEt - acetato de etilo, DCM - diclorometano, DCC - *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, Et₂O - éter dietílico, HCl - ácido clorhídrico, HMDS - hexametildisilazano, MeOH - metanol, NaCl - cloruro de sodio, NaH - hidruro de sodio, NH₄OH - hidróxido de amonio, Na₂SO₄ - sulfato de sodio, TFA - ácido trifluoroacético, TEA - trietilamina, ZnCl₂ - cloruro de zinc.

Ejemplos de datos de síntesis, fisicoquímicos y espectrales de compuestos intermedios (II-IV), de acuerdo con el esquema 1):

Compuesto intermedio II (en donde R=H): *(R)*-(1-bencilamino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *ter*-butilo

Boc-D-alanina (5,1 g, 27 mmol, 1 eq.) se disolvió en 20 mL de DCM, y se adicionó DCC (6,68 g, 32,4 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó durante 30 min, a continuación se adicionó bencilamina (2,89 g, 27 mmol, 1 eq.) gota a gota, y la reacción se continuó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, el DCM se eliminó por destilación, y el compuesto intermedio II se purificó por cromatografía en columna usando DCM : MeOH (9 : 0,3; v/v) como eluyente. El compuesto intermedio se obtuvo como un aceite ligero. Rendimiento 91% (6,95 g); TLC: R_f = 0,43 (DCM : MeOH (9 : 0,3; v/v)); C₁₅H₂₂N₂O₃ (278,35), masa monoisotópica: 278,16, UPLC (pureza 100%): t_R = 5,44 min. (M+H)⁺ 279,3.

Compuesto intermedio III (en donde R=H): *(R)*-2-amino-*N*-bencilpropanamida

Se adicionó TFA (10 mL) a una solución de *ter*-butil-*(R)*-(1-(bencilamino)-1-oxopropan-2-il)carbamato (6,95 g, 25 mmol, 1 eq) (II) en DCM (40 mL), y la mezcla se agitó durante 2 horas. A continuación, el TFA se neutralizó con una solución de NH₄OH al 25%, y la mezcla se extrajo con DCM (3 × 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y el siguiente DCM se evaporó hasta sequedad. Se obtuvo *(R)*-2-amino-*N*-bencilpropanamida (III) como un aceite ligero. Rendimiento: 89% (3,9 g); TLC: R_f = 0,21 (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v)); C₁₀H₁₄N₂O (178,24), masa monoisotópica: 178,11, UPLC (pureza 96,8%): t_R = 2,11 min. (M + H)⁺ 179,2.

Compuesto intermedio IV (en donde R= H) *(R)*-*N*-(1-(bencilamino)-1-oxopropan-2-il)-4-clorobutanamida

El cloruro de ácido 4-clorobutanoico (0,59 g, 4,2 mmol, 1,5 eq.), y TEA (0,85 g, 8,4 mmol, 3 eq.) se adicionaron a una solución de *(R)*-2-amino-*N*-bencilpropanamida (III) (0,50 g, 2,8 mmol, 1 eq.) en DCM (20 mL), y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. A continuación, el DCM se evaporó hasta sequedad. El compuesto intermedio IV se purificó por cromatografía en columna utilizando (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v) sistema de eluyente. El compuesto intermedio IV se obtuvo como un aceite ligero. Rendimiento: 82% (0,65 g); TLC: R_f = 0,53 (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v)); C₁₄H₁₉ClN₂O₂ (282,77), masa monoisotópica: 282,11, UPLC (pureza 97,8%): t_R = 4,52 min. (M + H)⁺ 283,2.

Datos de síntesis, fisicoquímicos y espectrales de los compuestos finales (2*R*)-3, (2*S*)-3, (2*R,S*)-3, y (2*R*)-4, (2*S*)-4, (2*R,S*)-4

Compuesto (2*R*)-3 (en donde R=H): *(2R)*-*N*-bencil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida

Se adicionó NaH (0,106 g, 4,4 mmol, 2 eq.) a una solución de *(R)*-*N*-(1-(bencilamino)-1-oxopropan-2-il)-4-

clorobutanamida (0,63 g, 2,2 mmol, 1 eq.) (IV, en donde R=H) en THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. El residuo oleoso se disolvió en HCl 0,1 M (50 mL) y se extrajo con DCM (3 × 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v) sistema de solvente. Después de lavar con Et₂O, el compuesto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 86% (0,47 g); pf 96,7-97,5°C; HPLC quiral > 99% ee (t_R = 10,623 min); TLC: R_f = 0,42 (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v)); C₁₄H₁₈N₂O₂ (246,31), masa monoisotópica: 264,13, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 3,92 min, (M+H)⁺ 247,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,95-1,99 (m, 2H), 2,28-2,36 (m, 2H), 3,36-3,43 (m, 2H), 4,38 (dd, J = 5,9, 2,2 Hz, 2H), 4,65-4,74 (m, 1H), 6,75 (br. s, 1H), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 13,8, 18,1, 31,1, 43,5, 43,8, 50,3, 127,5, 127,6, 128,7, 138,3, 170,6, 175,8.

Compuesto (2S)-3 (en donde R=H): (2S)-N-bencil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida

El compuesto se obtuvo de manera análoga al compuesto (2R)-3, usando (S)-N-(1-(bencilamino)-1-oxopropan-2-il)-4-clorobutanamida (0,63 g, 2,2 mmol, 1 eq.) (IV, en donde R=H) y NaH (0,106 g, 4,4 mmol, 2 eq.). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v) sistema de solvente. Después de lavar con Et₂O, el compuesto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 79% (0,43 g); pf 96,4-97,2°C; HPLC quiral > 99% ee (t_R = 14,215 min); TLC: R_f = 0,41 (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v)); C₁₄H₁₈N₂O₂ (246,31), masa monoisotópica: 264,13, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 3,90 min, (M + H)⁺ 247,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,94-1,99 (m, 2H), 2,27-2,35 (m, 2H), 3,37-3,41 (m, 2H), 4,39 (dd, J = 5,9, 2,2 Hz, 2H), 4,65-4,74 (m, 1H), 6,75 (br. s, 1H), 7,20-7,23 (m, 2H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 13,8, 18,1, 31,1, 43,5, 43,8, 50,3, 127,5, 127,6, 128,7, 138,3, 170,6, 175,8.

Compuesto (2R,S)-3 (en donde R=H): (2R,S)-N-bencil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida

El compuesto se obtuvo de manera análoga al compuesto (2R)-3, usando (R,S)-N-(1-(bencilamino)-1-oxopropan-2-il)-4-clorobutanamida (0,63 g, 2,2 mmol, 1 eq.) (IV, en donde R=H) y NaH (0,106 g, 4,4 mmol, 2 eq.). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v) sistema de solvente. Después de lavar con Et₂O, el compuesto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 88% (0,48 g); pf 78,1-78,6°C; TLC: R_f = 0,41 (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v)); C₁₄H₁₈N₂O₂ (246,31), masa monoisotópica: 264,13, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 3,91 min., (M + H)⁺ 247,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,95-1,99 (m, 2H), 2,28-2,36 (m, 2H), 3,36-3,43 (m, 2H), 4,38 (dd, J = 5,9, 2,2 Hz, 2H), 4,70 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 6,76 (br. s, 1H), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 13,8, 18,1, 31,1, 43,5, 43,8, 50,3, 127,5, 127,6, 128,7, 138,3, 170,6, 175,8.

Compuesto (2R)-4 (en donde R=F): (2R)-N-(2-fluorobencil)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida

El compuesto se obtuvo de manera análoga al compuesto (2R)-3, usando (R)-4-cloro-N-(1-((2-fluorobencil)amino)-1-oxopropan-2-il)butanamida (0,57 g, 1,9 mmol, 1 eq.) (IV, en donde R=F) y NaH (0,091 g, 3,8 mmol, 2 eq.). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v) sistema de solvente. El compuesto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 88% (0,44 g); pf 92,5-93,1°C; HPLC quiral > 99% ee (t_R = 8,959 min); TLC: R_f = 0,39 (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v)); C₁₄H₁₇FN₂O₂ (264,30), masa monoisotópica: 264,13, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 4,04 min., (M + H)⁺ 265,9, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,96-2,00 (m, 1H), 2,27-2,44 (m, 2H), 3,30-3,34 (m, 1H), 3,39-3,42 (m, 1H), 4,39 (dd, J = 14,9, 5,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 15,0, 6,2 Hz, 1H), 4,64-4,75 (m, 1H), 4,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,69 (br. s, 1H), 7,01 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 13,7, 18,1, 31,1, 37,6, 37,7, 43,7, 50,3, 115,4, 115,5, 124,3, 124,3, 125,1, 125,3, 129,3, 129,4, 130,0, 130,1, 160,0, 162,0, 170,6, 175,8.

Compuesto (2S)-4 (en donde R=F): (2S)-N-(2-fluorobencil)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida

El compuesto se obtuvo de manera análoga al compuesto (2R)-3, usando (S)-4-cloro-N-(1-((2-fluorobencil)amino)-1-oxopropan-2-il)butanamida (0,57 g, 1,9 mmol, 1 eq.) (IV, en donde R=F) y NaH (0,091 g, 3,8 mmol, 2 eq.). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v) sistema de solvente. El compuesto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 78% (0,39 g); pf 92,1-93,8°C; HPLC quiral > 99% ee (t_R = 13,313 min); TLC: R_f = 0,40 (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v)); C₁₄H₁₇FN₂O₂ (264,30), masa monoisotópica: 264,13, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 4,03 min., (M + H)⁺ 265,9, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,95-2,00 (m, 1H), 2,26-2,45 (m, 2H), 3,31-3,36 (m, 1H), 3,38-3,43 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 14,9, 5,7 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 15,0, 6,2 Hz, 1H), 4,64-4,75 (m, 1H), 4,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,68 (br. s, 1H), 7,02 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 13,7, 18,1, 31,1, 37,6, 37,7, 43,7, 50,3, 115,4, 115,5, 124,3, 124,3, 125,1, 125,3, 129,3, 129,4, 130,0, 130,1, 160,0, 162,0, 170,6, 175,8, Zwi

██████ (2R,S)-4 (en donde R=F): (2R,S)-N-(2-fluorobencil)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida

El compuesto se obtuvo de manera análoga al compuesto (2R)-3, usando (R,S)-4-cloro-N-(1-((2-

fluorobencil)amino)-1-oxopropan-2-il)butanamida (0,57 g, 1,9 mmol, 1 eq.) (IV, en donde R=F) y NaH (0,091 g, 3,8 mmol, 2 eq.). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v) sistema de solvente. El compuesto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 82% (0,41 g); pf 75,4-76,9°C; TLC: R_f = 0,41 (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v)); C₁₄H₁₇FN₂O₂ (264,30), masa monoisotópica: 264,13, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 4,03 min., (M + H)⁺ 265,9, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,94-2,01 (m, 1H), 2,24-2,45 (m, 2H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 4,39 (dd, J = 14,9, 5,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 15,0, 6,2 Hz, 1H), 4,63-4,76 (m, 1H), 4,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,69 (br. s, 1H), 7,01 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,19-7,28 (m, 2H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 13,7, 18,1, 31,1, 37,6, 37,7, 43,7, 50,3, 115,4, 115,5, 124,3, 124,3, 125,1, 125,3, 129,3, 129,4, 130,1, 130,2, 160,0, 162,1, 170,6, 175,8.

Ejemplos de datos de síntesis, fisicoquímicos y espectrales de compuestos intermedios V y VI, de acuerdo con el esquema 2:

Compuesto intermedio V (en donde R=H) *ácido (R)-4-((1-(bencilamino)-1-oxopropan-2-il) amino)-4-oxobut-2-eno*

Se adicionó anhídrido maleico (0,33 g, 3,4 mmol, 1 eq.) a una solución de (R)-2-amino-N-bencilpropanamida (0,6 g, 3,4 mmol, 1 eq.) (III) en AcOEt (40 mL), y la mezcla se agitó durante 30 min. A continuación, el AcOEt se evaporó hasta sequedad. Después de lavar con Et₂O, el compuesto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 98% (0,91 g); TLC: R_f = 0,28 (DCM : MeOH (9 : 0,1; v/v)); C₁₄H₁₆N₂O₄ (276,29), masa monoisotópica: 276,11, UPLC (> 99,9% de pureza): t_R = 3,72 min. (M + H)⁺ 278,2.

Compuesto intermedio VI (en donde R=H) *(R)-N-bencil-2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)propanamida*

Se adicionó ZnCl₂ (0,39 g, 10 mmol, 1 eq.) a una suspensión de ácido (R)-4-((1-(bencilamino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobut-2-eno (0,80 g, 2,9 mmol, 1 eq.) (V, en donde R=H) en benceno seco (20 mL), y la mezcla se agitó, y se calentó a 80°C. A continuación, se adicionó gota a gota una solución de HMDS (0,70 g, 0,91 mL, 4,35 mmol, 1,5 eq.) en benceno seco (8 mL), durante 30 minutos. La reacción se agitó a reflujo durante 24 horas, y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo oleoso se disolvió en DCM, y se lavó con HCl 0,1 M (3 × 50 mL), agua (3 × 50 mL), y salmuera (3 × 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v) sistema de solvente. Después de lavar con Et₂O, el compuesto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 80% (0,60 g); pf 98,3-98,8°C; HPLC quiral > 99% ee (t_R = 50,631 min); TLC: R_f = 0,34 (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v)); C₁₄H₁₄N₂O₃ (258,28), masa monoisotópica: 258,10, UPLC (pureza 100%): t_R = 4,41 min. (M + H)⁺ 259,2.

Compuesto intermedio VI (en donde R=H) *(S)-N-bencil-2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)propanamida*

El compuesto se obtuvo de manera análoga al compuesto (R)-VI (en donde R=H) usando ácido (S)-4-((1-(bencilamino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobut-2-eno (0,80 g, 2,9 mmol, 1 eq.) (V, en donde R=H), ZnCl₂ (0,39 g, 10 mmol, 1 eq.) y HMDS (0,70 g, 0,91 mL, 4,35 mmol, 1,5 eq.). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v) sistema de solvente. Después de lavar con Et₂O, el compuesto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 83% (0,62 g); pf 97,9-98,6°C; HPLC quiral > 99% ee (t_R = 52,970 min); TLC: R_f = 0,34 (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v)); C₁₄H₁₄N₂O₃ (258,28), masa monoisotópica: 258,10, UPLC (pureza 100%): t_R = 4,40 min. (M + H)⁺ 259,2.

Compuesto intermedio VI (en donde R=H) *(R,S)-N-bencil-2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)propanamida*

El compuesto se obtuvo de manera análoga al compuesto (R)-VI (en donde R=H) usando ácido (R,S)-4-((1-(bencilamino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobut-2-eno (0,80 g, 2,9 mmol, 1 eq.) (V, en donde R=H), ZnCl₂ (0,39 g, 10 mmol, 1 eq.) y HMDS (0,70 g, 0,91 mL, 4,35 mmol, 1,5 eq.). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v) sistema de solvente. Después de lavar con Et₂O, el compuesto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 74% (0,55 g); pf 85,5-86,7°C; TLC: R_f = 0,34 (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v)); C₁₄H₁₄N₂O₃ (258,28), masa monoisotópica: 258,10, UPLC (pureza 100%): t_R = 4,39 min. (M + H)⁺ 259,2.

Compuesto intermedio VI (en donde R=F) *(R)-2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida*

El compuesto se obtuvo de manera análoga al compuesto (R)-VI (en donde R=H) usando ácido (R)-4-((1-(2-fluorobencil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobut-2-eno (0,85 g, 2,9 mmol, 1 eq.) (V, en donde R=F), ZnCl₂ (0,39 g, 10 mmol, 1 eq.) y HMDS (0,70 g, 0,91 mL, 4,35 mmol, 1,5 eq.). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v) sistema de solvente. El compuesto se obtuvo como un aceite blanco-blanco. Rendimiento: 82% (0,65 g); HPLC quiral > 99% ee (t_R = 35,607 min); TLC: R_f = 0,75 (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v)); C₁₄H₁₃FN₂O₃ (276,27), masa monoisotópica: 276,09, UPLC (pureza 99,6%): t_R = 4,55 min. (M + H)⁺ 277,2.

Compuesto intermedio VI (en donde R=F) (S)-2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida

5 El compuesto se obtuvo de manera análoga al compuesto (R)-VI (en donde R=H) usando ácido (S)-4-((1-((2-fluorobencil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobut-2-eno (0,85 g, 2,9 mmol, 1 eq.) (V, en donde R=F), ZnCl₂ (0,39 g, 10 mmol, 1 eq.) y HMDS (0,70 g, 0,91 ml, 4,35 mmol, 1,5 eq.). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v) sistema de solvente. El compuesto se obtuvo como un aceite blanco-blanco. Rendimiento: 84% (0,67 g); HPLC quirál > 99% ee (t_R = 38,845 min); TLC: R_f = 0,75 (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v)); C₁₄H₁₃FN₂O₃ (276,27), masa monoisotópica: 276,09, UPLC (pureza 99,5%): t_R = 4,55 min. (M + H)⁺ 277,1.

Compuesto intermedio VI (en donde R=F) (R,S)-2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida

15 El compuesto se obtuvo de manera análoga al compuesto (R)-VI (en donde R=H) usando ácido (R,S)-4-((1-((2-fluorobencil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobut-2-eno (0,85 g, 2,9 mmol, 1 eq.) (V, en donde R=F), ZnCl₂ (0,39 g, 10 mmol, 1 eq.) y HMDS (0,70 g, 0,91 ml, 4,35 mmol, 1,5 eq.). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v) sistema de solvente. El compuesto se obtuvo como un aceite blanco-blanco. Rendimiento: 77% (0,61 g); TLC: R_f = 0,75 (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v)); C₁₄H₁₃FN₂O₃ (276,27), masa monoisotópica: 276,09, UPLC (pureza 99,8%): t_R = 4,56 min. (M + H)⁺ 277,2.

Datos de síntesis, fisicoquímicos y espectrales de los compuestos finales (2R)-5, (2S)-5, (2R,S)-5 i (2R)-6, (2S)-6, (2R,S)-6

25 Compuesto (2R)-5: clorhidrato de (2R)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida

30 Se adicionó una solución 2 M de dimetilamina (0,105 g, 2,3 mmol, 1 eq.) en THF a una solución de (R)-N-bencil-2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)propanamida (0,60 g, 2,3 mmol, 1 eq., VI en donde R=H) en benceno seco (30 mL). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v) sistema de solvente. A continuación, el compuesto se convirtió en su sal de clorhidrato, por el tratamiento del compuesto con ácido clorhídrico metanólico 2M. El producto se obtuvo como un sólido blanco-blanco. Rendimiento: 88% (0,62 g); pf 115,8-116,9°C; TLC: R_f = 0,36 (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v)); C₁₆H₂₂ClN₃O₃ (339,82), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,79 min., (M + H)⁺ 304,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,78 (s, 6H), 2,85 (br. s, 3H), 4,34 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,74-4,77 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 3H), 7,59 (br. s, 1H), 7,73 (br. s, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,2, 14,2, 31,0, 32,1, 32,2, 41,8, 42,1, 43,6, 49,9, 50,0, 61,0, 61,3, 127,3, 127,4, 127,6, 127,8, 128,6, 128,6, 138,5, 138,6, 167,9, 168,1, 171,8.

Compuesto (2S)-5: Clorhidrato de (2S)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida

40 El compuesto se obtuvo de manera análoga al compuesto (2R)-5, Se adicionó una solución 2 M de dimetilamina (0,105 g, 2,3 mmol, 1 eq.) en THF a una solución de (S)-N-bencil-2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)propanamida (0,60 g, 2,3 mmol, 1 eq., VI en donde R=H) en benceno seco (30 mL). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v) sistema de solvente. A continuación, el compuesto se convirtió en su sal de clorhidrato, por el tratamiento del compuesto con ácido clorhídrico metanólico 2M. El producto se obtuvo como un sólido blanco-blanco. Rendimiento: 83% (0,58 g); pf 115,4-116,7°C; TLC: R_f = 0,37 (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v)); C₁₆H₂₂ClN₃O₃ (339,82), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,78 min., (M + H)⁺ 304,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,79 (s, 6H), 2,84 (br. s, 3H), 4,35 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,73-4,79 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 3H), 7,58 (br. s, 1H), 7,74 (br. s, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 14,2, 31,2, 32,1, 32,2, 41,7, 42,1, 43,6, 49,8, 50,0, 61,1, 61,2, 127,3, 127,5, 127,6, 127,9, 128,5, 128,6, 138,5, 138,7, 167,9, 168,2, 171,9.

Compuesto (2R,S)-5: Clorhidrato de (2R,S)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida

55 El compuesto se obtuvo de manera análoga al compuesto (2R)-5, Se adicionó una solución 2 M de dimetilamina (0,105 g, 2,3 mmol, 1 eq.) en THF a una solución de (R,S)-N-bencil-2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)propanamida (0,60 g, 2,3 mmol, 1 eq., VI en donde R=H) en benceno seco (30 mL). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v) sistema de solvente. A continuación, el compuesto se convirtió en su sal de clorhidrato, por el tratamiento del compuesto con ácido clorhídrico metanólico 2M. El producto se obtuvo como un sólido blanco-blanco. Rendimiento: 86% (0,60 g); pf 97,2-98,5°C; TLC: R_f = 0,38 (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v)); C₁₆H₂₂ClN₃O₃ (339,82), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,79 min., (M + H)⁺ 304,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,54 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,80 (s, 6H), 2,85 (br. s, 3H), 4,28-4,38 (m, 2H), 4,72-4,78 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,25-7,33 (m, 3H), 7,59 (br. s, 1H), 7,73 (br. s, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,2, 14,3, 31,2, 32,0, 32,3, 41,8, 42,1, 43,6, 49,7, 50,1, 61,1, 61,2, 127,4, 127,5, 127,7, 127,9, 128,4, 128,7, 138,4, 138,8, 167,7, 168,3, 171,8.

Compuesto (2R)-6: Clorhidrato de (2R)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida

5 El compuesto se obtuvo de manera análoga al compuesto (2R)-5, pero usando (R)-2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida (0,64 g, 2, mmol, 1 eq., VI, en donde R=F), y solución 2M de dimetilamina (0,105 g, 2,3 mmol, 1 eq.) en THF. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v) sistema de solvente. A continuación, el compuesto se convirtió en su sal de clorhidrato, por el tratamiento del compuesto con ácido clorhídrico metanólico 2M. El producto se obtuvo como un sólido blanco-blanco. Rendimiento: 85% (0,63 g); pf 118,4-119,6°C; TLC: R_f = 0,45 (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v)); C₁₆H₂₁ClFN₃O₃ (357,81), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: 99,9%): t_R = 2,91 min., (M + H)⁺ 322,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (dd, J = 11,5, 7,5 Hz, 3H), 2,94 (s, 6H), 3,08-3,36 (m, 3H), 4,38-4,44 (m, 2H), 4,76 (dd, J = 15,0, 7,30 Hz, 1H), 6,93-7,01 (m, 1H), 7,03-7,10 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 4,7, 2,2 Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,61 (br. s., 1H), 7,8 (br. s., 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,2, 31,0, 32,2, 32,4, 37,5, 50,0, 50,0, 60,9, 61,2, 115,2, 115,3, 115,3, 124,3, 129,1, 129,2, 129,8, 130,0, 159,8, 161,7, 167,9, 168,0, 171,4.

15 Compuesto (2S)-6: Clorhidrato de (2S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida

20 El compuesto se obtuvo de manera análoga al compuesto (2R)-5, pero usando (S)-2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida (0,64 g, 2, mmol, 1 eq., VI, en donde R=F), y solución 2M de dimetilamina (0,105 g, 2,3 mmol, 1 eq.) en THF. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v) sistema de solvente. A continuación, el compuesto se convirtió en su sal de clorhidrato, por el tratamiento del compuesto con ácido clorhídrico metanólico 2M. El producto se obtuvo como un sólido blanco-blanco. Rendimiento: 89% (0,65 g); pf 118,5-119,8°C; TLC: R_e = 0,46 (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v)); C₁₆H₂₁ClFN₃O₃ (357,81), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,92 min., (M + H)⁺ 322,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (dd, J = 11,5, 7,3 Hz, 3H), 2,93 (s, 6H), 3,07-3,35 (m, 3H), 4,38-4,43 (m, 2H), 4,77 (dd, J = 15,2, 7,5 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03-7,11 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 4,8, 2,3 Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,57 (br. s., 1H), 7,78 (br. s., 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,2, 31,0, 32,2, 32,4, 37,5, 50,0, 50,0, 60,9, 61,2, 115,2, 115,3, 115,3, 124,3, 129,1, 129,2, 129,8, 130,0, 159,8, 161,7, 167,9, 168,0, 171,4.

30 Compuesto (2R,S)-6: Clorhidrato de (2R,S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida

35 El compuesto se obtuvo de manera análoga al compuesto (2R)-5, pero usando (R,S)-2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida (0,64 g, 2, mmol, 1 eq., VI, en donde R=F), y solución 2M de dimetilamina (0,105 g, 2,3 mmol, 1 eq.) en THF. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v) sistema de solvente. A continuación, el compuesto se convirtió en su sal de clorhidrato, por el tratamiento del compuesto con ácido clorhídrico metanólico 2M. El producto se obtuvo como un sólido blanco-blanco. Rendimiento: 75 % (0,54 g); mp 104,2-105,7°C; TLC: R_e = 0,47 (DCM : MeOH (9 : 0,5; v/v)); C₁₆H₂₁ClFN₃O₃ (357,81), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,90 min., (M + H)⁺ 322,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (dd, J = 11,0, 7,5 Hz, 3H), 2,93 (s, 6H), 2,99 (br.s., 3H), 4,38-4,43 (m, 2H), 4,78 (dd, J = 15,5, 7,5 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,57 (br.s., 1H), 7,76 (br. s., 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,2, 14,2, 31,0, 32,2, 32,4, 37,5, 50,0, 50,0, 60,9, 61,2, 115,2, 115,3, 115,3, 124,3, 125,2, 129,1, 129,1, 129,2, 129,8, 130,0, 159,7, 161,7, 167,9, 168,0, 171,3.

45 Datos de preparación y fisicoquímicos de otras sales, es decir, sulfato, metanosulfonato, toluenosulfonato, succinato, fumarato o lactato, de los compuestos (2R)-5, (2S)-5, (2R,S)-5, (2R)-6, (2S)-6 o (2R,S) de acuerdo con la invención

50 Todas las sales se prepararon siguiendo el procedimiento sintético de rutina. El procedimiento constó de la disolución de 1 eq del compuesto (2R)-5, (2S)-5, (2R,S)-5, (2R)-6, (2S)-6 o (2R,S)-6 (como una base libre) en etanol anhidro, y la adición de un ácido adecuado, es decir, 1 eq de ácido metanosulfónico, toluenosulfónico o láctico, o 0,5 eq de ácido sulfúrico, succínico o fumárico concentrado. La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se lavó con dietil éter, para proporcionar la sal apropiada como un polvo blanco.

55 Compuesto (2R)-5: Metanosulfonato de (2R)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida

60 Sólido blanco; p.f. 116,4-117,2 °C; C₁₇H₂₅N₃O₆S (399,46), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,83 min., (M + H)⁺ 304,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,57 (dd, J = 7,3, 4,2 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,67 (s, 6H), 2,99-3,10 (m, 2H), 4,29-4,38 (m, 1H), 4,38-4,55 (m, 1H), 4,79 (dd, J = 15,2, 7,5 Hz, 2H), 7,20-7,24 (m, 3H), 7,25-7,33 (m, 3H), 7,44 (br.s., 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 14,2, 31,2, 32,1, 32,2, 41,7, 42,1, 43,6, 44,5, 49,8, 50,0, 61,1, 61,2, 127,3, 127,5, 127,6, 127,9, 128,5, 128,6, 138,5, 138,7, 167,9, 168,2, 171,9.

Compuesto (2S)-5: Metanosulfonato de (2S)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida

ES 3 020 435 T3

Sólido blanco; p.f. 116,1-116,9 °C; C₁₇H₂₅N₃O₆S (399,46), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,80 min., (M + H)⁺ 304,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,58 (dd, J = 7,3, 4,2 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,68 (s, 6H), 2,99-3,12 (m, 2H), 4,30-4,39 (m, 1H), 4,41-4,57 (m, 1H), 4,78 (dd, J = 15,2, 7,5 Hz, 2H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,26-7,32 (m, 3H), 7,44 (br. s, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 14,2, 31,2, 32,1, 32,2, 41,7, 42,1, 43,6, 44,5, 49,8, 50,0, 61,1, 61,2, 127,3, 127,5, 127,6, 127,9, 128,5, 128,6, 138,5, 138,7, 167,9, 168,2, 171,9.

Compuesto (2R,S)-5: Metanosulfonato de (2R,S)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida

Sólido blanco; p.f. 102,2-102,8 °C; C₁₇H₂₅N₃O₆S (399,46), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,82 min., (M + H)⁺ 304,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,56 (dd, J = 7,3, 4,2 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,67 (s, 6H), 2,98-3,09 (m, 2H), 4,28-4,39 (m, 1H), 4,40-4,58 (m, 1H), 4,78 (dd, J = 15,2, 7,5 Hz, 2H), 7,21-7,25 (m, 3H), 7,26-7,34 (m, 3H), 7,45 (br. s, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 14,2, 31,2, 32,1, 32,2, 41,7, 42,1, 43,6, 44,5, 49,8, 50,0, 61,1, 61,2, 127,3, 127,5, 127,6, 127,9, 128,5, 128,6, 138,5, 138,7, 167,9, 168,2, 171,9.

15 Compuesto (2R)-5: toluenosulfonato de (2R)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida

Sólido blanco; p.f. 116,8-117,4 °C; C₂₃H₂₉N₃O₆S (475,56), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,82 min., (M + H)⁺ 304,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,47-1,50 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,87-2,99 (m, 6H), 3,08-3,36 (m, 2H), 4,17-4,26 (m, 2H), 4,57-4,63 (m, 1H), 4,73-4,75 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 4H), 7,17-7,24 (m, 3H), 7,51-7,58 (m, 3H), 7,68 (br. s, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,2, 14,2, 31,0, 32,1, 32,2, 21,3, 41,8, 42,1, 43,6, 49,9, 50,0, 61,0, 61,3, 127,3, 127,4, 127,6, 127,8, 128,2, 128,5, 128,6, 130,0, 138,5, 138,6, 139,4, 142,1, 167,9, 168,1, 171,8.

25 Compuesto (2S)-5: toluenosulfonato de (2S)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida

Sólido blanco; p.f. 116,2-117,1 °C; C₂₃H₂₉N₃O₆S (475,56), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,82 min., (M + H)⁺ 304,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,48-1,51 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,87-2,98 (m, 6H), 3,08-3,37 (m, 2H), 4,18-4,27 (m, 2H), 4,57-4,62 (m, 1H), 4,74-4,78 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 4H), 7,16-7,23 (m, 3H), 7,50-7,58 (m, 3H), 7,64 (br. s, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,2, 14,2, 31,0, 32,1, 32,2, 21,3, 41,8, 42,1, 43,6, 49,9, 50,0, 61,0, 61,3, 127,3, 127,4, 127,6, 127,8, 128,2, 128,5, 128,6, 130,0, 138,5, 138,6, 139,4, 142,1, 167,9, 168,1, 171,8.

35 Compuesto (2R,S)-5: toluenosulfonato de (2R,S)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida

Sólido blanco; p.f. 101,2-101,9 °C; C₂₃H₂₉N₃O₆S (475,56), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,81 min., (M + H)⁺ 304,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,48-1,51 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,87-2,97 (m, 6H), 3,07-3,37 (m, 2H), 4,18-4,26 (m, 2H), 4,56-4,61 (m, 1H), 4,74-4,76 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 4H), 7,16-7,23 (m, 3H), 7,50-7,58 (m, 3H), 7,66 (br. s, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,2, 14,2, 31,0, 32,1, 32,2, 21,3, 41,8, 42,1, 43,6, 49,9, 50,0, 61,0, 61,3, 127,3, 127,4, 127,6, 127,8, 128,2, 128,5, 128,6, 130,0, 138,5, 138,6, 139,4, 142,1, 167,9, 168,1, 171,8.

40 Compuesto (2R)-5: lactato de (2R)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida

Sólido blanco; pf 116,2-116,9°C; C₁₉H₂₇N₃O₆ (393,44), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,76 min., (M + H)⁺ 304,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,40-1,43 (m, 6H), 2,55 (d, J = 9,2 Hz, 6H), 2,84 (dd, J = 17,3, 5,3 Hz, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,95 (ddd, J = 11,7, 8,9, 5,4 Hz, 1H), 4,26 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,40-4,52 (m, 2H), 4,83 (dd, J = 11,2, 7,5 Hz, 1H), 5,32 (br. s, 2H), 6,44 (br. s, 1H), 7,26-7,32 (m, 3H), 7,33-7,35 (m, 2H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 14,2, 19,4, 31,2, 32,1, 32,2, 41,7, 42,1, 43,6, 49,8, 50,0, 61,1, 61,2, 77,8, 127,3, 127,5, 127,6, 127,9, 128,5, 128,6, 138,5, 138,7, 167,9, 168,2, 171,9, 176,9.

50 Compuesto (2S)-5: lactato de (2S)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida

Sólido blanco; pf 115,7-116,4°C; C₁₉H₂₇N₃O₆ (393,44), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,76 min., (M + H)⁺ 304,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,41-1,43 (m, 6H), 2,56 (d, J = 9,2 Hz, 6H), 2,84 (dd, J = 17,3, 5,3 Hz, 1H), 2,91-3,00 (m, 1H), 3,94 (ddd, J = 11,7, 8,9, 5,4 Hz, 1H), 4,25 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,39-4,51 (m, 2H), 4,82 (dd, J = 11,2, 7,5 Hz, 1H), 5,33 (br. s, 2H), 6,44 (br. s, 1H), 7,26-7,30 (m, 3H), 7,31-7,34 (m, 2H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 14,2, 19,4, 31,2, 32,1, 32,2, 41,7, 42,1, 43,6, 49,8, 50,0, 61,1, 61,2, 77,8, 127,3, 127,5, 127,6, 127,9, 128,5, 128,6, 138,5, 138,7, 167,9, 168,2, 171,9, 176,9.

60 Compuesto (2R,S)-5: lactato de (2R,S)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida

Sólido blanco; pf 100,2-101,1°C; C₁₉H₂₇N₃O₆ (393,44), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,76 min., (M + H)⁺ 304,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (s, 6H), 2,56 (d, J = 9,2 Hz, 6H), 2,85 (dd, J = 17,3, 5,3 Hz, 1H), 2,91-3,00 (m, 1H), 3,96 (ddd, J = 11,7, 8,9, 5,4 Hz, 1H), 4,25 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,40-4,53 (m, 2H),

ES 3 020 435 T3

4,82 (dd, $J = 11,2, 7,5$ Hz, 1H), 5,31 (br. s, 2H), 6,44 (br. s, 1H), 7,26-7,31 (m, 3H), 7,33-7,36 (m, 2H). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 14,2, 19,4, 31,2, 32,1, 32,2, 41,7, 42,1, 43,6, 49,8, 50,0, 61,1, 61,2, 77,8, 127,3, 127,5, 127,6, 127,9, 128,5, 128,6, 138,5, 138,7, 167,9, 168,2, 171,9, 176,9.

5 **Compuesto (2R)-5: Sulfato de (2R)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida**

Sólido blanco; p.f. 117,1-117,9 °C; $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}$ (704,80), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: > 99,9%): $t_{\text{R}} = 2,76$ min., (M + H) $^{+}$ 304,2, RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,49 (dd, $J = 10,0, 7,2$ Hz, 3H), 2,71-2,90 (m, 6H), 2,96-3,13 (m, 2H), 3,15-3,31 (m, 1H), 4,26 (ddd, $J = 11,2, 9,1, 6,0$ Hz, 3H), 4,58-4,74 (m, 1H), 7,15-7,24 (m, 3H), 7,25-7,29 (m, 2H), 10,46-10,79 (m, 1H). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 14,2, 31,0, 32,1, 32,2, 41,8, 42,1, 43,6, 49,9, 50,0, 61,0, 61,2, 127,3, 127,3, 127,5, 127,8, 128,5, 128,6, 138,5, 138,6, 167,9, 168,1, 171,8.

15 **Compuesto (2S)-5: Sulfato de (2S)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida**

Sólido blanco; 116,8-117,5 °C; $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}$ (704,80), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: > 99,9%): $t_{\text{R}} = 2,76$ min., (M + H) $^{+}$ 304,2, RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,48 (dd, $J = 10,0, 7,2$ Hz, 3H), 2,70-2,91 (m, 6H), 2,95-3,12 (m, 2H), 3,14-3,30 (m, 1H), 4,25 (ddd, $J = 11,2, 9,1, 6,0$ Hz, 3H), 4,58-4,74 (m, 1H), 7,13-7,23 (m, 3H), 7,24-7,28 (m, 2H), 10,46-10,80 (m, 1H). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 14,2, 31,0, 32,1, 32,2, 41,8, 42,1, 43,6, 49,9, 50,0, 61,0, 61,2, 127,3, 127,3, 127,5, 127,8, 128,5, 128,6, 138,5, 138,6, 167,9, 168,1, 171,8.

20 **Compuesto (2R,S)-5: Sulfato de (2R,S)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida**

Sólido blanco; p.f. 102,7-103,5 °C; $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}$ (704,80), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: > 99,9%): $t_{\text{R}} = 2,76$ min., (M + H) $^{+}$ 304,2, RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,49 (dd, $J = 10,0, 7,2$ Hz, 3H), 2,71-2,90 (m, 6H), 2,96-3,13 (m, 2H), 3,15-3,31 (m, 1H), 4,26 (ddd, $J = 11,2, 9,1, 6,0$ Hz, 3H), 4,58-4,74 (m, 1H), 7,15-7,24 (m, 3H), 7,25-7,29 (m, 2H), 10,46-10,79 (m, 1H) RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 14,2, 31,0, 32,1, 32,2, 41,8, 42,1, 43,6, 49,9, 50,0, 61,0, 61,2, 127,3, 127,3, 127,5, 127,8, 128,5, 128,6, 138,5, 138,6, 167,9, 168,1, 171,8.

30 **Compuesto (2R)-5: Succinato de (2R)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida**

Sólido blanco; pf 116,8-117,5°C; $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_{10}$ (724,81), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: >99,9%): $t_{\text{R}} = 2,82$ min., (M + H) $^{+}$ 304,2, RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,48-1,50 (m, 3H), 2,33-2,46 (m, 2H), 2,50-2,68 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 3,10-3,38 (m, 2H), 4,15-4,26 (m, 2H), 4,57-4,61 (m, 1H), 4,72- 4,75 (m, 1H), 7,18-7,29 (m, 3H), 7,49-7,62 (m, 2H), 7,78 (br. s, 1H). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 14,2, 14,2, 26,1 31,0, 32,1, 32,2, 39,6, 41,8, 42,1, 43,6, 49,9, 50,0, 56,4, 61,0, 61,3, 127,3, 127,4, 127,6, 127,8, 128,5, 128,6, 138,5, 138,6, 167,9, 168,1, 171,8.

35 **Compuesto (2S)-5: Succinato de (2S)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida**

Sólido blanco; pf 115,9-116,6°C; $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_{10}$ (724,81), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: > 99,9%): $t_{\text{R}} = 2,82$ min., (M + H) $^{+}$ 304,2, RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,47-1,50 (m, 3H), 2,32-2,47 (m, 2H), 2,51-2,68 (m, 2H), 2,97 (s, 6H), 3,10-3,38 (m, 2H), 4,15-4,26 (m, 2H), 4,56-4,62 (m, 1H), 4,71-4,74 (m, 1H), 7,19-7,27 (m, 3H), 7,48-7,63 (m, 2H), 7,79 (br. s, 1H). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 14,2, 14,2, 26,1 31,0, 32,1, 32,2, 39,6, 41,8, 42,1, 43,6, 49,9, 50,0, 56,4, 61,0, 61,3, 127,3, 127,4, 127,6, 127,8, 128,5, 128,6, 138,5, 138,6, 167,9, 168,1, 171,8.

45 **Compuesto (2R,S)-5: Succinato de (2R,S)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida**

Sólido blanco; pf 101,8-102,5°C; $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_{10}$ (724,81), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: > 99,9%): $t_{\text{R}} = 2,82$ min., (M + H) $^{+}$ 304,2, RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,47-1,51 (m, 3H), 2,32-2,45 (m, 2H), 2,51-2,68 (m, 2H), 2,97 (s, 6H), 3,11-3,37 (m, 2H), 4,16-4,25 (m, 2H), 4,56-4,63 (m, 1H), 4,71- 4,78 (m, 1H), 7,20-7,31 (m, 3H), 7,49-7,63 (m, 2H), 7,77 (br. s, 1H). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 14,2, 14,3, 26,1 31,0, 32,1, 32,2, 39,6, 41,8, 42,1, 43,6, 49,9, 50,0, 56,4, 61,0, 61,3, 127,3, 127,4, 127,6, 127,8, 128,5, 128,6, 138,5, 138,6, 167,9, 168,1, 171,8.

50 **Compuesto (2R)-5: fumarato de (2R)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida**

Sólido blanco; pf 116,4-117,1°C; $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_{10}$ (722,80), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: >99,9 %): $t_{\text{R}} = 2,81$ min., (M + H) $^{+}$ 304,2, RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,48-1,51 (m, 3H), 2,97 (s, 6H), 3,10-3,39 (m, 2H), 4,14-4,27 (m, 2H), 4,56-4,63 (m, 1H), 4,71-4,74 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,48- 7,65 (m, 4H), 7,89 (br. s, 1H). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 14,2, 31,0, 32,1, 32,2, 41,8, 42,1, 43,6, 49,9, 50,0, 61,0, 61,2, 127,2, 127,3, 127,5, 127,8, 128,5, 128,6, 133,3, 138,5, 138,6, 167,4, 167,9, 168,1, 171,8.

60 **Compuesto (2S)-5: fumarato de (2S)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida**

Sólido blanco; pf 115,9-116,6°C; $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_{10}$ (722,80), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: > 99,9%): $t_{\text{R}} = 2,81$ min., (M + H) $^{+}$ 304,2, RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,47-1,50 (m, 3H), 2,96 (s, 6H), 3,11-3,38 (m, 2H), 4,15-

ES 3 020 435 T3

4,28 (m, 2H), 4,56-4,64 (m, 1H), 4,70-4,72 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 3H), 7,47- 7,64 (m, 4H), 7,87 (br. s, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 14,2, 31,0, 32,1, 32,2, 41,8, 42,1, 43,6, 49,9, 50,0, 61,0, 61,2, 127,2, 127,3, 127,5, 127,8, 128,5, 128,6, 133,3, 138,5, 138,6, 167,4, 167,9, 168,1, 171,8.

5 **Compuesto (2R,S)-5: fumarato de (2R,S)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida**

Sólido blanco; pf 102,1-102,8°C; C₃₆H₄₆N₆O₁₀ (722,80), masa monoisotópica: 303,16, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,81 min., (M + H)⁺ 304,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,47-1,51 (m, 3H), 2,96 (s, 6H), 3,10-3,38 (m, 2H), 4,12-4,26 (m, 2H), 4,56-4,62 (m, 1H), 4,70-4,73 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 3H), 7,48- 7,66 (m, 4H), 7,88 (br. s, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 14,2, 31,0, 32,1, 32,2, 41,8, 42,1, 43,6, 49,9, 50,0, 61,0, 61,2, 127,2, 127,3, 127,5, 127,8, 128,5, 128,6, 133,3, 138,5, 138,6, 167,4, 167,9, 168,1, 171,8.

15 **Compuesto (2R)-6: metanosulfonato de (2R)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida**

Sólido blanco: pf 119,1-119,9°C; C₁₇H₂₄FN₃O₆S (417,45), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,87 min., (M + H)⁺ 322,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (dd, J = 11,5, 7,5 Hz, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,94 (s, 6H), 3,08-3,36 (m, 2H), 4,38-4,44 (m, 3H), 4,76 (dd, J = 15,0, 7,3 Hz, 1H), 6,91-7,02 (m, 1H), 7,03-7,10 (m, 1H), 7,19-7,33 (m, 2H), 7,61 (br. s, 1H), 7,89 (br. s, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 16,2, 31,0, 32,3, 32,5, 37,6, 44,5, 50,0, 50,1, 60,9, 61,2, 115,2, 115,3, 115,4, 124,3, 129,1, 129,2, 129,8, 130,0, 159,8, 161,7, 167,9, 168,0, 171,4.

20 **Compuesto (2S)-6: metanosulfonato de (2S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida**

25 Sólido blanco: pf 118,7-119,4°C; C₁₇H₂₄FN₃O₆S (417,45), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,87 min., (M + H)⁺ 322,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (dd, J = 11,5, 7,5 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,95 (s, 6H), 3,07-3,37 (m, 2H), 4,39-4,47 (m, 3H), 4,77 (dd, J = 15,0, 7,3 Hz, 1H), 6,90-7,04 (m, 1H), 7,05-7,13 (m, 1H), 7,19-7,34 (m, 2H), 7,61 (br. s, 1H), 7,92 (br. s, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 16,1, 31,0, 32,3, 32,5, 37,6, 44,5, 50,0, 50,1, 60,9, 61,2, 115,2, 115,3, 115,4, 124,3, 129,1, 129,3, 129,8, 130,0, 159,8, 161,7, 167,9, 168,0, 171,4.

30 **Compuesto (2R,S)-6: metanosulfonato de (2R,S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida**

35 Sólido blanco: pf 105,3-106,1°C; C₁₇H₂₄FN₃O₆S (417,45), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,87 min., (M + H)⁺ 322,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,54 (dd, J = 11,5, 7,5 Hz, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 3,06-3,34 (m, 2H), 4,38-4,46 (m, 3H), 4,78 (dd, J = 15,0, 7,3 Hz, 1H), 6,91-7,01 (m, 1H), 7,03-7,11 (m, 1H), 7,19-7,36 (m, 2H), 7,60 (br. s, 1H), 7,94 (br. s, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 16,1, 31,0, 32,3, 32,5, 37,6, 44,5, 50,0, 50,1, 60,9, 61,3, 115,2, 115,3, 115,4, 124,3, 129,2, 129,3, 129,8, 130,0, 159,8, 161,7, 167,9, 168,0, 171,5.

40 **Compuesto (2R)-6: toluenosulfonato de (2R)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida**

45 Sólido blanco: pf 120,2-120,9°C; C₂₃H₂₈FN₃O₆S (493,55), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,93 min., (M + H)⁺ 322,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (dd, J = 11,5, 7,5 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,94 (s, 6H), 3,08-3,36 (m, 2H), 4,38-4,44 (m, 2H), 4,76 (dd, J = 15,0, 7,3 Hz, 1H), 6,93-7,01 (m, 1H), 7,03-7,10 (m, 1H), 7,12-7,21 (m, 4H), 7,26-7,48 (m, 4H), 7,87 (br. s, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 15,2, 21,3, 31,0, 32,2, 32,4, 37,5, 50,0, 50,1, 60,9, 61,2, 115,2, 115,3, 115,4, 124,3, 128,3, 129,1, 129,2, 129,8, 130,0, 131,2, 143,1, 159,8, 161,7, 167,9, 168,0, 171,4.

50 **Compuesto (2S)-6: toluenosulfonato de (2S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida**

55 Sólido blanco: pf 119,5-120,3°C; C₂₃H₂₈FN₃O₆S (493,55), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,91 min., (M + H)⁺ 322,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (dd, J = 11,5, 7,5 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,94 (s, 6H), 3,08-3,37 (m, 2H), 4,37-4,49 (m, 2H), 4,77 (dd, J = 15,0, 7,3 Hz, 1H), 6,90-7,02 (m, 1H), 7,04-7,11 (m, 1H), 7,14-7,24 (m, 4H), 7,26-7,47 (m, 4H), 7,88 (br. s, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 15,2, 21,4, 31,0, 32,2, 32,4, 37,5, 50,0, 50,1, 60,8, 61,2, 115,1, 115,3, 115,4, 124,2, 128,3, 129,1, 129,2, 129,8, 130,0, 131,2, 143,1, 159,8, 161,7, 167,9, 168,0, 171,4.

60 **Compuesto (2R,S)-6: toluenosulfonato de (2R,S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida**

Sólido blanco: pf 106,7-107,5°C; C₂₃H₂₈FN₃O₆S (493,55), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,93 min., (M + H)⁺ 322,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (dd, J = 11,5, 7,5 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,94 (s,

ES 3 020 435 T3

6H), 3,08-3,37 (m, 2H), 4,37-4,49 (m, 2H), 4,77 (dd, $J = 15,0, 7,3$ Hz, 1H), 6,90-7,02 (m, 1H), 7,04-7,11 (m, 1H), 7,14-7,24 (m, 4H), 7,26-7,47 (m, 4H), 7,88 (br. s, 1H). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 15,2, 21,4, 31,0, 32,2, 32,4, 37,5, 50,0, 50,1, 60,8, 61,2, 115,1, 115,3, 115,4, 124,2, 128,3, 129,1, 129,2, 129,8, 130,0, 131,2, 143,1, 159,8, 161,7, 167,9, 168,0, 171,4.

5 Compuesto (2R)-6: lactato de (2R)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida

Sólido blanco: pf 118,8-119,4 °C; $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_6$ (411,43), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: > 99,9%): $t_{\text{R}} = 2,89$ min., (M + H) $^+$ 322,2, RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,42-1,45 (m, 3H), 2,89 (s, 6H), 3,04-3,36 (m, 3H), 4,38-4,44 (m, 2H), 4,82 (dd, $J = 12,0, 7,5$ Hz, 1H), 5,38 (br.s, 1H), 6,91-7,01 (m, 1H), 7,03-7,11 (m, 1H), 7,19-7,36 (m, 2H), 7,38-7,46 (m, 2H), 8,05 (br. s, 1H). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 14,2, 19,5, 31,0, 32,2, 32,4, 37,5, 50,0, 50,1, 60,9, 61,2, 77,9, 115,2, 115,3, 115,4, 124,3, 129,1, 129,2, 129,8, 130,0, 159,8, 161,7, 167,9, 168,0, 171,4, 178,7.

15 Compuesto (2S)-6: lactato de (2S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida

Sólido blanco: pf 118,1-118,8 °C; $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_6$ (411,43), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: > 99,9%): $t_{\text{R}} = 2,90$ min., (M + H) $^+$ 322,2, RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,41-1,44 (m, 3H), 2,88 (s, 6H), 3,02-3,37 (m, 3H), 4,38-4,44 (m, 2H), 4,82 (dd, $J = 12,0, 7,5$ Hz, 1H), 5,40 (br. s, 1H), 6,89-7,13 (m, 2H), 7,18-7,35 (m, 2H), 7,38-7,49 (m, 2H), 8,07 (br. s, 1H). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 14,3, 19,5, 31,0, 32,1, 32,4, 37,5, 50,0, 50,1, 60,9, 61,2, 77,9, 115,2, 115,3, 115,4, 124,3, 129,1, 129,2, 129,8, 130,0, 159,8, 161,7, 167,9, 168,0, 171,4, 178,7.

20 Compuesto (2R,S)-6: lactato de (2R,S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida

Sólido blanco: pf 104,9-105,6 °C; $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_6$ (411,43), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: > 99,9%): $t_{\text{R}} = 2,87$ min., (M + H) $^+$ 322,2, RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,41-1,44 (m, 3H), 2,87 (s, 6H), 3,04-3,35 (m, 3H), 4,37-4,48 (m, 2H), 4,83 (dd, $J = 12,0, 7,5$ Hz, 1H), 5,41 (br. s, 1H), 6,85-7,14 (m, 2H), 7,19-7,39 (m, 2H), 7,42-7,51 (m, 2H), 8,08 (br. s, 1H). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 14,3, 19,5, 31,0, 32,1, 32,4, 37,6, 50,0, 50,1, 60,9, 61,2, 77,9, 115,2, 115,3, 115,4, 124,3, 129,1, 129,3, 129,8, 130,0, 159,8, 161,7, 167,9, 168,0, 171,4, 178,7.

30 Compuesto (2R)-6: Sulfato de (2R)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida

Sólido blanco: pf 119,4-120,2 °C; $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}$ (740,78), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: > 99,9%): $t_{\text{R}} = 2,89$ min., (M + H) $^+$ 322,2, RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,46 (dd, $J = 12,6, 7,2$ Hz, 3H), 2,64 (s, 6H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,06 (td, $J = 17,8, 5,0$ Hz, 1H), 4,27 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,39-4,47 (m, 1H), 4,65 (dd, $J = 7,3, 2,7$ Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,21-7,31 (m, 2H), 8,42-8,47 (m, 1H). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 14,2, 31,0, 32,2, 32,4, 37,5, 50,0, 50,1, 60,9, 61,2, 115,2, 115,3, 115,4, 124,3, 129,1, 129,2, 129,8, 130,0, 159,8, 161,7, 167,9, 168,0, 171,4.

40 Compuesto (2S)-6: Sulfato de (2S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida

Sólido blanco: pf 119,1-119,8 °C; $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}$ (740,78), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: > 99,9%): $t_{\text{R}} = 2,90$ min., (M + H) $^+$ 322,2, RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,48 (dd, $J = 12,6, 7,2$ Hz, 3H), 2,65 (s, 6H), 2,91-3,03 (m, 2H), 3,06-3,13 (m, 1H), 4,26 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,38-4,46 (m, 1H), 4,64 (dd, $J = 7,3, 2,7$ Hz, 1H), 7,08-7,16 (m, 2H), 7,21-7,30 (m, 2H), 8,42-8,45 (m, 1H). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 14,2, 31,0, 32,2, 32,4, 37,5, 50,0, 50,1, 60,9, 61,2, 115,2, 115,3, 115,4, 124,3, 129,1, 129,2, 129,8, 130,0, 159,8, 161,7, 167,9, 168,0, 171,4.

45 Compuesto (2R,S)-6: Sulfato de (2R,S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida

Sólido blanco: pf 104,9-105,8 °C; $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}$ (740,78), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: > 99,9%): $t_{\text{R}} = 2,91$ min., (M + H) $^+$ 322,2, RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,45 (dd, $J = 12,6, 7,2$ Hz, 3H), 2,64 (s, 6H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,06 (td, $J = 17,8, 5,0$ Hz, 1H), 4,27 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,38-4,47 (m, 1H), 4,67 (dd, $J = 7,3, 2,7$ Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,22-7,32 (m, 2H), 8,40-8,46 (m, 1H). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 14,2, 31,0, 32,2, 32,4, 37,5, 50,0, 50,1, 60,9, 61,2, 115,2, 115,3, 115,4, 124,3, 129,1, 129,2, 129,8, 130,0, 159,8, 161,7, 167,9, 168,0, 171,4.

55 Compuesto (2R)-6: Succinato de (2R)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida

Sólido blanco: pf 119,6-120,4 °C; $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_{10}$ (760,79), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: > 99,9%): $t_{\text{R}} = 2,93$ min., (M + H) $^+$ 322,2, RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,45-1,51 (m, 3H), 2,34-2,48 (m, 2H), 2,52-2,71 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 3,05-3,31 (m, 3H), 4,33-4,45 (m, 2H), 4,81 (dd, $J = 11,0, 7,3$ Hz, 1H), 6,82-7,12 (m, 2H), 7,18-7,35 (m, 1H), 7,43-7,59 (m, 1H), 8,08 (br. s, 1H). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 14,2, 31,0, 32,2, 32,4, 32,6, 37,5, 50,0, 50,1, 60,9, 61,2, 115,2, 115,3, 115,4, 124,3, 129,1, 129,2, 129,8, 130,0, 159,8, 161,7, 167,9, 168,0, 171,4, 176,5, 177,4.

Compuesto (2S)-6: Succinato de (2S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida

Sólido blanco: pf 118,8-119,4 °C; C₃₆H₄₆F₂N₆O₁₀ (760,79), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,92 min., (M + H)⁺ 322,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,44-1,50 (m, 3H), 2,32-2,45 (m, 2H), 2,51-2,74 (m, 2H), 2,97 (s, 6H), 3,02-3,35 (m, 3H), 4,31-4,42 (m, 2H), 4,81 (dd, J = 11,0, 7,3 Hz, 1H), 6,85-7,36 (m, 3H), 7,41-7,59 (m, 1H), 8,09 (br. s, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 31,0, 32,1, 32,4, 32,6, 37,5, 50,0, 50,1, 60,8, 61,2, 115,2, 115,3, 115,4, 124,3, 129,1, 129,2, 129,7, 130,0, 159,8, 161,7, 167,9, 168,0, 171,4, 176,5, 177,4.

Compuesto (2R,S)-6: Succinato de (2R,S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida

Sólido blanco: pf 106,1-106,7 °C; C₃₆H₄₆F₂N₆O₁₀ (760,79), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,93 min., (M + H)⁺ 322,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,44-1,50 (m, 3H), 2,32-2,49 (m, 2H), 2,52-2,73 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 3,02-3,34 (m, 3H), 4,31-4,41 (m, 2H), 4,82 (dd, J = 11,0, 7,3 Hz, 1H), 6,85-7,37 (m, 3H), 7,41-7,58 (m, 1H), 8,07 (br. s, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 31,0, 32,1, 32,4, 32,6, 37,5, 50,0, 50,1, 60,8, 61,2, 115,2, 115,3, 115,4, 124,3, 129,1, 129,2, 129,7, 130,0, 159,8, 161,7, 167,9, 168,0, 171,4, 176,5, 177,4.

Compuesto (2R)-6: Fumarato de (2R)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida

Sólido blanco: pf 118,3-119,1 °C; C₃₆H₄₄F₂N₆O₁₀ (758,78), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,91 min., (M + H)⁺ 322,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,42-1,49 (m, 3H), 2,97 (s, 6H), 3,08-3,31 (m, 2H), 3,42-3,58 (m, 2H), 4,57-4,62 (m, 2H), 4,78 (dd, J = 14,5, 7,5 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 9, 5 Hz, 1H), 7,02-7,35 (m, 3H), 7,44-7,59 (m, 1H), 7,95 (br. s, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 14,2, 31,0, 32,2, 32,4, 37,5, 50,0, 50,1, 60,9, 61,2, 115,2, 115,3, 115,4, 124,3, 125,2, 129,0, 129,1, 129,2, 129,8, 130,0, 134,2, 138,9, 159,7, 161,7, 167,9, 168,0, 170,5, 171,3.

Compuesto (2S)-6: Fumarato de (2S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida

Sólido blanco: pf 118,1-118,8 °C; C₃₆H₄₄F₂N₆O₁₀ (758,78), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,92 min., (M + H)⁺ 322,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,41-1,47 (m, 3H), 2,96 (s, 6H), 3,07-3,29 (m, 2H), 3,41-3,53 (m, 2H), 4,51-4,64 (m, 2H), 4,77 (dd, J = 14,5, 7,5 Hz, 1H), 6,91-6,98 (m, 1H), 7,05-7,39 (m, 3H), 7,46-7,63 (m, 1H), 7,99 (br. s, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 14,2, 31,1, 32,2, 32,4, 37,5, 50,0, 50,1, 60,9, 61,2, 115,2, 115,3, 115,4, 124,2, 125,2, 129,0, 129,1, 129,2, 129,8, 130,0, 134,2, 138,9, 159,7, 161,7, 167,9, 168,0, 170,5, 171,3.

Compuesto (2R,S)-6: Fumarato de (2R,S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida

Sólido blanco: pf 104,7-105,4 °C; C₃₆H₄₄F₂N₆O₁₀ (758,78), masa monoisotópica: 321,15, UPLC (pureza: > 99,9%): t_R = 2,90 min., (M + H)⁺ 322,2, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,43-1,49 (m, 3H), 2,98 (s, 6H), 3,05-3,27 (m, 2H), 3,47-3,59 (m, 2H), 4,52-4,68 (m, 2H), 4,78 (dd, J = 14,5, 7,5 Hz, 1H), 6,91-6,97 (m, 1H), 6,99-7,33 (m, 3H), 7,41-7,58 (m, 1H), 8,02 (br. s, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 14,2, 31,1, 32,2, 32,4, 37,5, 50,0, 50,1, 60,9, 61,3, 115,2, 115,3, 115,5, 124,2, 125,1, 129,0, 129,1, 129,2, 129,8, 130,0, 134,2, 138,7, 159,7, 161,7, 167,9, 168,0, 170,5, 171,3.

Ejemplo 2, Actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la invención

Estudios de actividad anticonvulsiva

Los estudios se llevaron a cabo en ratones Swiss blancos machos (CD-1) que pesaban 18-26 g. Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con las pautas polacas e internacionales aplicables para la ética de la investigación en animales, después de obtener el consentimiento institucional apropiado. Las sustancias (2R,S)-3, (2R)-3, (2S)-3, (2R,S)-4, (2R)-4, (2S)-4 y los monoclóhidratos (2R,S)-5, (2R)-5, (2S)-5, (2R,S)-6, (2R)-6, (2S)-6 se administraron por vía intraperitoneal (*ip*), después de la disolución en una mezcla de DMSO, PEG-400, agua para inyección (10/40/50, v/v/v), como una inyección individual de 10 mL/kg de volumen, 30 minutos antes de la prueba. Las pruebas de detección se realizaron en grupos que constaban de 4 ratones. Todas las pruebas se realizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en la literatura especializada: prueba de electrochoque máximo (MES) (Kamiński et al. Bioorg. Med. Chem. 2015, 23, 2548-2561; Castel-Branco et al. Pharmacol. 2009, 31, 101-106; Riban et al. Neurosci. 2002, 112, 101-111); psychomotor seizure test (6 Hz, 32 mA) (Barton et al. Epilepsy Res. 2001, 47, 217-227; Wojda et al. Epilepsy Res. 2009, 86, 163-174); subcutaneous pentylenetetrazole test (scPTZ) (Ferrerri et al. Pharmacol. Biochem. Behav. 2004, 77, 85-94). Los resultados de las pruebas realizadas se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Los resultados de las pruebas de detección a una dosis de 100 mg/kg, para los compuestos cubiertos por

ES 3 020 435 T3

la fórmula (I), y sus prototipos insolubles en agua (2*R,S*)-1, (2*R*)-1, (2*S*)-1, (2*R,S*)-2, (2*R*)-2, (2*S*)-2, que se divulgaron en la solicitud de patente polaca P.429656.

Compuesto	Prueba*		
	MES	6 Hz (32 mA)	scPTZ
(2 <i>R,S</i>)-3	3/4	4/4	2/4
(2 <i>R</i>)-3	4/4	4/4	3/4
(2 <i>S</i>)-3	2/4	2/4	2/4
(2 <i>R,S</i>)-4	3/4	3/4	2/4
(2 <i>R</i>)-4	4/4	4/4	3/4
(2 <i>S</i>)-4	2/4	2/4	2/4
(2 <i>R,S</i>)-5 × HCl	3/4	4/4	2/4
(2 <i>R</i>)-5 × HCl	3/4	4/4	3/4
(2 <i>S</i>)-5 × HCl	2/4	3/4	2/4
(2 <i>R,S</i>)-6 × HCl	3/4	4/4	2/4
(2 <i>R</i>)-6 × HCl	3/4	4/4	3/4
(2 <i>S</i>)-6 × HCl	2/4	3/4	2/4
(2 <i>R,S</i>)-1 [#]	3/4	3/4	2/4
(2 <i>R</i>)-1 [#]	3/4	4/4	3/4
(2 <i>S</i>)-1 [#]	1/4	4/4	2/4
(2 <i>R,S</i>)-2 [#]	3/4	3/4	3/4
(2 <i>R</i>)-2 [#]	4/4	4/4	3/4
(2 <i>S</i>)-2 [#]	2/4	2/4	2/4

*Pruebas realizadas en el punto de tiempo de 0,5 h en ratones después de la administración intraperitoneal. Los datos indican el número de ratones protegidos en un modelo de ataques dado/número de ratones probados; MES - prueba de electrochoque máximo; 6 Hz (32 mA) - prueba de ataques psicomotores de convulsiones inducidas por una corriente de baja frecuencia (6 Hz) e intensidad de 32 mA; prueba scPTZ - convulsiones inducidas por la administración subcutánea de pentetrazol.

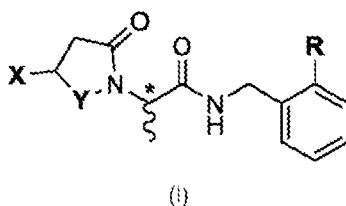
[#]Sustancias divulgadas en la solicitud de patente polaca P.429656,

- 5 Los resultados obtenidos *in vivo* en ratones a una dosis de examinación de 100 mg/kg (administración intraperitoneal) mostraron que los compuestos (2*R,S*)-3, (2*R*)-3, (2*S*)-3, (2*R,S*)-4, (2*R*)-4, (2*S*)-4 y monoclóhidratos (2*R,S*)-5, (2*R*)-5, (2*S*)-5, (2*R,S*)-6, (2*R*)-6, (2*S*)-6, descritos por la fórmula general (I), tienen una amplia actividad anticonvulsiva en varios modelos animales de ataques epilépticos, es decir, en la prueba de electrochoque máximo (MES), la prueba de ataques subcutáneos de pentetrazol (scPTZ) y el modelo de 6 Hz (32 mA), protegiendo al 25-100% de los animales probados (tabla 3). Estos modelos se reconocen como las pruebas farmacológicas más importantes y ampliamente utilizadas que permiten la identificación de candidatos para nuevos fármacos antiepilépticos. Las sustancias que exhiben actividad protectora en los modelos de ataques mencionados anteriormente, por lo tanto, pueden ser potencialmente efectivas en varios tipos de epilepsia humana; incluyendo ataques tónico-clónicos con o sin generalización secundaria, ataques de ausencia generalizada, ataques mioclónicos, ataques parciales, y epilepsia resistente a fármacos. Una característica ventajosa de los compuestos de la fórmula (I) es que son efectivos en todas las pruebas de ataques mencionadas anteriormente, es decir, MES, scPTZ y 6 Hz (32 mA). De manera ventajosa, el amplio espectro descrito de actividad protectora en los estudios *in vivo*, confirma la posibilidad de utilizar los compuestos de la invención en monoterapia de diversas formas de epilepsia en humanos, en lugar de politerapia, que actualmente es el método farmacoterapéutico primario utilizado en la epilepsia. Los datos de detección que se muestran en la tabla 3 indican una potente actividad anticonvulsiva de los enantiómeros R, es decir, los compuestos (2*R*)-3, (2*R*)-4, (2*R*)-5 i (2*R*)-6. En la mayoría de los casos, estos compuestos proporcionaron una protección de 100% en todos los modelos de ataques epilépticos utilizados. Por lo tanto, la configuración *R* absoluta del átomo de carbono quiral en la porción de propanamida parece ser preferencial para la actividad anticonvulsiva de los compuestos probados en la presente. Otra ventaja de los compuestos de la fórmula (I), especialmente las sustancias obtenidas en la forma de sales (por ejemplo, monoclóhidratos), es decir, (2*R,S*)-5, (2*R*), (2*S*)-5, (2*R,S*)-6, (2*R*)-6, (2*S*)-6, resulta de su muy buena solubilidad

5 en agua. Debido a la solubilidad, las preparaciones se podrían administrar por vía intravenosa, a fin de obtener un efecto rápido del tratamiento. Esto es crucial en situaciones que requieren una intervención inmediata para detener los ataques, incluyendo, por ejemplo, el estado epiléptico, que se considera como una situación que pone en riesgo la vida. Además de la solubilidad mejorada y las ventajas resultantes en aplicaciones médicas, los compuestos que constituyen el objeto de esta solicitud, y la estructura general de la cual se representa por la fórmula (I), inesperadamente, a pesar de las modificaciones químicas significativas que dependen de la remoción de uno de los grupos carbonilo en el anillo de pirrolidina-2,5-diona, o la introducción del fragmento de dimetilamina en la estructura central mencionada anteriormente, lo que conduce a cambios significativos en la geometría y la polaridad de las moléculas, tienen una actividad anticonvulsiva casi idéntica o potente que sus prototipos químicos (2*R,S*)-1, (2*R*)-1, (2*S*)-1, (2*R,S*)-2, (2*R*)-2, (2*S*)-2, que se divulgaron en la solicitud de patente polaca P.429656 (tabla 3). Además, inesperadamente, los nuevos derivados de pirrolidina-2,5-diona, es decir, (2*R,S*)-3, (2*R*)-3, (2*S*)-3, (2*R,S*)-4, (2*R*)-4 y (2*S*)-4 exhiben actividad protectora en las pruebas de MES y scPTZ a diferencia del modelo AED - levetiracetam con estructura con base en el mismo anillo heterocíclico, pero que permanece inactivo en los modelos de ataques epilépticos mencionados anteriormente. Además, la introducción de un fragmento de dimetilamina estéricamente grande en la posición 3 del anillo de pirrolidina-2,5-diona, inesperadamente no conduce a una disminución significativa en la actividad biológica, al menos en el caso de los derivados (2*R,S*)-5, (2*R*)-5, (2*S*)-5, (2*R,S*)-6, (2*R*)-6 y (2*S*)-6. Se debe enfatizar que la presencia de uno o dos grupos metilo en la posición 3 de análogos cercanos de los presentes compuestos, dio por resultado una disminución en el efecto anticonvulsivo, como se demostró en nuestra investigación anterior (Kamiński, et al. Bioorg. Med. Chem. 2015, 23, 2548-2561).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I):



5

en donde:

X representa hidrógeno o $N(CH_3)_2$,

10 Y representa CH_2 o $C=O$,

R representa hidrógeno o un átomo de halógeno, preferentemente F,

en donde, cuando Y es $C=O$, entonces X representa $N(CH_3)_2$,

o sus isómeros ópticos, mezclas de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables.

- 15 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde se selecciona de un grupo que comprende:

N-bencil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida,

N-(2-fluorobencil)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida,

20 *N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,

y 2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde, se selecciona del grupo que comprende:
 25 *N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida y 2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde está en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, seleccionada de: clorhidrato, sulfato, metanosulfonato, toluenosulfonato, succinato, fumarato o lactato.

- 30 5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se selecciona de un grupo que comprende:

(2*R*)-*N*-bencil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida,

(2*S*)-*N*-bencil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida,

35 (2*R*,*S*)-*N*-bencil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida,

(2*R*)-*N*-(2-fluorobencil)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida,

(2*S*)-*N*-(2-fluorobencil)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida,

(2*R*,*S*)-*N*-(2-fluorobencil)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)propanamida,

40 clorhidrato de (2*R*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,

clorhidrato de (2*S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,

clorhidrato de (2*R*,*S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,

clorhidrato de (2*R*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,

clorhidrato de (2*S*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,

45 clorhidrato de (2*R*,*S*)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-*N*-(2-fluorobencil)propanamida,

metanosulfonato de (2*R*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,

metanosulfonato de (2*S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,

metanosulfonato de (2*R*,*S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,

toluenosulfonato de (2*R*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,

toluenosulfonato de (2*S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,

50 toluenosulfonato de (2*R*,*S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,

lactato de (2*R*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,

lactato de (2*S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,

lactato de (2*R*,*S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,

sulfato de (2*R*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,

55 sulfato de (2*S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,

sulfato de (2*R*,*S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,

succinato de (2*R*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,

succinato de (2*S*)-*N*-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,

succinato de (2R,S)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
fumarato de (2R)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
fumarato de (2S)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
5 fumarato de (2R,S)-N-bencil-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propanamida,
metanosulfonato de (2R)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida,
metanosulfonato de (2S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida,
metanosulfonato de (2R,S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida,
toluenosulfonato de (2R)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida,
10 toluenosulfonato de (2S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida,
toluenosulfonato de (2R,S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida,
lactato de (2R)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida,
lactato de (2S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida,
lactato de (2R,S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida,
15 sulfato de (2R)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida,
sulfato de (2S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida,
sulfato de (2R,S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida,
succinato de (2R)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida,
succinato de (2S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida,
20 succinato de (2R,S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida,
fumarato de (2R)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida,
fumarato de (2S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida, y
fumarato de (2R,S)-2-(3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-N-(2-fluorobencil)propanamida.