



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0616944-9 A2**

(22) Data de Depósito: 06/10/2006
(43) Data da Publicação: 05/07/2011
(RPI 2113)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 207/22 2006.01
A61K 31/401 2006.01
A61P 25/24 2006.01

(54) Título: **DERIVADOS DE PROLINAMIDA COMO MODULADORES DO CANAL DE SÓDIO**

(30) Prioridade Unionista: 10/10/2005 GB 0520581.0,
11/11/2005 GB 0523045.3, 27/02/2006 GB 0603900.2, 18/09/2006 GB
0618336.2, 18/09/2006 GB 0618336.2, 18/09/2006 GB 0618336.2,
18/09/2006 GB 0618336.2

(73) Titular(es): GLAXO GROUP LIMITED

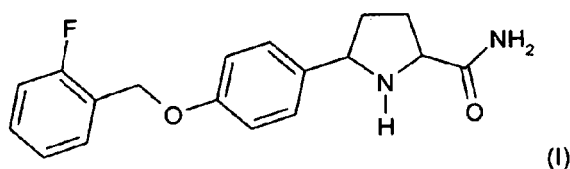
(72) Inventor(es): GIUSEPPE ALVARO, MARKUS BERGAUER,
RICCARDO GIOVANNINI, ROBERTO PROFETA

(74) Procurador(es): NELLIE ANNE DANIEL SHORES

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006009731 de 06/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/042239 de 19/04/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE PROLINAMIDA COMO MODULADORES DO CANAL DE SÓDIO. A presente invenção proporciona um composto de fórmula (1), um solvato, um sal ou pró-fármaco do mesmo, útil no tratamento de doenças e condições mediadas pela modulação de canais de sódio regulados por voltagem dependentes de uso.



"DERIVADOS DE PROLINAMIDA COMO MODULADORES DO CANAL DE SÓDIO"

A presente invenção se refere a um derivado de α -aminocarbóxiâmida, sais e pró-fármacos do mesmo e ao uso desse derivado, sais e pró-fármacos do mesmo no tratamento de doenças e condições mediadas pela modulação de canais de sódio voltagem-ativados uso-dependentes. Além disso, a invenção se refere à composições contendo esse derivado, sais e pró-fármacos do mesmo e a processos para seu preparo.

Canais de sódio voltagem-ativados são responsáveis pela fase inicial do potencial de ação, o qual é uma onda de despolarização elétrica usualmente iniciada na soma do neurônio e propagada ao longo do axônio nervoso aos terminais. Nos terminais, o potencial de ação dispara o influxo de cálcio e a liberação de neurotransmissor. Fármacos, tal como lidocaína, que bloqueiam os canais de sódio voltagem-ativados, são usados como anestésicos locais. Outros bloqueadores do canal de sódio, tais como lamotrigina e carbamazepina, são usados para tratar epilepsia. No último caso, inibição parcial de canais de sódio voltagem-ativados reduz a excitabilidade neuronal e reduz a propagação de convulsão. No caso de anestésicos locais, o bloqueio regional de canais de sódio sobre neurônios sensoriais impede a condução de estímulos dolorosos. Uma característica chave desses fármacos é seu mecanismo de ação uso-dependente. Acredita-se que os fármacos estabilizem uma configuração inativada do canal que é adotada rapidamente após o canal abrir. Esse estado inativado proporciona um período refratário antes que o canal re-

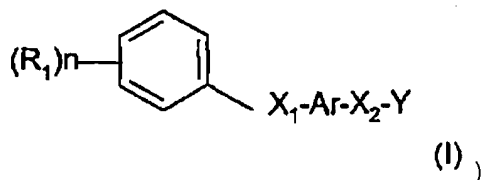
torne a seu estado de repouso (fechado) pronto para ser reativado. Como um resultado, bloqueadores do canal de sódio uso-dependentes retardam a excitação de neurônios em alta frequência, por exemplo, em resposta a estímulos dolorosos, e ajudarão a prevenir excitação repetitiva durante períodos de despolarização neuronal prolongada que poderiam ocorrer, por exemplo, durante uma convulsão. Potenciais de ação disparados em baixas frequências, por exemplo, no coração, não serão significativamente afetados por esses fármacos, embora a margem de segurança difira em cada caso, uma vez que concentrações altas o bastante de cada um desses fármacos são capazes de bloquear os estados em repouso ou aberto dos canais.

A família do canal de sódio voltagem-ativado é composta de 10 subtipos, quatro dos quais são cérebro-específicos, NaV1.1, 1.2, 1.3 e 1.6. Dos outros subtipos, NaV1.4 é encontrado apenas no músculo esquelético, NaV1.5 é específico ao músculo cardíaco e NaV1.7, 1.8 e 1.9 são encontrados predominantemente em neurônios sensoriais. Acredita-se que o sítio de ligação para bloqueadores do canal de cálcio uso-dependentes seja altamente conservado entre todos os subtipos. Como um resultado, fármacos tais como lidocaína, lamotrigina e carbamazepina, não distinguem entre os subtipos. Contudo, a seletividade pode ser obtida como um resultado das diferentes frequências nas quais os canais normalmente operam.

Fármacos que bloqueiam canais de sódio voltagem-ativados de uma maneira uso-dependente também são usados no

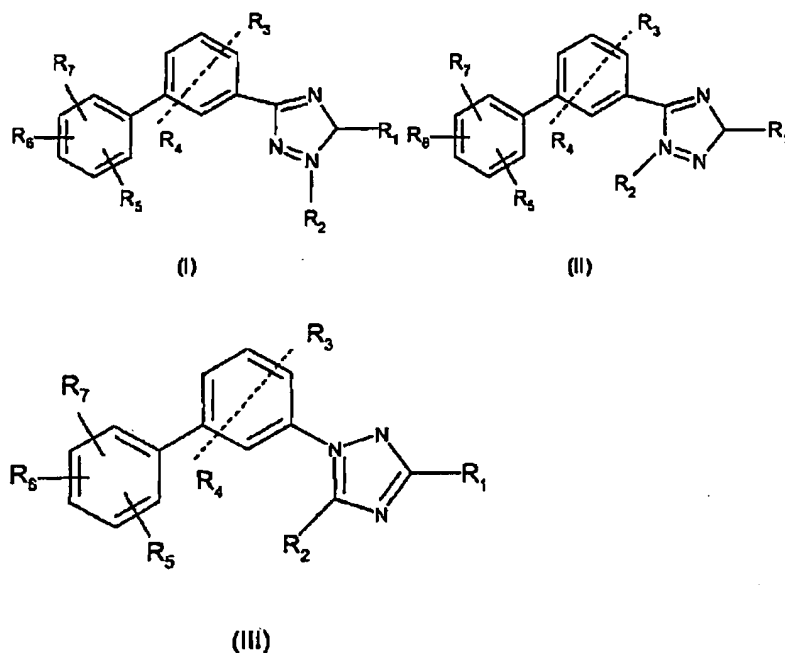
tratamento de distúrbio bipolar, quer para reduzir sintomas de mania ou depressão, ou como estabilizantes de humor para prevenir a emergência de sintomas de humor. Evidência clínica e pré-clínica sugere que bloqueadores do canal de sódio uso-dependentes podem ajudar a reduzir os sintomas de esquizofrenia. Por exemplo, foi mostrado que a lamotrigina reduz os sintomas de psicose induzidos por cetamina em voluntários humanos saudáveis e, além disso, estudos em pacientes sugerem que o fármaco pode aumentar a eficácia anti-psicótica de alguns fármacos anti-psicóticos atípicos, tais como clozapina ou olanzapina. Acredita-se que a eficácia nesses distúrbios psiquiátricos pode resultar, em parte, de uma redução de liberação excessiva de glutamato. Acredita-se que a redução na liberação de glutamato seja uma consequência da inibição do canal de sódio uso-dependente em áreas chaves no cérebro, tal como o córtex frontal. Contudo, interação com canais de cálcio voltagem-ativados também podem contribuir para a eficácia desses fármacos.

O pedido de patente publicado internacional WO05/000309 (Lonix Pharmaceuticals Limited) divulga o uso de compostos de fórmula (I), em que R_1 é um substituinte orgânico, X_1 e X_2 são ligações diretas ou porções espaçadoras, Ar é arila ou heteroarila e Y é um grupo aminoalquila substituído ou uma porção contendo heteroarila, heterociclila ou fenila:



Tais compostos são inibidores de canais de sódio neurônio sensorio-específicos e são mencionados como sendo úteis no tratamento de dor crônica e aguda, zumbido, distúrbios do intestino, disfunção da bexiga e doenças desmielinizantes.

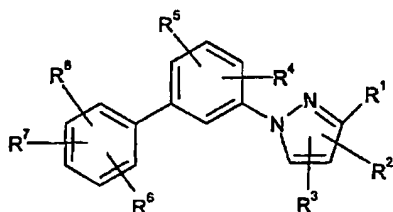
O pedido de patente publicado internacional W004/083189 (Merck & Co.) divulga compostos de triazola biarila-substituídos de fórmula (I), (II) e (III) como bloqueadores do canal de sódio.



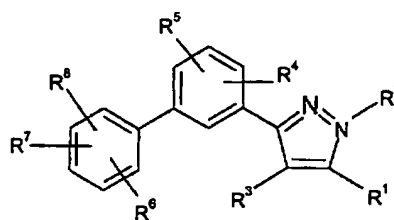
Tais compostos são mencionados como sendo úteis no tratamento de condições associadas à atividade do canal de sódio incluindo, por exemplo, dor aguda, dor crônica, dor visceral, epilepsia, síndrome do intestino irritável, depressão e outros.

O pedido de patente publicado internacional W004/092140 (Merck & Co.) divulga pirazolas biarila-substituídas de fórmula (I), (II), (III) e (IV) como bloqueadores do ca-

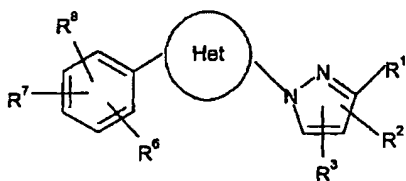
nal de sódio:



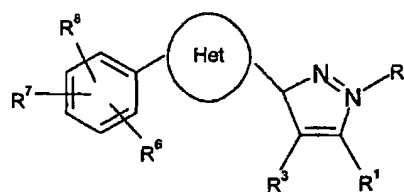
(I)



(II)



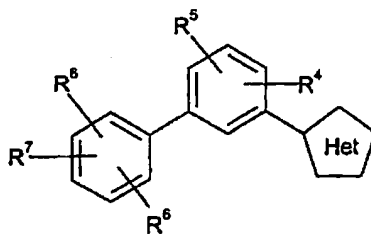
(III)



(IV)

Os compostos são mencionados como sendo úteis no tratamento de condições incluindo dor aguda, dor crônica, dor visceral, dor inflamatória e dor neuropática.

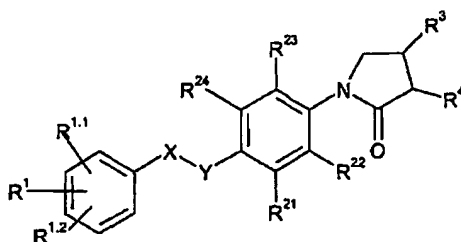
5 O pedido de patente publicado internacional WO04/094395 (Merck & Co.) divulga tiázolas, oxazolas e imidazolas biarila-substituídas de fórmula (I) como bloqueadores do canal de sódio:



(I)

10 Os compostos são mencionados como sendo úteis no tratamento de condições incluindo dor aguda, dor crônica, dor visceral, dor inflamatória e dor neuropática.

O pedido de patente publicado internacional WO04/026826 (F. Hoffman La Roche AG) divulga derivados de 4-pirrolidinofenil-benzil éter de fórmula (I):



(I)

Os compostos são mencionados como sendo inibidores de oxidase N de monoamina e são mencionados como sendo úteis no tratamento de condições tais como mal de Alzheimer ou demência senil.

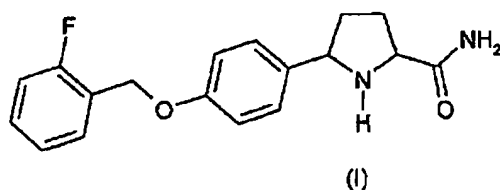
5 O objetivo da presente invenção é identificar um composto o qual modula canais de sódio voltagem-ativados.

Em uma modalidade, o composto será um inibidor do canal de sódio uso-dependente.

10 Em outra modalidade, o composto será um inibidor do canal de sódio uso-dependente do subtipo NaV1.3.

Outro objetivo da invenção é identificar um inibidor do canal de sódio uso-dependente o qual tem um perfil de desenvolvimento adequado, por exemplo, em termos de exposição (C_{max}) e/ou biodisponibilidade quando de administração
15 oral.

De acordo com um primeiro aspecto, a invenção proporciona 5-(4-{[(2-fluorofenil)metil]óxi}fenil)-prolinamida de fórmula (I),



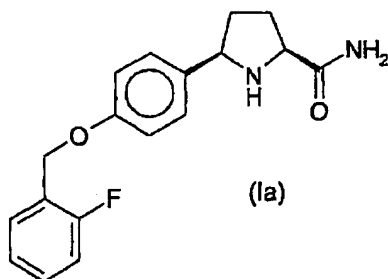
(I)

ou um sal, um solvato ou pró-fármaco farmacêutica-

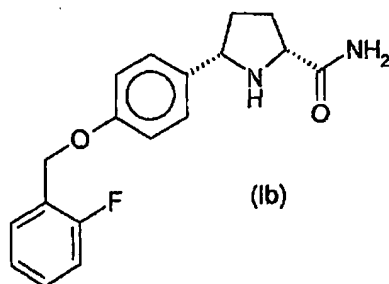
mente aceitável do mesmo.

Aqui depois, o composto de fórmula (I), seus sais, solvatos e seus pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis, definidos em qualquer aspecto da invenção (exceto compostos intermediários em processos químicos) são referidos como "os compostos da invenção".

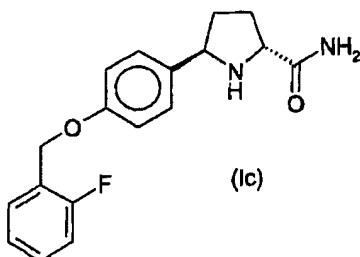
Será apreciado por aqueles habilitados na técnica que o composto de fórmula (I) pode existir como quatro possíveis diastereoisômeros. Em uma outra modalidade, o composto da invenção é selecionado da lista consistindo de: (5R)-5-(4-{[(2-fluorofenil)metil]óxi}fenil)-L-prolinamida (Ia),



(5S)-5-(4- {[(2-fluorofenil) metil] óxi} fenil)-D-prolinamida (Ib),

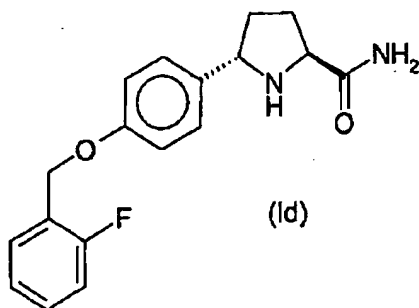


(5R)-5-(4- {[(2-fluorofenil) metil] óxi} fenil)-D-prolinamida (Ic)



, e

(5S)-5-(4- {[(2-fluorofenil) metil] óxi} fenil)-L-prolinamida (Id)



e sais, solvatos ou pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis de (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id).

5 Em uma outra modalidade, o composto da invenção é (5R)-5-(4- {[(2-fluorofenil) metil] óxi} fenil)-L-prolinamida (Ia) ou um sal, solvato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Os diastereoisômeros do composto de fórmula (I) 10 podem ser obtidos de acordo com métodos bem conhecidos na literatura, por exemplo, através de HPLC preparativa ou através de purificações cromatográficas. Uma mistura racêmica pode ser separada usando HPLC preparativa e uma coluna com uma fase estacionária quiral ou decomposta para proporcionar 15 enantiômeros puros utilizando métodos conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Além disso, compostos intermediários quirais podem ser decompostos e usados para preparar compostos quirais da invenção.

Os compostos de fórmula (I) podem formar sais farmacêuticos ou veterinariamente aceitáveis. Os sais farmacêuticos ou veterinariamente aceitáveis do composto de fórmula (I) os quais contêm um centro básico são, por exemplo, sais de adição de ácido não tóxicos formados com ácidos inorgânicos.

cos, tais como ácido clorídrico, hidrobrômico, hidroióico, sulfúrico e fosfórico, com ácidos carboxílicos ou ácidos organo-sulfônicos. Exemplos incluem sais de HCl, HBr, HI, sulfato ou bissulfato, nitrato, fosfato ou hidrogen fosfato, acetato, benzoato, succinato, sacarato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, cansilato, metano-sulfonato, etano-sulfonato, benzeno-sulfonato, p-tolueno-sulfonato e pamoato. Para revisões sobre sais farmacêuticos veja Berge e colaboradores, J. Pharm, Sci, 66, 1-19, 1977; P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; e Bighley e colaboradores, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, New York 1996, Volume 13, páginas 453-497.

Será apreciado por aqueles habilitados na técnica que determinados derivados protegidos dos compostos de fórmula (I), os quais podem ser feitos antes do estágio de desproteção final, podem não possuir atividade farmacológica como tal mas, em determinados casos, podem ser administrados oral ou parenteralmente e, após o que, ser metabolizados no corpo para formar compostos da invenção os quais são farmacologicamente ativos. Tais derivados podem, portanto, ser descritos como "pró-fármacos". Todos de tais pró-fármacos de compostos da invenção são incluídos dentro do escopo da invenção. Exemplos de funcionalidade pró-fármaco para os compostos da presente invenção são descritos em Drugs of Today, Volume 19, Número 9, 1983, páginas 499 - 538 e em Topics in Chemistry, Capítulo 31, páginas 306 - 316 e em "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1 (as

divulgações nesses documentos são incorporadas aqui por referência). Será ainda apreciado por aqueles habilitados na técnica que determinadas porções, conhecidas por aqueles habilitados na técnica como "pró-porções", por exemplo, conforme descrito por H. Bundgaard in "Design of Prodrugs" (a divulgação nesse documento é aqui incorporada por referência) podem ser colocadas sobre funcionalidades apropriadas quando tais funcionalidades estão presentes dentro de compostos da invenção.

10 Aqueles habilitados na técnica de química orgânica apreciarão que muitos compostos orgânicos podem formar complexos com solventes nos quais eles são reagidos ou a partir dos quais eles são precipitados ou cristalizados. Esses complexos são conhecidos como "solvatos". Por exemplo, um complexo com água é conhecido como um "hidrato". Solvatos farmacêuticamente aceitáveis do composto da invenção estão dentro do escopo da invenção.

Os solvatos farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da invenção incluem hidratos dos mesmos.

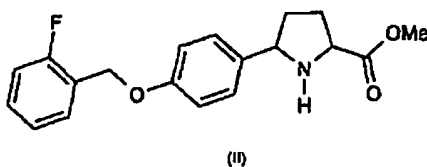
20 Também incluídos dentro do escopo dos compostos da invenção são polimorfos dos mesmos.

Os compostos da invenção podem existir em uma ou mais formas tautoméricas. Todos os tautômeros e misturas dos mesmos são incluídos no escopo da presente invenção.

25 A invenção também inclui todas as variações isotópicas de um composto da invenção. Uma variação isotópica de um composto da invenção é definida como uma na qual pelo menos um átomo é substituído por um átomo tendo o mesmo número

atômico, mas uma massa atômica diferente da massa atômica usualmente encontrada na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, flúor e cloro, tais como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F e ^{36}Cl , respectivamente. Determinadas variações isotópicas da invenção, por exemplo, aquelas nas quais um isótopo radioativo, tal como ^3H ou ^{14}C , é incorporado, são úteis em estudos de distribuição tecidual de fármaco e/ou substância. Isótopos tritiados, isto é, ^3H e carbono-14, isto é, ^{14}C , são particularmente preferidos por sua facilidade de preparo e detectabilidade. Ainda, substituição por isótopos tais como deutério, isto é, ^2H , pode proporcionar determinadas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida aumentada *in vivo* ou requisitos de dosagem reduzida e, conseqüentemente, podem ser preferidos em algumas circunstâncias. Variações isotópicas dos compostos d antígeno podem geralmente ser preparadas através de procedimentos convencionais, tais como através dos métodos ilustrativos ou através dos preparados descritos nos Exemplos aqui depois usando variações isotópicas apropriadas de reagentes adequados.

De acordo com um outro aspecto, a invenção proporciona um processo para preparo de um composto de fórmula (I) compreendendo a reação de um composto de fórmula (II):



com uma solução de amônia em um solvente adequado.

Em uma modalidade, o solvente é metanol. Em uma outra modalidade, a solução de amônia em metanol é concentrada, por exemplo, uma solução a 7N ou 11,2M.

5 Em outra modalidade, a reação é realizada em temperatura ambiente.

Conforme discutido aqui acima, acredita-se que os compostos da invenção possam ser úteis para o tratamento de doenças e condições mediadas através de modulação de canais
10 de sódio voltagem-ativados.

Portanto, de acordo com um outro aspecto, a invenção proporciona compostos da invenção para uso como um medicamento, de preferência um medicamento para seres humanos.

De acordo com um outro aspecto, a invenção proporciona o uso de compostos da invenção na fabricação de um medicamento para tratamento ou prevenção de uma doença ou condição mediada através de modulação de canais de sódio voltagem-ativados.
15

Sem desejar estar preso pela teoria, doenças ou condições que podem ser mediadas através de modulação de canais de sódio voltagem-ativados são selecionadas da lista consistindo de [os números entre parênteses após as doenças listadas abaixo se referem ao código de classificação em Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª Edição, publicado pela American Psychiatric Association (DSM-IV) e/ou a International Classification of Diseases, 10ª Edição (ICD-10)]:
20
25

i) Depressão e distúrbios do humor, incluindo um

Grande Episódio Depressivo, Episódio Maníaco, Episódio Misto e Episódio Hipomaniaco; Distúrbios Depressivos, incluindo um Grande distúrbio Depressivo, Distúrbio Distímico (300.4), Distúrbio Depressivo Não de Outro Modo Especificado (311); Distúrbios Bipolares, incluindo Distúrbio Bipolar I, Distúrbio Bipolar II (Episódios Recorrentes de um Grande distúrbio Depressivo com Episódios Hipomaniacos) (296.89), Distúrbio Ciclotímico (301.13) e distúrbio Bipolar Não de Outro Modo Especificado (296.80); Outros Distúrbios do Humor, incluindo distúrbios de Humor em Virtude de uma Condição Médica Geral (293.83), o qual inclui os subtipos com Características Depressivas, com um Grande Episódio Depressivo, com Características Maníacas e com Características Mistas), Distúrbio de Humor Substância-Induzido (incluindo os subtipos com Características Depressivas, com Características Maníacas e com Características Mistas) e Distúrbio de Humor Não de Outro Modo Especificado (296.90);

ii) Esquizofrenia, incluindo os subtipos do Tipo Paranóica (295.30), do Tipo Desorganizado (295.10), do Tipo Catatônico (295.20), do Tipo Não diferenciado (295.90) e do Tipo Residual (295.60); Distúrbio Esquizofreniforme (295.40); Distúrbio Esquizoafetivo (295.70), incluindo os subtipos do Tipo Bipolar e do Tipo Depressivo; distúrbio Ilusório (297.1), incluindo os subtipos do Tipo Erotomático, do Tipo Grandiose, do Tipo Ciumento, do Tipo Persecutório, do Tipo Somático, do Tipo Misturado e do Tipo Não Especificado; distúrbio Psicótico Breve (298.8); Distúrbio Psicótico Compartilhado (297.3); distúrbio Psicótico em Virtude de uma

Condição Médica Geral, incluindo os subtipos com Ilusões e com Alucinações; Distúrbio Psicótico Substância-Induzido, incluindo os subtipos com Ilusões (293.81) e com Alucinações (293.82); e Distúrbio Psicótico Não de Outro Modo Especificado (298.9);

iii) distúrbios de Ansiedade, incluindo Ataque de Pânico; Distúrbio de Pânico, incluindo Distúrbio de Pânico sem Agorafobia (300.01) e Distúrbio do Pânico com Agorafobia (300.21); Agorafobia; Agorafobia sem História de Distúrbio de Pânico (300.22), Fobia Específica (300.29, formalmente Fobia Simples), incluindo os subtipos do Tipo Animal, do Tipo Ambiente Natural, do Tipo Sangue-Injeção-Lesão, do tipo Situacional e outro Tipo), Fobia Social (Distúrbio de Ansiedade Social, 300.23), Distúrbio Obsessivo-Compulsivo (300.3), Distúrbio de Estresse Pós-Traumático (309.81), Distúrbio de Estresse Agudo (308.3), distúrbio de Ansiedade Generalizada (300.02), Distúrbio de Ansiedade em Virtude de uma Condição Médica Geral (293.84), Distúrbio de Ansiedade Substância-Induzido, Distúrbio de Ansiedade por Separação (309.21), distúrbios de Ajuste com Ansiedade (309.24) e Distúrbio de Ansiedade Não de Outro Modo Especificado (300.00);

iv) Distúrbios Substância-Relacionados, incluindo distúrbios de Uso de Substância, tais como Dependência de Substância, Ânsia por Substância e Abuso de Substância; Distúrbios Substância-Induzidos, tais como Intoxicação por Substância, Abstinência de Substância, Delírio Substância-Induzido, Demência Persistente Substância-Induzida, Distúrbio Amnésico Persistente Substância-Induzido, Distúrbio Psi-

cótico Substância-Induzido, Distúrbio de Humor Substância-Induzido, Distúrbio de Ansiedade Substância-Induzido, Disfunção Sexual Substância-Induzida, Distúrbio do Sono Substância-Induzido e Distúrbio de Percepção Persistente (*Flash-backs*); distúrbios Álcool-Relacionados, tais como dependência de Álcool (303.90), Abuso de Álcool (305.00), Intoxicação por Álcool (303.00), Abstinência de álcool (291.81), Delírio de Intoxicação por Álcool, Delírio por Abstinência de Álcool, Demência Persistente Álcool-Induzida, Distúrbio Amnésico Persistente álcool, distúrbio psicótico álcool, Distúrbio de Humor Álcool-Induzido, Distúrbio de Ansiedade Álcool-Induzido, Disfunção Sexual Álcool-Induzida, distúrbio do Sono Álcool-Induzido e distúrbio álcool Não de Outro Modo Especificado (291.9); Distúrbios Relacionados à Anfetamina (ou Anfetamina-Semelhantes), tais como dependência de Anfetamina (304.40), Abuso de Anfetamina (305.70), Intoxicação por Anfetamina (292.89), Abstinência de Anfetamina (292.0), Delírio de Intoxicação por Anfetamina, distúrbio psicótico Anfetamina-Induzido, Distúrbio de Humor Anfetamina-Induzido, Distúrbio de Ansiedade Anfetamina-Induzido, Disfunção Sexual Anfetamina-Induzido, Distúrbio do Sono Anfetamina-Induzido e Distúrbio Anfetamina-Relacionado Não de Outro Modo Especificado (292.9); Distúrbios Relacionados à Cafeína, tais como Intoxicação por Cafeína (305.90), Distúrbio de Ansiedade Cafeína-Induzido, Distúrbio do Sono Cafeína-Induzido e Distúrbio Cafeína-Relacionado Não de Outro Modo Especificado (292.9); Distúrbios Relacionados à Cannabis, tais como Dependência de Cannabis (304.30), Abuso de Cannabis (305.20),

Intoxicação por Cannabis (292.89), Delírio de Intoxicação por Cannabis, Distúrbio psicótico Cannabis-Induzido, Distúrbio de Ansiedade Cannabis-Induzido e Distúrbio Cannabis-Relacionado Não de Outro Modo Especificado (292.9); Distúrbios Cocaína-Relacionados, tais como Dependência de Cocaína (304.20), Abuso de Cocaína (305.60), Intoxicação por Cocaína (292.89), Abstinência de Cocaína (292.0), Delírio de Intoxicação por Cocaína, Distúrbio psicótico Cocaína-Induzido, Distúrbio de Humor Cocaína-Induzido, Distúrbio de Ansiedade Cocaína-Induzido, Disfunção Sexual Cocaína-Induzida, Distúrbio do Sono Cocaína-Induzido e Distúrbio Cocaína-Relacionado Não de Outro Modo Especificado (292.9); Distúrbios Alucinógeno-Relacionados, tais como Dependência de Alucinógeno (304.50), Abuso de Alucinógeno (305.30), Intoxicação por Alucinógeno (292.89), Distúrbio de Percepção Persistente por Alucinógeno (Flashbacks) (292.89), Delírio de Intoxicação por Alucinógeno, distúrbio psicótico Alucinógeno-Induzido, Distúrbio de Humor Alucinógeno-Induzido, Distúrbio de Ansiedade Alucinógeno-Induzido e Distúrbio Alucinógeno-Relacionado Não de Outro Modo Especificado (292.2); Distúrbios Inalante-Relacionados, tais como Dependência de Inalante (304.60), Abuso de Inalante (305.90), Intoxicação por Inalante (292.89), Delírio de Intoxicação por Inalante, Demência Persistente Inalante-Induzida, Distúrbio psicótico Inalante-Induzido, Distúrbio de Humor Inalante-Induzido, Distúrbio de Ansiedade Inalante-Induzido e Distúrbio Inalante-Relacionado Não de Outro Modo Especificado (292.9); Distúrbios Nicotina-Relacionados, tais como Dependência de Ni-

cotina (305.1), Abstinência de Nicotina (292.0) e Distúrbio Nicotina-Relacionado Não de Outro Modo Especificado (292.9); Distúrbios Opióide-Relacionados, tais como Dependência de Opióide (304.00), Abuso de Opióide (305.50), Intoxicação por Opióide (292.89), Abstinência de Opióide (292.0), Delírio de Intoxicação por Opióide, Distúrbio psicótico Opióide-Induzido, Distúrbio de Humor Opióide-Induzido, Disfunção Sexual Opióide-Induzida, Distúrbio de Sono Opióide-Induzido e Distúrbio Opióide-Relacionado Não de Outro Modo Especificado (292.9); Distúrbios Fenciclidina-Relacionados (ou Fenciclidina-Semelhantes), tais como dependência de Fenciclidina (304.60), Abuso de Fenciclidina (305.90), Intoxicação por Fenciclidina (292.89), delírio de Intoxicação por Fenciclidina, distúrbio psicótico Fenciclidina-Induzido, Distúrbio de Humor Fenciclidina-Induzido, Distúrbio de Ansiedade Fenciclidina-Induzido e Distúrbio Fenciclidina-Relacionado Não de Outro Modo Especificado (292.9); Distúrbios Sedativo-, Hipnótico- ou Anxiolítico-Relacionados, tais como dependência de Sedativo, Hipnótico ou Anxiolítico (304.10), Abuso de Sedativo, hipnótico ou anxiolítico (305.40), Intoxicação por Sedativo, hipnótico ou Anxiolítico (292.89), Abstinência de Sedativo, hipnótico ou Anxiolítico (292.0), Delírio de Intoxicação por Sedativo, hipnótico ou Anxiolítico, delírio por abstinência de Sedativo, hipnótico ou anxiolítico, Demência Persistente por Sedativo, hipnótico ou Anxiolítico, Distúrbio Amnésico Persistente por Sedativo, hipnótico ou Anxiolítico, distúrbio psicótico Sedativo-, Hipnótico- ou Anxiolítico-Relacionado, distúrbio de Humor Sedativo-, Hipnótico-

ou Anxiolítico-Induzido, distúrbio de Ansiedade Sedativo-, Hipnótico- ou Anxiolítico-Induzido, Disfunção Sexual Sedativo-, Hipnótico- ou Anxiolítico-Induzida, Distúrbio do Sono Sedativo-, Hipnótico- ou Anxiolítico-Induzido e Distúrbio Sedativo-, Hipnótico- ou Anxiolítico-Relacionado Não de Outro Modo Relacionado (292.9); Distúrbio Poli-substâncias-Relacionado, tais como dependência de Poli-substâncias (304.80); e Outros Distúrbios Substância-Relacionados (ou Desconhecidos), tais como Esteróides Anabólicos, Inalantes de Nitrato e Óxido Nitroso;

v) Intensificação de cognição, incluindo o tratamento de lesão cognitiva em outras doenças, tais como esquizofrenia, distúrbio bipolar, depressão, outros distúrbios psiquiátricos e condições psicóticas associadas à lesão cognitiva, por exemplo, mal de Alzheimer;

vi) Distúrbios do sono, incluindo distúrbios primários do sono, tais como Dissônias, tais como Insônia Primária (307.42), Hiperinsônia Primária (207.44), Narcolepsia (247), Distúrbios do Sono Relacionados à Respiração (780.59), Distúrbio do Sono do Ritmo Circadiano (307.45) e Dissônia Não de Outro Modo Especificada (207.47); distúrbios primários do sono, tais como Parasônias, tais como distúrbio de Pesadelo (307.47), distúrbio de Terror do Sono (307.46), Distúrbio de Sonambulismo (307.46) e Parasônia Não de Outro Modo Especificada (307.47); Distúrbios do Sono Relacionados a Outro Distúrbio Mental, tais como Insônia Relacionada a Outro Distúrbio Mental (307.42) e Hiperinsônia Relacionada a Outro distúrbio Mental (307.44); Distúrbio do Sono em Virtu-

de de uma Condição Médica Geral, em particular perturbações do sono associadas à doenças tais como distúrbios neurológicos, dor neuropática, síndrome da perna em repouso, doenças cardíacas e pulmonares; e distúrbio do Sono Substância-
 5 Induzido, incluindo os subtipos do Tipo insônia, do Tipo Hipersônia, do Tipo Parainsônia e do Tipo Misturado; apnéia do sono e síndrome de jet-lag;

vii) distúrbios da Alimentação, tais como Anorexia Nervosa (307.1), incluindo os subtipos do Tipo Restrição e
 10 do transtorno de compulsão alimentar periódica/Bulimia por Uso de Purgantes; Bulimia Nervosa (307.51), incluindo os subtipos do Tipo por Uso de Purgantes e do Tipo Não Uso de Purgantes; Obesidade; transtorno de compulsão alimentar; transtorno de compulsão alimentar periódica; e Distúrbio de
 15 Alimentação Não de Outro Modo Especificado (307.50);

viii) distúrbios de Espectro Autista, incluindo distúrbio Autista (299.00), distúrbio de Asperger (299.80), distúrbio de Rett (299.80), Distúrbio Desintegrativo da Infância (299.10) e Distúrbio Perversivo Não de Outro Modo Es-
 20 pecificado (299.80, incluindo Autismo Atípico);

ix) distúrbio de Déficit de Atenção/Hiperatividade, incluindo os subtipos do Tipo distúrbio de déficit de Atenção/Hiperatividade Combinado (314.01), do Tipo distúrbio de déficit de Atenção/Hiperatividade Predominantemente com Fal-
 25 ta de Atenção (314.00), do Tipo distúrbio de déficit de Atenção/Hiperatividade Impulso-Hiperativo (314.01) e distúrbio de déficit de Atenção/Hiperatividade Não de Outro Modo Especificado (314.9); Distúrbio Hiperkinético; Distúrbios de

Comportamento Contestador, tal como Distúrbio de Conduta, incluindo os subtipos Tipo com Início na Infância (321.81), do Tipo com Início na Adolescência (312.82) e de Início Não Especificado (321.89), Distúrbio Desafiante Oposicional (313.81) e Distúrbio de Comportamento Contestador Não de Outro Modo Especificado; e Distúrbios de Tic, tal como Distúrbio de Tourette (307.23);

x) distúrbios de Personalidade, incluindo os subtipos distúrbio de Personalidade Paranóica (301.0), Distúrbio de Personalidade Esquizóide (301.20), Distúrbio de Personalidade Esquizotipal (301.22), Distúrbio de Personalidade Anti-social (301.7), Distúrbio de Personalidade Limítrofe (301.83), Distúrbio de Personalidade Histriônica (301.50), Distúrbio de Personalidade Narcissística (301.81), Distúrbio de Personalidade Evitação (301.82), Distúrbio de Personalidade Dependente (301.6), Distúrbio de Personalidade Obsessiva-Compulsiva (301.4) e Distúrbio de Personalidade Não de Outro Modo Especificado (301.9);

xi) Disfunções Sexuais, incluindo Distúrbios de Desejo Sexual, tais como distúrbio de Desejo Sexual Hipoativo (302.71) e distúrbio de Aversão Sexual (302.79); distúrbios de Excitação Sexual, tais como distúrbio de Excitação Sexual Feminino (302.72) e Distúrbio Erétil Masculino (302.72); Distúrbios Orgásmicos, tais como Distúrbio Orgásmico Feminino (302.73), distúrbio Orgásmico Masculino (302.74) e Ejaculação Precoce (302.75); Distúrbio de Dor Sexual, tais como Dispareunia (302.76) e Vaginismo (306.51); Disfunção Sexual Não de Outro Modo Especificada (302.70);

Parafilias, tais como Exibicionismo (302.4), Feitichismo (302.81), Froteurismo (302.89), Pedofilia (302.2), Masoquismo Masculino (302.83), Sadismo Sexual (302.84), Feitichismo Transvéstico (302.3), Voyerismo (302.82) e Parafilia Não de
 5 Outro Modo Especificada (302.9); Distúrbios de Identidade do Sexo, tais como Distúrbio de Identidade do Sexo em Crianças (302.6) e Distúrbio de Identidade do Sexo em Adolescentes ou Adultos (302.85); e Distúrbio Sexual Não de Outro Modo Especificado; e

10 xii) distúrbio de Controle de Impulso, incluindo: distúrbio Explosivo Intermitente (312.34), Cleptomania (312.32), Vício Patológico de Apostar (312.31), Piromania (312.33), Tricotilomania (312.39), Distúrbios de Controle Impulsivo Não de Outro Modo Especificados (312.3), transtor-
 15 no de compulsão alimentar periódica, Vício Compulsivo de Comprar, Comportamento Sexual Compulsivo e Vício Compulsivo de Guardar Coisas.

Em outra modalidade, doenças ou condições que podem ser mediadas através de modulação dos canais de sódio
 20 voltagem-ativados são depressão ou distúrbios de humor.

Em outra modalidade, doenças ou condições que podem ser mediadas através de modulação dos canais de sódio voltagem-ativados são distúrbios relacionados à substância.

Em uma outra modalidade, doenças ou condições que
 25 podem ser mediadas através de modulação dos canais de sódio voltagem-ativados são Distúrbios Bipolares (incluindo Distúrbio Bipolar I, Distúrbio Bipolar II (isto é, Episódios Recorrentes de um Grande Distúrbio Depressivo com Episódios Hipomaniacos) (296.89), Distúrbio Ciclotímico (301.13) ou

Distúrbio Bipolar Não de Outro Modo Especificado (296.80)).

Em ainda uma outra modalidade, doenças ou condições que podem ser mediadas através de modulação dos canais de sódio voltagem-ativados são Distúrbios Relacionados à Nicotina, tais como Dependência de Nicotina (305.1), Abstinência de Nicotina (292.0) ou Distúrbio Relacionado à Nicotina Não de Outro Modo Especificado (292.9).

Em uma modalidade, compostos d antígeno podem ser úteis como analgésicos. Por exemplo, eles podem ser úteis no tratamento de dor inflamatória crônica (por exemplo, dor associada à artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite reumatóide, artrite gotosa e artrite juvenil); dor músculo-esquelética; dor nas costas e dor no pescoço; câimbras e cólicas; dor neuropática; dor simpaticamente mantida; miosite; dor associada a câncer e fibromialgia; dor associada à enxaqueca; dor associada à influenza ou outras infecções virais, tal como a gripe comum; febre reumática; dor associada a distúrbios funcionais do intestino, tais como dispepsia não-ulcerativa, dor no peito não cardíaca e síndrome de intestino irritável; dor associada à isquemia do miocárdio; dor pós-operatória; dor de cabeça; dor de dente; e dismenorréia.

Compostos da invenção podem ser úteis no tratamento de dor neuropática. Síndromes de dor neuropática podem se desenvolver após lesão neuronal e a dor resultante pode persistir durante meses ou anos, mesmo após a lesão original ter cicatrizado. Lesão neuronal pode ocorrer nos nervos periféricos, raízes dorsais, coluna espinhal ou determinadas

regiões do cérebro. Síndromes de dor neuropática são, tradicionalmente, classificadas de acordo com a doença ou evento que precipitou as mesmas. Síndromes de dor neuropática incluem: neuropatia diabética, ciática; dor na parte inferior das costas não específica; dor por esclerose múltipla; fibromialgia; neuropatia HIV-relacionada; neuralgia pós-herpética; neuralgia trigeminal; e dor resultante de trauma físico, amputação, câncer, toxinas ou condições inflamatórias crônicas. Essas condições são difíceis de tratar e, embora vários fármacos sejam conhecidos por ter eficácia limitada, controle completo da dor raramente é obtido. Os sintomas de dor neuropática são incrivelmente heterogêneos e são, freqüentemente, descritos como uma dor lancinante e que aparece espontaneamente, ou uma dor de queimação constante. Além disso, há a dor associada à sensações normalmente não dolorosas, tais como "picadas e agulhas" (parestesias e distesias), sensibilidade aumentada ao toque (hiperestesia), sensação dolorosa após estimulação inócua (alodinia estática, dinâmica ou térmica), sensibilidade aumentada a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, pelo frio ou mecânica), sensação de dor contínua após remoção da estimulação (hiperpatia) ou uma ausência de ou déficit nas vias sensoriais seletivas (hipoalgesia).

Os compostos da invenção também podem ser úteis no alívio de distúrbios inflamatórios, por exemplo, no tratamento de condições da pele (por exemplo, queimaduras solares, queimaduras, eczema, dermatite, psoríase); doenças oftálmicas; distúrbios pulmonares (por exemplo, asma, bronqui-

te, enfisema, rinite alérgica, rinite não-alérgica, tosse, síndrome de dificuldade respiratória, doença do criador de pombo, pulmão de fazendeiro, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD); distúrbios do trato gastrintestinal (por exemplo, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença celíaca, ileíte regional, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória do intestino, doença de refluxo gastroesofageal); outras condições com um componente inflamatório, tais como enxaqueca, esclerose múltipla, isquemia do miocárdio.

10 Os compostos da invenção também podem ser úteis no tratamento e/ou prevenção de distúrbios tratáveis e/ou passíveis de prevenção com agentes anti-convulsivos, tais como epilepsia, incluindo epilepsia pós-traumática, distúrbios compulsivo-obsessivos (OCD), distúrbios do sono (incluindo 15 distúrbios do ritmo circadiano, insônia & narcolepsia), tics (por exemplo, síndrome de Gilles de la Tourette), ataxias, rigidez muscular (espasticidade) e disfunção da articulação temporo-mandibular.

Os compostos da invenção podem também ser úteis no 20 tratamento de hiper-relaxamento da bexiga após inflamação da bexiga.

Os compostos da invenção também podem ser úteis no tratamento de doenças neurodegenerativas e neurodegeneração, tal como demência, particularmente demência degenerativa 25 (incluindo demência senil, mal de Alzheimer, doença de Pick, coréia de Huntington, mal de Parkinson e doença de Creutzfeldt-Jakob, doença do neurônio motor). Os compostos também podem ser úteis no tratamento de esclerose lateral amiotró-

fica (ALS) e neuroinflamação.

Os compostos d antígeno podem também ser úteis em neuroproteção e no tratamento de neurodegeneração após derrame, ataque cardíaco, bypass pulmonar, lesão cerebral traumática, lesão na coluna espinhal ou semelhante.

Os compostos da invenção também podem ser úteis no tratamento de zumbido e como anestésicos locais.

Os compostos da invenção também podem ser usados em combinação com outros agentes terapêuticos. A invenção, assim, proporciona, em um outro aspecto, uma combinação compreendendo um composto da invenção ou um derivado farmacologicamente aceitável do mesmo junto com um outro agente terapêutico.

Quando um composto da invenção ou um derivado farmacologicamente aceitável do mesmo é usado em combinação com um segundo agente terapêutico ativo contra o mesmo estado doentio, a dose de cada composto pode diferir daquela quando o composto é usado sozinho. Doses apropriadas serão prontamente apreciadas por aqueles habilitados na técnica. Será apreciado que a quantidade de um composto da invenção requerida para uso no tratamento variará com a natureza da condição que está sendo tratada e da idade e condição do paciente e estará, por fim, a critério do médico ou veterinário. Os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com outros fármacos anti-trombóticos, tais como inibidores de trombina, antagonistas do receptor de tromboxano, miméticos de prostaciclina, inibidores de fosfodiesterase, antagonistas de fibrinogênio, fármacos trombolíticos, tais co-

mo ativador de plasminogênio tecidual e estreptoquinase, fármacos antiinflamatórios não esteroidais, tal como aspirina, e semelhantes.

As combinações mencionadas acima podem, convenientemente, ser apresentadas para uso na forma de uma formulação farmacêutica e, assim, formulações farmacêuticas compreendendo uma combinação, conforme definido acima, junto com um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável, compreendem um outro aspecto d antígeno. Os componentes individuais de tais combinações são administrados seqüencial ou simultaneamente em formulações farmacêuticas separadas ou combinadas através de qualquer via conveniente.

Quando a administração é seqüencial, o composto da invenção ou o segundo agente terapêutico pode ser administrado primeiro. Quando a administração é simultânea, a combinação pode ser administrada na mesma ou em uma composição farmacêutica diferente.

Quando combinados na mesma formulação, será apreciado que os dois compostos devem ser estáveis e compatíveis um com o outro e os outros componentes da formulação. Quando formulados separadamente, eles podem ser fornecidos em qualquer formulação convencional, convenientemente de maneira tal conforme é conhecido para tais compostos na técnica.

Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir distúrbios psicóticos: i) anti-psicóticos; ii) fármacos para os efeitos colaterais extrapiramidais, por exemplo, anti-colinérgicos (tais como benztropina, biperiden, prociclidina

e trihexifenidila), anti-histaminas (tal como difenilhidramina) e dopaminérgicos (tal como amantadina); iii) antidepressivos; iv) ansiolíticos; e v) intensificadores cognitivos, por exemplo, inibidores de colinesterase (tais como tacrina, donezepil, rivastigmina e galantamina).

Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com antidepressivos para tratar ou prevenir depressão e distúrbios de humor.

Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir doença bipolar: i) estabilizantes de humor; ii) antipsicóticos; e iii) antidepressivos.

Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir distúrbios de ansiedade: i) ansiolíticos; e ii) antidepressivos.

Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para melhorar a abstinência de nicotina e reduzir a ânsia por nicotina: i) terapia de reposição de nicotina, por exemplo, uma formulação sublingual de beta-ciclodextrina de nicotina e emplastos de nicotina; e ii) bupropion.

Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para melhorar a abstinência de álcool e reduzir a ânsia por álcool: i) antagonistas do receptor de NMDA, por exemplo, acamprosato; ii) agonistas do receptor GABA, por exemplo, tetrabamato; e iii) antagonistas do receptor de opióide, por exemplo, naltrexona.

Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para melhorar a abstinência de opiato e reduzir a ânsia por opiato: i) agonista do receptor μ de opióide/antagonista do receptor kappa de opióide, por exemplo, buprenorfina; ii) antagonistas do receptor de opióide, por exemplo, naltrexona; e iii) anti-hipertensivos vasodilatadores, por exemplo, lofexidina.

Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir distúrbios do sono: i) benzodiazepinas, por exemplo, temazepam, lormetazepam, estazolam e triazolam; ii) hipnóticos de não-benzodiazepina, por exemplo, Zolpidem, zopiclona, zaleplon e indiplon; iii) barbituratos, por exemplo, aprobarbital, butabarbital, pentobarbital, secobarbital e fenobarbital; iv) antidepressivos; v) outros hipnóticos sedativos, por exemplo, hidrato de cloral e clormetiazola.

Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para tratar anorexia: e) estimulantes do apetite, por exemplo, ciproheptidina; ii) antidepressivos; iii) anti-psicóticos; iv) zinco; e v) agentes premenstrais, por exemplo, piridoxina e progesteronas.

Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir bulimia: i) antidepressivos; ii) antagonistas do receptor de opióide; iii) antieméticos, por exemplo, ondansetron; iv) antagonistas do receptor de testosterona, por exemplo, flutamida; v) estabilizantes de humor; vi) zinco; e vii) agentes premenstrais.

Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir autismo: i) anti-psicóticos; ii) antidepressivos; iii) ansiolíticos; e iv) estimulantes, por exemplo, metilfenidato, 5 formulações de anfetamina ou pemolina.

Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir ADHD: i) estimulantes, por exemplo, metilfenidato, formulações de anfetamina e pemolina; e ii) não-estimulantes, por 10 exemplo, inibidores da recaptação de norepinefrina (tal como atomexetina), agonistas do alfa adrenoceptor 2 (tal como clonidina), antidepressivos, modafinil e inibidores de colinesterase (tais como galantamina e donezepil).

Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para tratar distúrbios de 15 personalidade: i) anti-psicóticos; ii) antidepressivos; iii) estabilizantes de humor; e iv) ansiolíticos.

Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir 20 disfunção sexual masculina: i) inibidores de fosfodiesterase V, por exemplo, vardenafil e sildenafil; ii) agonistas de dopamina/inibidores do transporte de dopamina, por exemplo, apomorfina e bupropion; iii) antagonistas do alfa adrenoceptor, por exemplo, fentolamina; iv) agonistas de prostaglandina, por exemplo, alprostadil; v) agonistas de testosterona, tal como testosterona; vi) inibidores do transporte de serotonina, por exemplo, inibidores da recaptação de serotonina; v) inibidores do transporte de noradrenalina, por e- 25

xemplo, reboxetina; e vii) agonistas de 5-HT_{1A}, por exemplo, flibanserina.

Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com os mesmos agentes especificados para disfunção sexual masculina para tratar ou prevenir disfunção sexual feminina e, além disso, um agonista de estrogênio, tal como estradiol.

Fármacos anti-psicóticos incluem Anti-psicóticos Típicos (por exemplo, clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina, tiotixina, haloperidol, molindona e loxapina); e Anti-psicóticos Atípicos (por exemplo, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazola, ziprasidona e amisulprida).

Fármacos antidepressivos incluem inibidores da recaptação de serotonina (tais como citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina); inibidores duplos da recaptação de serotonina/noradrenalina (tais como venlafaxina, duloxetina e milnacipran); inibidores da recaptação de noradrenalina (tal como reboxetina); antidepressivos tricíclicos (tais como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina e trimipramina); inibidores de oxidase de monoamina (tais como isocarboxazida, moclobemida, fenelzina e tranilcipromina); e outros (tais como bupropion, mianserina, mirtazapina, nefazodona e trazodona).

Fármacos estabilizantes de humor incluem lítio, valproato de sódio/ácido valpróico, divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato e tiagabina.

Anxiolíticos incluem benzodiazepinas, tais como alprazolam e lorazepam.

Será apreciado que referencias aqui a "tratamento" se estendem à profilaxia, prevenção de recorrência e supressão ou alívio de sintomas (quer brandos, moderados ou graves), bem como o tratamento de condições estabelecidas.

O composto da invenção pode ser administrado como o produto químico bruto, mas o ingrediente ativo é, de preferência, apresentado como uma formulação farmacêutica.

De acordo com um outro aspecto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção, em associação com um ou mais veículo(s), excipiente(s) e/ou diluente(s) farmacêuticamente aceitável(is). O veículo, diluente e/ou excipiente deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da composição e não prejudicial ao recipiente do mesmo.

Os compostos da invenção podem ser administrados em formas de dosagem convencionais preparadas através de combinação de um composto da invenção com veículos ou diluentes farmacêuticos padrões de acordo com procedimentos padrões bem conhecidos na técnica. Esses procedimentos podem envolver mistura, granulação e compressão ou dissolução dos ingredientes, conforme apropriado, no preparado desejado.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser formuladas para administração através de qualquer via e incluem aquelas em uma forma adaptada para administração oral, tópica ou parenteral a mamíferos, incluindo seres humanos.

As composições podem estar na forma de tabletes,

cápsulas, pós, grânulos, comprimidos, cremes ou preparados líquidos, tais como soluções ou suspensões parenterais e estéreis ou orais.

As formulações tópicas da presente invenção podem ser apresentadas, por exemplo, como pomadas, cremes ou loções, pomadas para os olhos e gotas para os olhos ou ouvido, curativos impregnados e aerossóis, e podem conter aditivos convencionais apropriados, tais como conservantes, solventes para auxiliar na penetração do fármaco e emolientes em pomadas e cremes.

As formulações também podem conter veículos convencionais, tais como bases para creme ou pomada e etanol ou álcool oleílico para loções. Tais veículos podem estar presentes como de cerca de 1% até cerca de 98% da formulação. Mais usualmente, eles formarão até cerca de 80% da formulação.

Tabletes e cápsulas para administração oral podem estar na forma de apresentação de dose unitária e podem conter excipientes convencionais, tais como agentes aglutinantes, por exemplo, xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanta ou polivinilpirrolidona; enchedores, por exemplo, lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes de tableteamento, por exemplo, estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica; desintegrantes, por exemplo, amido de batata; ou agentes de umedecimento aceitáveis, tal como lauril sulfato de sódio. Os tabletes podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal. Preparados líqui-

dos orais podem estar na forma, por exemplo, de suspensões, soluções, emulsões xaropes ou elixires aquosos ou oleosos ou podem ser apresentados como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo apropriado antes de uso. Tais

5 preparados líquidos podem conter aditivos convencionais, tais como agentes de suspensão, por exemplo, sorbitol, metilcelulose, xarope de glicose, gelatina, hidróxiethyl celulose, carbóximetil celulose, gel de estearato de alumínio ou gorduras ingeríveis hidrogenadas, agentes de emulsificação, por

10 exemplo, lecitina, monooleato de sorbitan ou acácia; veículos não aquosos (os quais podem ser óleos ingeríveis), por exemplo, óleo de amêndoa, ésteres oleosos tais como glicerina, propileno glicol ou álcool etílico; conservantes, por exemplo, metil ou propil p-hidróxibenzoato ou ácido sórbico

15 e, se desejado, agentes flavorizantes ou colorantes convencionais.

Supositórios conterão bases convencionais para supositório, por exemplo, manteiga de cacau ou outro glicerídeo.

Para administração parenteral, formas de dosagem

20 unitária fluidas são preparadas utilizando o composto e um veículo estéril, água sendo preferida. O composto, dependendo do veículo e da concentração usada, pode ser suspenso ou dissolvido no veículo. No preparo de soluções, o composto pode ser dissolvido em água para injeção e esterilizado em

25 filtro antes de enchimento em um frasco ou ampola adequada e vedação.

Vantajosamente, agentes tais como um anestésico local, conservante e agentes de tamponamento, podem ser dis-

solvidos no veículo. Para intensificar a estabilidade, a composição pode ser congelada após enchimento no frasco e a água removida sob vácuo. O pó liofilizado seco é, então, vedado no frasco e um frasco associado de água para injeção
5 pode ser fornecido para reconstituir o líquido antes de uso. Suspensões parenterais são preparadas substancialmente da mesma maneira, exceto que o composto é suspenso no veículo ao invés de ser dissolvido e esterilização não pode ser realizada através de filtração. O composto pode ser esteriliza-
10 do através de exposição ao óxido de etileno antes de suspensão no veículo estéril. Vantajosamente, um tensoativo ou agente de umedecimento é incluído na composição para facilitar a distribuição uniforme do composto.

As composições podem conter de 0,1% em peso, por
15 exemplo, de 10-60% em peso, do material ativo, dependendo do método de administração. Onde as composições compreendem unidades de dosagem, cada unidade conterá, por exemplo, de 5-1000 mg do ingrediente ativo. A dosagem, quando empregada para o tratamento de um ser humano adulto, pode oscilar de
20 10 a 3000 mg por dia, dependendo da via e freqüência de administração. Para administração oral, uma dose típica pode estar na faixa de 50 a 1500 mg por dia, por exemplo, 120 a 800 mg por dia.

Será reconhecido por aqueles habilitados na técnica
25 ca que a quantidade ótima e espaçamento de dosagens individuais de um composto da invenção serão determinados pela natureza e extensão da condição que está sendo tratada, a forma, a via e o local de administração e o mamífero que está

sendo tratado em particular e que esses ótimos podem ser determinados através de técnicas convencionais. Será também apreciado por aqueles habilitados na técnica que o curso ótimo de tratamento, isto é, o número de doses de um composto da invenção fornecido por dia para um número definido de dias, pode ser determinado por aqueles habilitados na técnica usando o curso convencional de testes de determinação de tratamento.

Todas as publicações incluindo, mas não limitado a, patentes e pedidos de patente, citados na presente especificação, são aqui incorporados por referência como se cada publicação individual fosse específica e individualmente indicada como sendo incorporada aqui por referência como totalmente apresentado.

Será apreciado que a invenção inclui os outros aspectos a seguir. As modalidades descritas para o primeiro aspecto se aplicam, similarmente, a esses outros aspectos. As doenças e condições descritas acima se estendem, onde apropriado, a esses outros aspectos.

i) Um composto da invenção para uso no tratamento ou prevenção de uma doença ou condição mediada através de modulação de canais de sódio voltagem-ativados.

ii) Um método de tratamento ou prevenção de uma doença ou condição mediada através de modulação de canais de sódio voltagem-ativados em um mamífero compreendendo administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção.

iii) Uso de um composto da invenção na fabricação

de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença ou condição mediada através de modulação de canais de sódio voltagem-ativados.

- iv) Uso de um composto da invenção para tratar ou
5 prevenir uma doença ou condição mediada através de modulação de canais de sódio voltagem-ativados.

Experimental

A invenção é ilustrada pelos Exemplos descritos abaixo.

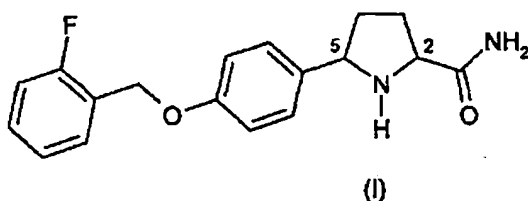
- 10 Nos procedimentos que seguem, após cada material de iniciação, referência a uma Descrição ou Exemplos pelo número é, tipicamente, proporcionada. Isso é fornecido meramente para auxiliar o químico habilitado. O material de iniciação pode não ter sido necessariamente preparado a partir
15 do lote mencionado.

- Onde referência é feita ao uso de um procedimento "similar", conforme será apreciado por aqueles habilitados na técnica, tal procedimento pode envolver variação mínima, por exemplo, temperatura de reação, quantidade de reagente/solvente, tempo de reação, condições de processamento ou
20 condições de purificação cromatográfica.

- Os compostos descritos nos Exemplos descritos aqui depois terão todos sido preparados conforme uma primeira etapa a partir de 5-oxo-L-prolinato de metila ou 5-oxo-D-prolinato de etila estereoquimicamente puro, por exemplo,
25 99% ee. A estereoquímica dos compostos das Descrições e Exemplos foi atribuída admitindo-se que a configuração pura de 5-oxo-prolinato é mantida através de quaisquer condições

de reação subseqüentes.

A configuração absoluta do estereocentro na posição-2, conforme mostrado abaixo, foi atribuída com base em experimentos de ^1H NMR por NOE, através de determinação da estereoquímica relativa desse estereocentro com relação à-
5
quele na posição-5.



Compostos são nomeados usando o software de nomeação química ACD/Name PRO 6.02 (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canadá).

10 Os espectros de Ressonância Magnética de Prótons (NMR) são, tipicamente, registrados sobre um instrumento Varian a 300, 400, 500 ou 600 MHz ou um instrumento Bruker a 300 MHz e 400 MHz. Os desvios químicos são reportados em ppm (δ) usando a linha de solvente residual como padrão interno.
15 Padrões de divisão são atribuídos como s, simples; d, duplo; t, triplo; q, quádruplo; m, múltiplo; b, amplo. Os espectros de NMR foram registrados em uma temperatura oscilando de 25 a 90 °C. Quando mais de um confômero foi detectado, os desvios químicos para aquele mais abundante são reportados.

20 Análise por HPLC indicada por R_t (HPLC): x min, foi realizada sobre um instrumento da série Agilent 1100 usando uma coluna Luna 3u C18(2) 100A (50 x 2,0 mm) (fase móvel: 100% [água + TFA a 0,05%] a 95% [acetonitrilo + TFA a 0,05%] em 8 min, fluxo = 1 mL/min, comprimento de onda de detecção

de 220 nm.

Os espectros de massa (MS) são, tipicamente, tomados em um Espectrômetro de Massa com quadrupolo triplo 4 Il (Micromass, Reino Unido) ou um Espectrômetro de Massa Agilent MSD 1100, operando no modo de ionização ES (+) e ES (-) ou sobre um Espectrômetro de Massa Agilent LC/MSD 1100, operando no modo de ionização ES (+) e ES (-), acoplado com um instrumento de Agilent 1100 Series [LC/MS - ES (+): análise realizada sobre uma Supelcosil ABZ +Plus (33 x 4,6 mm, 3 μ m) (fase móvel: 100% [água + HCO₂H a 0,1%] durante 1 min, então, de 100% [água + HCO₂H a 0,1%] a 5% [água + HCO₂H a 0,1%] e 95% [CH₃CN] em 5 min, finalmente sob essas condições durante 2 min; T = 40°C; fluxo = 1 mUmin; LC/MS - ES (-): análise realizada sobre uma Supelcosil ABZ +Plus (33 x 4,6 mm, 3 μ m) (fase móvel: 100% [água + NH₃ a 0,05%] durante 1 min, então, de 100% [água + NH₃ a 0,05%] a 5% [água + NH₃ a 0,05%] e 95% [CH₃CN] em 5 min, finalmente sob essas condições durante 2 min; T = 40°C; fluxo = 1 mL/min]. Nos espectros de massa, apenas um pico no agrupamento de íon molecular é reportado.

A rotação óptica foi medida sobre um polarímetro digital JASCO DIP-360 (λ = 589 nm, T = 20°C, c = 1 em MeOH).

Cromatografia rápida em gel de sílica foi, tipicamente, realizada sobre um gel de sílica de 230-400 mesh (fornecido pela Merck AG Darmstadt, Alemanha) ou sobre cartuchos pré-empacotados Varian Mega Be-Si ou sobre cartuchos de sílica Biotage pré-empacotados.

Cartuchos SPE-SCX são colunas de extração em fase

sólida de troca de íons fornecidas pela Varian. O eluente usado com os cartuchos SPE-SCX é metanol, seguido por solução de amônia a 2N em metanol.

Em uma série de preparados, purificação foi realizada usando os sistemas de cromatografia rápida manual em Biotage (Flash+) ou cromatografia rápida automática (Horizon). Todos esses instrumentos funcionam com o cartucho de sílica Biotage.

Cartuchos SPE-Si são colunas de extração em fase sólida de sílica fornecidas pela Varian.

Será reconhecido que os dados de espectros e difração variarão ligeiramente de acordo com vários fatores, tais como temperatura, concentração e instrumentação usada. Aqueles habilitados na técnica reconhecerão que as posições de pico por XRPD são afetadas por diferenças na altura da amostra. As posições de pico mencionadas aqui estão, assim, sujeitas a uma variação de $\pm 0,15$ graus 2θ .

Difração de Pó por Raios X

Análise de Difração de Pó por Raios X (XRPD) foi realizada sobre um Bruker D5005, usando o detector SoI-X. As condições de aquisição foram: radiação: Cu $K\alpha$, tensão do gerador: 40 kV, corrente do gerador: 50 mA, ângulo inicial: $2,0^\circ 2\theta$, ângulo final: $45,0^\circ 2\theta$, tamanho de etapa: $0,02^\circ 2\theta$, tempo por etapa: 1 segundo. A amostra foi preparada sobre um contentor de amostra de base zero.

Calorimetria por Exploração Diferencial (DSC): Será reconhecido que o pico de endoterma, conforme medido, é dependente de uma série de fatores, incluindo a máquina em-

pregada, a taxa de aquecimento, o padrão de calibração, umidade e a pureza da amostra usada.

Os pontos de fusão reportados nos experimentos são estimados com base no início de picos de endoterma registrados durante análise de DSC.

A tabela a seguir lista as abreviações usadas:

BOC2O -dicarbonato de bis(1,1-dimetiletila)

DCM -diclorometano

DIPEA - diisopropiletilamina

10 DMAP - 4-(dimetilamino)piridina

DMF -dimetilformamida

O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametilurônio

TBTU-tetrafluoroborato

THF -tetraidrofurano

15 TFA-ácido trifluoroacético

MTBE -metil-t-butyl éter

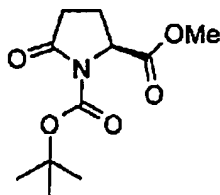
Et₂O-Dietil éter

AcOEt-acetato de etila

MeOH-álcool metílico

20 DMSO-sulfóxido de dimetila

Descrição 1: 2-metil (2S)-5-oxo-1.2-Pirrolidinadi-carboxilato de 1-(1.1-dimetiletila)

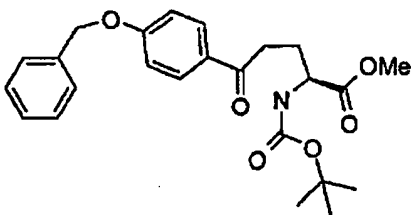


A uma solução de 5-oxo-L-prolinato de metila comercialmente disponível (20 g, 140 mmoles) em DCM (200mL) foram adicionados trietilamina (19,6 mL, 140 mmoles), DMAP

25

(17,2 g, 140 mmoles) e, então, gota a gota, uma solução de BOC₂O (61 g, 280 mmoles) em DCM (100 mL). A mistura vermelha resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Então, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica eluindo com cicloexano / acetato de etila (7:3 a 4:6) a fim de proporcionar (após uma trituração em hexano / dietil éter a 1:1) o composto do título como um sólido branco (32,4 g, 96%); R_t (cicloexano:acetato de etila = 65:35): 0,21; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ(ppm): 4,62 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 1 H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

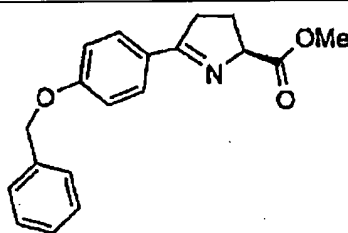
Descrição 2: (2S)-2-([[(1,1-dimetiletil)óxi] carbonil) amino)-5-oxo-5-{4- [(fenilmetil) óxi]fenil}pentanoato de metila (D2):



Solução de n-butil lítio a 1,6 M em hexanos (0,88 mL, 1,4 mmoles) foi adicionada gota a gota a uma solução de 1-bromo-4-[(fenilmetil)óxi]benzeno comercialmente disponível (390 mg, 1,48 mmoles) em THF seco (2 mL) a -78 °C sob atmosfera de nitrogênio. A suspensão resultante foi agitada a -78°C durante 40 minutos e, então, foi adicionada gota a gota a uma solução de 2-metil (2S)-5-oxo-1,2-pirrolidinadi-carboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) (D1, 300 mg, 1,23 mmoles)

em THF seco (2,4 mL) previamente esfriada para -78°C . A mistura foi agitada a -78°C durante 40 minutos e a -40°C durante 1h, então, ela foi resfriada a -40°C com uma solução de cloreto de amônio saturada aquosa. A mistura foi diluída com
 5 água e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi, então, lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e evaporada sob pressão reduzida para proporcionar o material bruto, o qual foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica eluindo com cicloexano / acetato de etila (95:5), assim, proporcionando o composto do título como um sólido
 10 branco (170 mg, 32%); R_t (cicloexano:acetato de etila = 8:2): 0,30; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,95 (d, 2H), 7,50-7,33 (m, 5H), 7,03 (d, 2H), 5,20 (bs, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,15-2,95 (m, 2H),
 15 2,36-2,26 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Descrição 3: (2S)-5-(4-[(fenilmetil)óxi]fenil)-3,4-diidro-2H-pirrola-2-carboxilato de metila (D3):

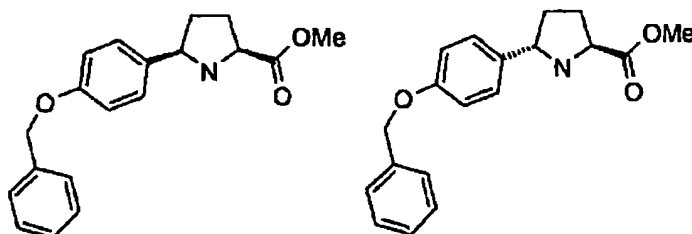


A uma solução de (2S)-2-({[(1,1-dimetiletil)óxi]carbonil}amino)-5-oxo-5-{4- [(fenilmetil)óxi]fenil} pentano-
 20 ato de metila (D2, 323 mg, 0,75 mmoles) em DCM seco (4 mL) a 0°C , sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado ácido trifluoroacético (1 mL) gota a gota. A solução rosa claro resultante foi deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 1 hora, então, ela foi evaporada sob pressão reduzida,

proporcionando o composto do título (D7, 291 mg, 0,68 mmol, 91%) como um óleo esverdeado o qual pode ser usado na próxima etapa sem qualquer outra purificação; R_t (HPLC): 3,69 min; MS: (ES/+) m/z : 310 $[MH^+]$, $C_{19}H_{19}NO_3$ requer 309.

5 Descrição 4: (5R)-5-(4- [(fenilmetil)óxi]fenil)-L-prolinato de metila (D4):

Descrição 5: (5S)-5-(4- [(fenilmetil) óxi] fenil)-prolinato de metila (D5):



A uma solução de (2S)-5-{4-[(fenilmetil)óxi] fenil}-3,4-diidro-2H-pirrola-2-carboxilato de metila (D3, 13,7g, 32,4 mmol) em MeOH (200 mL) foi adicionado PtO_2 (240 mg) e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (2 atm) durante 6 horas. Então, o catalisador foi filtrado e o solvente removido sob pressão reduzida para proporcionar um óleo vermelho o qual foi dissolvido em acetato de etila e lavada com solução de $NaHCO_3$. O material bruto resultante foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica eluindo com cicloexano / acetato de etila (9:1 a 8:2) a fim de proporcionar os compostos do título:

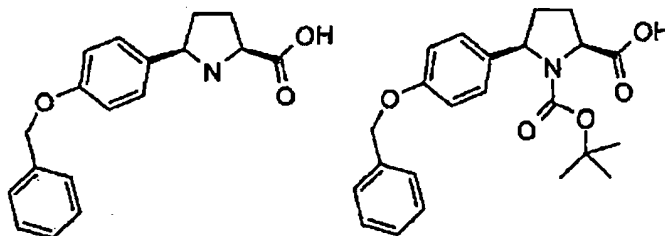
20 D4, 4,15 g, 13,3 mmol, $Y = 41\%$. MS: (ES/+) m/z : 312 $[MH^+]$. $C_{19}H_{21}NO_3$ requer 311, R_t (HPLC): 3,80 min. R_t (cicloexano.acetato de etila = 7:3): 0,18. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,40 (d, 2H); 7,35 (t, 2H); 7,33 (d, 2H); 7,29 (t, 1H); 6,93 (d, 2H); 5,03 (s, 2H); 4,23 (dd, 1H); 4,00

(dd, 1H); 3,71-3,79 (m, 3H); 2,18-2,30 (m, 1H); 2,09-2,18 (m, 2H); 1,67-1,78 (m, 1H). NOE entre o próton a C₂ e o próton a C₅ pôde ser observado.

D5, 0,6 g, 1,9 mmoles, Y = 6%. MS: (ES/+) m/z: 312 [MH⁺]. C₁₉H₂₁NO₃ requer 311; R_t (HPLC): 3,73 min. R_t (cicloexano:acetato de etila = 7:3): 0,32, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,40 (d, 2H); 7,35 (t, 2H); 7,29 (d, 2H); 7,28 (t, 1H); 6,91 (d, 2H); 4,97-5,07 (m, 2H); 4,29 (dd, 1H); 4,09 (dd, 1H); 3,71-3,75 (m, 3H); 2,29-2,42 (m, 1H); 2,09-2,20 (m, 1H); 1,90-2,02 (m, 1H); 1,69-1,82 (m, 1H). NOE entre o próton a C₂ e o próton a C₅ não foi observado.

Descrição 6: (5R)-5-{4-[(fenilmetil) óxi]fenil}-L-prolina (D6):

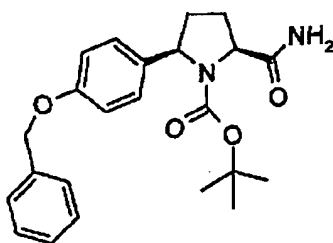
Descrição 7. (5R)-1-[[[(1,1-dimetiletil)óxi] carbonil]-5-(4-[(fenilmetil)óxi]fenil)-L-prolina (D7):



A uma solução de (5R)-5-{4-[(fenilmetil)óxi] fenil}-L-prolinato de metila (D4, 120 mg, 0,38 mmoles) em THF (2,3 mL) foi adicionado monohidrato de LiOH (26 mg, 0,61 mmoles) dissolvido em água (1,1 mL), seguido por metanol (1,1 mL). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2,5 horas, então, deixada durante a noite a -18° C. Então, o solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida mantendo a temperatura a 38°C e o resíduo aquoso contendo o intermediário ácido (D6, R_t (HPLC) = 3,63 min.

MS: (ES/+) m/z: 298 [MH⁺]. C₁₈H₁₉NO₃ requer 297) foi tratado com BOC₂O (168 mg, 0,77 mmoles) dissolvido em THF (1,1 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3,5 horas. O solvente orgânico foi evaporado e a solução aquosa básica foi acidificada a 0°C com solução aquosa de HCl a 1N para um pH = 3, essa solução aquosa ácida foi extraída com acetato de etila (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida para proporcionar um sólido, o qual foi triturado em n-hexanos (3 x 6 mL), proporcionando o composto do título como um pó branco (D7, 137 mg, 90% para duas etapas); R_t (HPLC): 5,81 min; R_t (cicloexano:acetato de etila = 1:1): 0,34; MS: (ES/+) m/z: 420 [M+Na⁺] C₂₃H₂₇NO₅ requer 397; MS: (ES/-) m/z: 396 [M-H] C₂₃H₂₇NO₅ requer 397; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,10 (bm, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,65 (bm, 1H), 4,50 (bm, 1H), 2,58 (bm, 1H), 2,31 (bm, 1H), 2,11-1,90 (m, 2H), 1,16 (s, 9H).

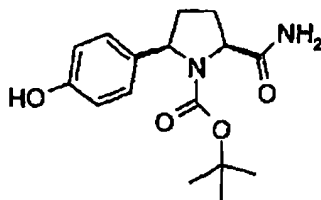
Descrição 8: (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4-[(fenilmetil)óxi]fenil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (D8):



A uma solução de (5R)-1-[[[(1,1-dimetiletil) óxi] carbonil]-5-{4-[(fenilmetil)óxi]fenil}-L-prolina (D7, 1,44g, 3,62 mmoles) em DMF seca (20 mL) foram adicionados DIPEA (1,26 mL, 7,24 mmoles), então, TBTU (1,23 g, 3,98 mmoles) e,

após 20 minutos, 1,1,1, 3,3, 3-hexametildi-silazano (1,15 mL, 5,43 mmoles). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2h, então, ela foi tratada com solução aquosa de NaHCO₃ a 5% (30 mL) e agitada durante mais 30 minutos. A mistura resultante foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi, então, lavada duas vezes com salmoura/ice, seca sobre Na₂SO₄ e evaporada para proporcionar um óleo incolor. Esse material bruto foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica eluindo com cicloexano / acetato de etila (7:3 a 5:5) a fim de proporcionar o composto do título (1,25 g, 87%); R_t (HPLC): 5,51 min; R_t (cicloexano:acetato de etila = 1:1): 0,29, MS: (ES/+) m/z: 419 [M+Na⁺]; C₂₃H₂₈N₂O₄ requer 396,

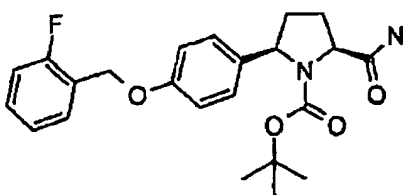
15 Descrição 9: (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidróxifenil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (D9):



A uma solução de (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4-
[(fenilmetil) óxi] fenil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-
dimetiletila (D8, 1,2g, 3,02 mmoles) em metanol (25 mL) foi
adicionado Pd/C a 10% em peso (210 mg) e a mistura foi agi-
20 tada sob hidrogênio (1 atm) durante 6 horas. O catalisador
foi filtrado e o solvente removido sob pressão reduzida para
proporcionar o composto do título como um sólido branco (870
mg, 94%); R_t (HPLC): 3,61 min; R_t (cicloexano:acetato de e-
tila = 1:1): 0,18; MS: (ES/+) m/z: 329 [M+Na⁺]. C₁₆H₂₂N₂O₄

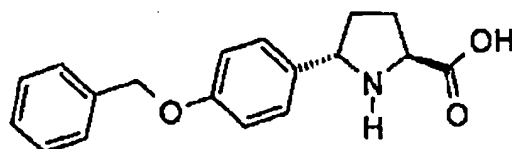
requer 306; ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 9,15 (bs, 1H); 7,40 (bm, 2H); 7,30 (s, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,65 (d, 2H); 4,50-4,80 (m, 1H); 4,05-4,28 (m, 1H); 2,07-2,24 (m, 1H); 1,95-2,07 (m, 1H); 1,60-1,89 (m, 2H); 1,00-1,45 (m, 9H).

5 Descrição 10: (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4-((2-fluorofenil)metil]óxi)fenil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (D10):



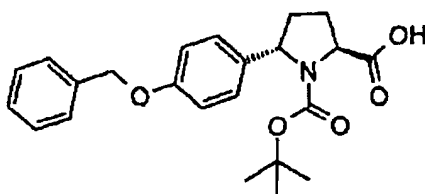
1-(Bromometil)-2-fluorobenzeno (30 μl , 0,220 mmoles) foi adicionada a uma solução de (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidróxifenil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (D9, 45 mg, 0,146 mmoles) e carbonato de potássio (30 mg, 0,217 mmoles) em acetonitrilo (2 mL). A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Após a reação ter terminado, conforme mostrado através de TLC, acetato de etila e água foram adicionados. A fase orgânica foi, então, lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada. O material bruto foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica usando cicloexano / acetato de etila (7:3 a 6:4) a fim de proporcionar o composto do título (51 mg, 85%); R_t (HPLC): 5,56 min; R_t (cicloexano:acetato de etila = 1:1): 0,28; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,56-7,48 (m, 1H); 7,37-7,28 (m, 1H); 7,24-7,06 (m, 5H); 6,93 (d, 2H); 5,45-5,37 (br, s, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,73-4,60 (m, 1H); 4,53-4,45 (m, 1H); 2,58-2,48 (m, 1H); 2,34-2,25 (m, 1H); 2,09-1,93 (m, 2H); 1,28-1,13 (br, s, 9H).

Descrição 11 : (5S)-5-{4- [(fenilmetil)óxi]fenil}-
L-prolina (D11):



O composto do título foi sintetizado seguindo um procedimento similar conforme apresentado anteriormente na
5 Descrição 6 começando a partir de (5S)-5-{4-[(fenilmetil)óxi]fenil}-L-prolinato de metila (D5, 600 mg, 1,92 mmoles); R_t (HPLC): 3,66 min; MS: (ES/-) m/z : 296 [M-H]; MS: (ES/+) m/z : 298 [M+H], $C_{18}H_{19}NO_3$ requer 297.

10 Descrição 12: (5S)-1-[[1,1-dimetiletil)óxi] carbonil]-5-{4-[(fenilmetil)óxi]fenil}-L-prolina (D12):

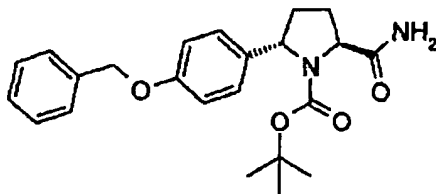


O composto do título foi sintetizado (695 mg, 90% sobre duas etapas) através de um procedimento similar conforme apresentado anteriormente na Descrição 7 começando a partir de ((5S)-5-{4-[(fenilmetil)óxi]fenil}-L-prolina (D11).
15 O material bruto pode ser usado sem qualquer outra purificação na próxima etapa; R_t (HPLC): 5,72 min; MS: (ES/-) m/z : 396 [M-H]; MS: (ES/+) m/z : 420 [M+Na⁺], $C_{23}H_{27}NO_5$ requer 397. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,70-12,42 (br, s, 1H); 7,47-7,42 (m, 2H); 7,42-7,35 (m, 2H); 7,35-7,29 (m, 1H); 7,13-7,07 (m, 2H); 6,98-6,92 (m, 2H); 5,08 e 5,06 (s, s, 2H); 4,96-4,91 e 4,86-4,81 (m, m, 1H); 4,44-4,40 e 4,39-4,34
20

(m, m, 1H); 2,36-2,13 (m, 2H); 1,90-1,80 (m, 1H); 1,69-1,57 (m, 1H); 1,33 e 1,09 (s,s, 9H).

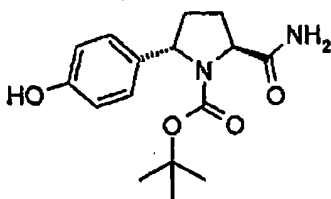
Descrição 13: (2S,5S)-2-(aminocarbonil)-5-(4-[(fenilmetil)óxi]fenil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila

5 (D13):



O composto do título foi sintetizado (600 mg, 87%) seguindo um procedimento similar conforme apresentado anteriormente na Descrição 8 começando a partir de (5S)-1-[[[(1,1-dimetiletil)óxi]carbonil]-5-{4-[(fenilmetil)óxi] fenil}-L-prolina (D12, 690 mg, material bruto); R_t (HPLC): 10 5,23 min; MS: (ES/+) m/z: 419 $[M+Na^+]$, $C_{23}H_{28}N_2O_4$ requer 396,

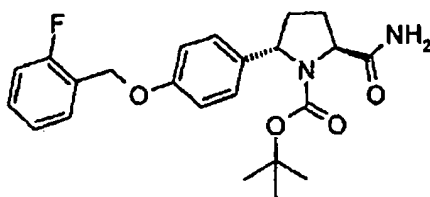
Descrição 14: (2S,5S)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidróxifenil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (D14):



15 O composto do título foi sintetizado (400 mg, 94%) seguindo um procedimento similar conforme apresentado anteriormente na Descrição 9 começando a partir de (2S,5S)-2-(aminocarbonil)-5-{4-[(fenilmetil)óxi]fenil}-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (D13, 550 mg, 1,38 mmoles); R_t 20 (HPLC): 3,14 min; MS: (ES/+) m/z: 329 $[M+Na^+]$, $C_{16}H_{22}N_2O_4$ requer 306; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,21 (br, s, 1H); 7,40-7,30 (br, s, 1H); 6,96-6,90 (m, 2H); 6,90-6,84

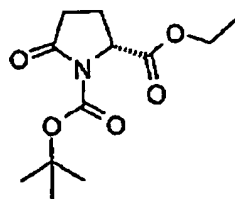
(br, s, 1H); 6,71-6,64 (m, 2H); 4,90 e 4,80 (d, d, 1H); 4,32 e 4,25 (d, d, 1H); 2,37-2,02 (m, 2H); 1,78-1,70 (m, 1H); 1,61-1,46 (m, 1H); 1,32 e 1,09 (s, s, 9H)

5 Descrição 15: (2S,5S)-2-(aminocarbonil)-5-(4-((2-fluorofenil)metil)óxi}fenil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (D15):



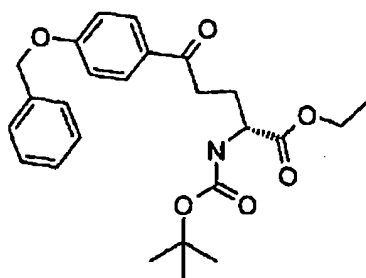
1-(Bromometil)-2-fluorobenzeno (30 μ L, 0,244 mmoles) foi adicionado a uma solução de (2S,5S)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidróxifenil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (D14, 50 mg, 0,163 mmoles) e carbonato de potássio (34 mg, 0,244 mmoles) em acetonitrilo (0,5 mL). A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Então, acetato de etila (20 mL) e água (10 mL) foram adicionados. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica usando cicloexano / acetato de etila (7:3 a 6:4) a fim de proporcionar o composto do título (65 mg, 97%); R_t (cicloexano:acetato de etila = 7:3): 0,19; MS: (ES/+) m/z: 437 [M+Na⁺], $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_4$ requer 414; R_t (HPLC): 5,28 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,54-7,44 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 2H), 7,24-7,11 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 2H), 6,96-6,79 (m, 3H), 5,10-5,00 (m, 2H), 4,91 e 4,81 (d, d, 1H), 4,29 e 4,24 (d, d, 1H), 2,35-2,18 (m, 1H), 2,17-1,97 (m, 1H), 1,78-1,62 (m, 1H), 1,58-1,43 (m, 1H), 1,28 e 1,03 (s, s, 9H).

Descrição 16: (2R)-5-oxo-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-etila (D16):



O composto do título foi sintetizado (14 g, 71%) seguindo um procedimento similar conforme apresentado anteriormente na Descrição 1 começando a partir de 5-oxo-D-prolinato de etila comercialmente disponível (12 g, 75,6 mmoles); R_t (cicloexano:acetato de etila = 7:3): 0,25; R_t (HPLC) 3,94 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4,61 (dd, 1H); 4,25 (q, 2H); 2,58-2,69 (m, 1H); 2,44-2,55 (m, 1H); 2,26-2,38 (m, 1H); 2,00-2,08 (m, 11H); 1,50 (s, 9H); 1,31 (t, 3H).

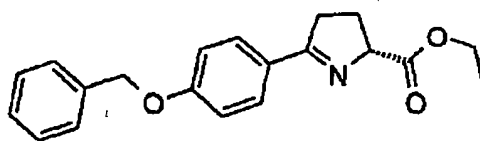
Descrição 17: (2R)-2-([[(1,1-dimetiletil)óxi] carbonil)amino)-5-oxo-5-(4-[(fenilmetil)óxi]fenil)pentanoato de etila (D17):



O composto do título foi sintetizado (2,9 g, 16%) seguindo um procedimento similar conforme apresentado anteriormente na Descrição 2 começando a partir de (2R)-5-oxo-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) 2-etila (D16, 10,5g 40,8 mmoles) e 4-iodofenil fenilmetil éter (13,34 g, 43 mmoles); R_t (HPLC): 6,37 min; MS: (ES/+) 464

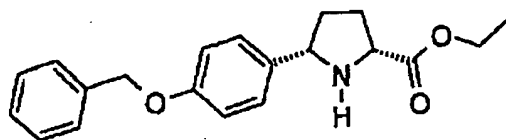
m/z: $[M+Na^+]$, $C_{25}H_{31}NO_6$ requer 441; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-
 d6) δ (ppm): 7,92 (d, 2H); 7,29-7,45 (m, 5H); 6,99 (d, 2H);
 5,18 (bs, 1H); 5,12 (s, 2H); 4,29-4,4 (bm, 1H); 4,20 (q, 2H);
 2,94-3,16 (m, 2H); 2,22-2,33 (m, 1H); 2,00-2,15 (m, 1H);
 1,39 (s, 9H); 1,28 (t, 3H).

Descrição 18: (2R)-5-(4-[(fenilmetil) óxi] fenil)-
 3,4-diidro-2H-pirrola-2- carboxilato de etila (D18):



O composto do título foi sintetizado seguindo um
 procedimento similar conforme apresentado anteriormente na
 10 Descrição 3 começando a partir de (2R)-2-({[(1,1-dimetil-
 letil)óxi]carbonil}amino)-5-oxo-5-{4-[(fenilmetil)óxi]fenil}
 pentanoato de etila (D17, 2,9 g, 6,57 mmoles). O material
 bruto pode ser usado sem qualquer outra purificação na pró-
 xima etapa; R_t (HPLC): 3,80 min; MS: (ES/+) 324 m/z: $[MH^+]$,
 15 $C_{20}H_{21}NO_3$ requer 323.

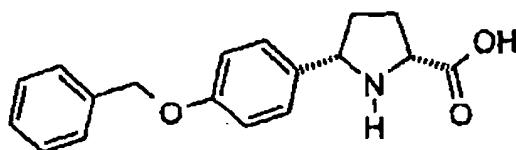
Descrição 19: (5S)-5-{4-[(fenilmetil)óxi]fenil}-D-
 prolinato de etila (D19):



O composto do título foi sintetizado (1,84 g, 86%
 sobre duas etapas) seguindo um procedimento similar conforme
 20 apresentado anteriormente na Descrição 4 usando o material
 bruto obtido a partir da Descrição 18; R_t (HPLC): 4,03 min;
 MS: (ES/+) 326 m/z: $[MH^+]$, $C_{20}H_{23}NO_3$ requer 325; ^1H NMR (500
 MHz, $CHCl_3$ -d) δ (ppm): 7,30-7,47 (m, 7H), 6,96 (d, 2H), 5,06

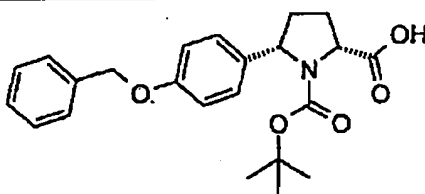
(s, 2H), 4,23 (q, 2H), 4,15 (dd, 1H), 3,90 (dd, 1H), 2,17-2,28 (m, 1H), 2,07 -2,17 (m, 2H), 1,61-1,76 (m, 1H), 1,31 (t, 3H).

5 Descrição 20: (5S)-5-(4-[(fenilmetil)óxi]fenil)-D-prolina (D20)



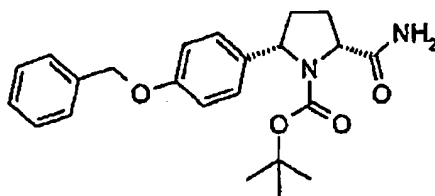
O composto do título foi sintetizado seguindo um procedimento similar conforme apresentado anteriormente na Descrição 6 começando a partir de (5S)-5-{4-[(fenilmetil)óxi]fenil}-D-prolinato de etila (D19, 340 mg, 1,045 mmoles);
 10 R_t (HPLC): 3,62 min; MS: (ES/+) 298 m/z: $[MH^+]$, $C_{18}H_{19}NO_3$ requer 297.

Descrição 21: (5S)-1-[[1,1-dimetiletil]óxi] carbonil)-5-(4-[(fenilmetil)óxi]fenil)-D-prolina (D21):



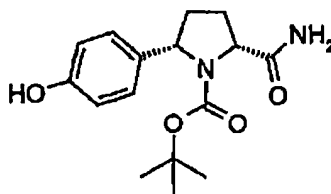
O composto do título foi sintetizado (440 mg, quant, sobre duas etapas) seguindo um procedimento similar conforme apresentado anteriormente na Descrição 7 começando a partir de (5S)-5-{4-[(fenilmetil) óxi] fenil}-D-prolina (D20); R_t (HPLC): 5,77 min; MS: (ES/+) 420 m/z: $[M+Na^+]$, $C_{23}H_{27}NO_5$ requer 397; ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):
 20 12,55 (br,s., 1H); 6,65-6,78 (m, 7H); 6,95 (d, 2H); 5,10 (s, 2H); 4,60-4,84 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 2,10-2,30 (m, 2H); 1,63-1,95 (m, 2H); 1,05-1,39 (m, 9H).

Descrição 22: (2R,5S)-2-(aminocarbonil)-5-(4-[(fenilmetil)óxi]fenil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (D22):



O composto do título foi sintetizado (250 mg, 56%)
 5 seguindo um procedimento similar conforme apresentado anteriormente na Descrição 8 começando a partir de (5S)-1-[[[(1,1-dimetiletil)óxi]carbonil]-5-{4-[(fenilmetil)óxi] fenil}-D-prolina (D21, 440 mg, 1,11 mmoles); R_t (HPLC): 5,52 min; MS: (ES/+) 419 m/z: $[M+Na^+]$, $C_{23}H_{28}N_2O_4$ requer 396.

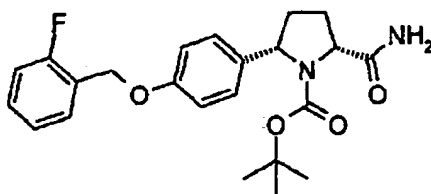
10 Descrição 23: (2R,5S)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidróxifenil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (D23):



O composto do título foi sintetizado (135 mg, quant.) seguindo um procedimento similar conforme apresentado anteriormente na Descrição 9 começando a partir de
 15 (2R,5S)-2-(aminocarbonil)-5-{4- [(fenilmetil) óxi] fenil}-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (D22, 175 mg, 0,44 mmoles); R_t (HPLC): 3,63 min; MS: (ES/+) m/z: 329 $[M+Na^+]$. $C_{16}H_{22}N_2O_4$ requer 306; ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 9,15 (bs, 1H); 7,40 (bm, 2H); 7,30 (s, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,65 (d, 2H); 4,50-4,80 (m, 1H); 4,05-4,28 (m, 1H);
 20 2,07-2,24 (m, 1H); 1,95-2,07 (m, 1H); 1,60-1,89 (m, 2H);

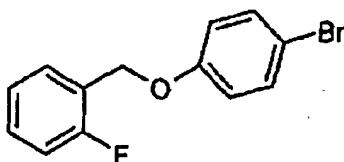
1,00-1,45 (m, 9H).

Descrição 24: (2R,5S)-2-(aminocarbonil)-5-(4-((2-fluorofenil)metil)óxi)fenil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (D24):



5 O composto do título foi sintetizado (145 mg, 79%) seguindo um procedimento similar conforme apresentado anteriormente na Descrição 10 começando a partir de (2R,5S)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidróxifenil)-1-pirrolidina carboxilato de 1,1-dimetiletila (D23, 130 mg, 0,44 mmoles) e 1-
10 (bromometil)-2-fluorobenzeno (166 mg, 0,88 mmoles); R_t (H-PLC) 5,55; MS: (ES/+) 437 m/z: $[M+Na^+]$, $C_{23}H_{27}FN_2O_4$ requer 414; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,48-7,63 (m, 3H); 4,30-4,45 (m, 2H); 4,18-4,29 (m, 2H); 6,90-7,06 (m, 3H); 5,10 (s, 2H); 4,56-4,82 (m, 1H); 4,10-4,18 (m, 1H); 2,12-2,26 (m, 1H); 1,98-2,12 (m, 1H); 1,60-1,95 (m, 2H); ,98-1,42 (m, 9H).

Descrição 25: 1-[(4-bromofenóxi) metil]-2-fluorobenzeno (D25)



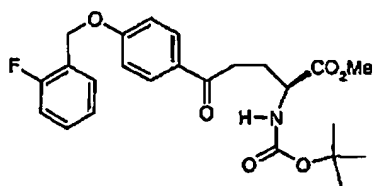
Procedimento 1: A uma solução de 4-bromofenol (502,08g) dissolvido em acetona (322 mL) foi adicionado
20 K_2CO_3 (570g) e, então, brometo de benzila (523 g). A mistura foi aquecida sob refluxo durante 2 horas. A mistura de reação foi, então, esfriada a 25°C, filtrada e o bolo no filtro

foi lavado com MTBE (1046 mL). O filtrado combinado foi concentrado para 1000 mL e MTBE (4184 mL) foi adicionado. A mistura foi lavada com uma solução aquosa de NaOH a 1M (1464 mL), então, com salmoura (1300 mL) e a fase orgânica foi concentrada até secagem. THF (1300 mL) foi adicionado e o solvente foi removido sob pressão reduzida a fim de proporcionar o composto do título (902,1 g); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,54 (td, 1H); 7,46 (d, 2H); 7,42 (m, 1H); 7,23 (m, 2H); 7,01 (d, 2H); 5,13 (s, 2H).

10 D25 também foi obtido como segue:

Procedimento 2: Uma mistura agitada de 4-bromofenol (19,22 g, 111 mmoles), brometo de ortofluorobenzila (20 g, 105,8 mmoles) e carbonato de potássio (21,9 g, 158,4 mmoles) em acetona (280 mL) foi aquecida em refluxo durante 6 horas. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e filtrada, lavando o sólido com TBME (40 mL). O filtrado combinado e as lavagens foram concentrados sob vácuo para um volume final de cerca de 40 mL. A solução resultante foi diluída com TBME (160 mL) e lavada com hidróxido de sódio a 1M e salmoura, então, concentrada sob vácuo até um óleo o qual solidificou lentamente para proporcionar o composto do título (28,9 g). ^1H NMR (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ (ppm): 5,10 (s, 2H) , 6,86 (m, 2H) , 7,10 (m, 1H), 7,17 (m, 1H) , 7,29 (m, 1H) , 7,35 (m, 2H) , 7,38 (m, 1H).

25 Descrição 26: (2S)-2-((((1,1-dimetiletil)óxi] carbonil)amino)-5-(4-([(2-fluorofenil)metil]óxi]fenil)-5-oxopentanoato de metila (D26)



Procedimento 1: A uma suspensão agitada de metal magnésio (90 g) em THF seco (600 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente foi adicionado iodo (0,3 g). A mistura foi aquecida para uma temperatura interna de 64 $\pm$ 2°C. Uma solução de 1-[(4-bromofenóxi)metil]-2-fluorobenzeno (D25) (693 g) em THF (1500 mL) foi adicionada em dois lotes. Primeiramente, 45 mL foram adicionados. Em segundo, a solução restante (1455 mL) foi adicionada gota a gota. Após a adição, a reação foi aquecida em refluxo durante 1h. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente. Essa mistura de reação foi, então, adicionada lentamente a uma solução de (2S)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarbóxilato de 1-terc-butil 2-metila comercialmente disponível (300 g) em THF (1500 mL) esfriada para -60°C, mantendo a temperatura interna abaixo de -60°C. A adição foi terminada em 2 horas. A mistura de reação foi agitada durante mais 15 minutos após a adição, álcool isopropílico (300 mL) foi, então, adicionado gota a gota enquanto se mantinha a temperatura abaixo de -60°C. Uma mistura de solução aquosa saturada de cloreto de amônio/solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2/1; 900 mL) foi adicionada enquanto se mantinha a temperatura a -50°C. Água (600 mL) foi adicionada para dissolver o precipitado amarelo. A fase orgânica foi separada e foi lavada com solução aquosa de NaCl a 13% (600 mL). A fase orgânica foi concentrada até secagem. EtOAc (1500 mL) foi,

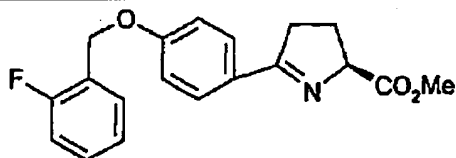
então, adicionada e a solução foi evaporada sob pressão reduzida para remover a água. O resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica eluindo com cicloexano / acetato de etila (90:10 a 8:2) a fim de proporcionar o
 5 composto do título (287 g); ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,93 (d, 2H); 7,57 (td, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,27 (m, 3H); 7,14 (d, 2H); 5,24 (s, 2H); 4,04 (m, 1H); 3,61 (s, 3H); 3,03 (m, 2H); 1,94 (m, 2H); 1,38 (s, 9H).

D26 também foi obtido como segue:

10 Procedimento 2: A uma mistura de glóbulos de magnésio (12,79 g, 533 moles), um traço de iodo e 1,2-dibromoetano em THF (86 mL) a 70-75°C, uma solução de (4-bromofenil-(2- fluorofenil)metil éter) (D25, 100 g, 355,6 mmoles) em THF (216,25 mL) foi adicionada durante cerca de 2
 15 horas. A mistura foi aquecida durante mais 2 horas a 70-75°C, então, esfriada para a temperatura ambiente para proporcionar uma solução do reagente de Grignard. Uma solução de (2S)-5-oxo-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil) 2-metila (43,25 g, 177,8 mmoles) em THF (216,25
 20 mL) foi esfriada para -60°C e a solução do reagente de Grignard foi adicionada durante 1 hora, então, a mistura foi agitada durante 3 horas a -60°C. Isopropanol (43,25 mL) foi adicionado gota a gota, seguido por cloreto de amônio aquoso saturado (86,5 mL) e salmoura (43,25 mL), então, a mistura
 25 foi aquecida para a temperatura ambiente. Água (173 mL) e ácido acético a 50% (50 mL) para um pH de 6-7, seguido por acetato de etila (129,7 mL). As camadas foram separadas e a aquosa extraída com acetato de etila (2 x 129,7 mL). As ca-

madas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, então, concentradas sob vácuo. O resíduo foi agitado com hexano (216,2 mL), então, o sólido foi filtrado e lavado com hexano. Ao sólido resultante, isopropanol (432,5 mL) foi adicionado e a mistura agitada a 45°C durante 15 minutos, então, esfriada para 5-10°C e agitada durante 2 horas. O sólido foi filtrado, lavado com isopropanol e seco para proporcionar o composto do título como um sólido. ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃-d): δ (ppm): 1,42 (s, 9H); 2,04 (m, 1H); 2,28 (m, 1H); 3,03 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 4,37 (m, 1H); 5,19 (b, 1H); 5,20 (s, 2H); 7,02 (d, 2H); 7,11 (t, 1H); 7,17 (t, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,48 (t, 1H); 7,94 (d, 2H).

Descrição 27: (2S)-5-(4-[(2-fluorobenzil)óxi] fenil)-3,4-diidro-2H-pirrola-2-carboxilato de metila (D27)



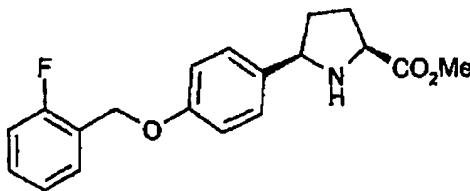
Procedimento 1: A uma solução de (2S)-2-([[(1,1-dimetiletil)óxi]carbonil}amino)-5-(4-{[(2-fluorofenil)metil]óxi}fenil)-5-oxopentanoato de metila (D26) (243 g) em DCM seco (2430 mL) a 0°C foi adicionado TFA (461 mL) gota a gota. A mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Solvente e o RFA em excesso foram removidos sob vácuo e o óleo escuro resultante foi extraído com EtOAc (2 x 1215 mL) e deixado durante a noite sob um alto vácuo. O composto do título (392 g) foi obtido como um óleo vermelho e usado na próxima etapa sem qualquer outra purificação; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,16 (m,

2H); 7,60 (td, 1H); 7,46 (m, 1H); 7,34 (m, 2H); 7,27 (m, 2H); 5,32 (s, 2H); 5,25 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,57 (m, 2H); 2,60 (m, 1H); 2,34 (m, 1H).

D27 também foi obtido como segue:

5 Procedimento 2: Uma solução de (2S)-2-({[(1,1-dimetiletil)óxi]carbonil}amino)-5-(4-{[(2-fluorofenil)metil]óxi}fenil)-5-oxopentanoato de metila (D26, 46 g, 103 mmoles) em DCM (437 mL) foi tratado gota a gota com ácido trifluoroacético (87,4 mL) a 0-5°C, então, aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. A solução foi esfriada para 0- 5°C e solução de hidróxido de sódio adicionada para um pH final de cerca de 7. A camada aquosa foi separada e extraída com DCM (13 mL), então, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas sobre sulfato de sódio, então, concentradas sob vácuo para proporcionar o composto do título como um sólido (33,3 g). ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃-d): δ (ppm): 2,35 (m, 2H); 2,95 (m, 1H); 3,12 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,89 (dd, 1H); 5,18 (s, 2H); 7,00 (d, 2H); 7,10 (m, 1H) ; 7,16 (m, 1H) ; 7,29 (m, 1H) ; 7,5 (t, 1H) ; 20 7,85 (d, 2H).

Descrição 28: (5R)-5-{4-[(2-fluorobenzil)óxi] fenil)-L-prolinato de metila (D28)



Procedimento 1: (2S)-5-{4-[(2-fluorobenzil) óxi] fenil}-3,4-diidro-2H-pirrola-2- carboxilato de metila (D27) (392 g) foi dissolvido em EtOAc (3160 mL) em um reator de

hidrogenação. Platina sobre carbono a 5% (código Engelhard 44379, teor de umidade de aproximadamente 50%, 15,8 g) foi adicionado, o reator enchido com gás hidrogênio para uma pressão 2 atm e a mistura de reação foi agitada durante aproximadamente 1,5 horas. O reator foi despressurizado e o catalisador consumido filtrado através de Celite, lavando totalmente com EtOAc (2 x 500 mL, então, mais 200 mL). Solução saturada aquosa de NaHCO_3 (600 mL) foi adicionada ao filtrado, seguido por Na_2CO_3 aquoso a 13% peso/peso (até um pH = 9, 1000 mL). A mistura foi agitada durante 10 minutos e as fases foram, então, deixadas separar. A fase aquosa foi removida e, então, a camada orgânica foi lavada uma vez com salmoura (600 mL). A solução resultante foi concentrada até secagem e o resíduo foi purificado através de cromatografia luminosa eluindo com cicloexano / acetato de etila (1:1) a fim de proporcionar o composto do título (133 g); ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,55 (dt, 1H); 7,41 (m, 1H); 7,34 (m, 2H); 7,23 (m, 2H); 6,97 (m, 2H); 5,12 (s, 2H); 4,09 (dd, 1H); 3,83 (dd, 1H); 3,66 (s, 3H); 2,97 (bs, 1H); 2,04 (m, 2H); 1,94 (m, 1H); 1,52 (m, 1H).

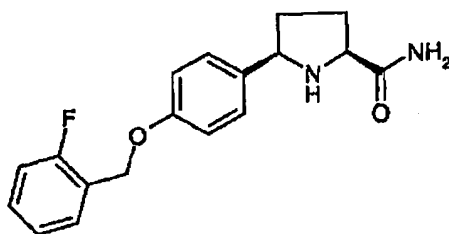
D28 foi também preparado como segue:

Procedimento 2: Uma solução de (2S)-5-(4-((2-fluorofenil) metil]óxi}fenil)-3,4-diidro-2H-pirrola-2-carboxilato de metila (D27, 34 g, 103,5 mmoles) em acetato de etila (272 mL) foi colocado em uma autoclave e tratada com ácido trifluoroacético (7,2 mL). Catalisador de platina sobre carbono a 5% (1,7 g) foi transferido como uma pasta com acetato de etila (68 mL) e a reação foi agitada em tempera-

tura ambiente sob uma pressão de hidrogênio de 50 psi durante 5 horas. A mistura foi filtrada através de Hyflo, lavando com acetato de etila (272 mL), então, o filtrado foi lavado com solução aq. de carbonato de sódio e salmoura, seco sobre sulfato de sódio, então, concentrado sob vácuo e o resíduo seco para proporcionar o composto do título como um óleo bruto (também contendo um pouco do anti-isômero), ^1H NMR (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$): δ (ppm): 1,7 (m, 1H); 2,18 (m, 4H) ; 3,75 (s, 3H); 3,91 (m, 1H) ; 4,15 (m, 1H) ; 5,13 (s, 2H); 6,96 (d, 2H) ; 7,07 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,30 (m, 1H) ; 7,38 (d, 2H); 7,5 (t, 1H).

Exemplos

Exemplo 1: (5R)-5-(4-{[(2-Fluorofenil) metil] óxi) fenil)-L-prolinamida (E1)



Procedimento 1: Uma solução de (5R)-5-(4-{[(2-fluorofenil)metil]óxi}fenil)-L-prolinato de metila (D28, 32,5 g, 98,6 mmoles) em metanol (65 mL) foi esfriada para 0-10°C. Uma solução de amônia em metanol (aproximadamente 11,2M) foi adicionada em quatro porções durante 11 horas (175,4 mL, 43,8 mL, 43,8 mL, 43,8 mL), então, a reação agitada a 15-20°C durante 22 horas. Amônia e metanol foram removidos sob vácuo, então, tolueno (65 mL) foi adicionado e a mistura aquecida para 60-65°C para proporcionar uma solução a qual foi, então, concentrada sob vácuo e o resíduo seco a

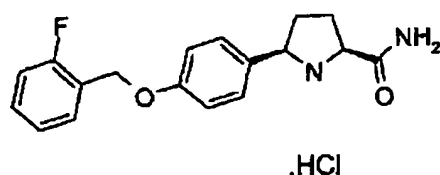
60°C. Tolueno (130 mL) e metanol (0,32 mL) foram adicionados ao resíduo e a mistura aquecida para 70-75°C. A solução resultante foi, então, esfriada para 15-20°C e agitada durante 1 hora. O sólido foi filtrado, lavado com tolueno e seco a 45-50°C para proporcionar o composto do título (21,8 g) como um sólido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,39 (m, 1H) ; 1,84 (m, 1H) ; 2,04 (m, 2H) ; 3,54 (m, 1H) ; 4,09 (m, 1H) ; 5,12 (s, 2H); 6,96 (d, 2H); 7,15 (m, 1H); 7,25 (m, 2H) ; 7,34 (d, 2H) ; 7,41 (m, 2H) ; 7,55 (t, 1H).

10 El foi também preparado como segue:

Procedimento 2: (5R)-5-{4-[(2-fluorobenzil)óxi]fenil}-L-prolinato de metila (D28) (127 g) foi dissolvido em solução de NH₃ a 7N em MeOH (1016 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. Mais solução de NH₃ a 7N em MeOH (63 mL) foi adicionada e a mistura agitada durante mais 15 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e MeOH (635 mL) foi adicionado. A solução foi evaporada até secagem e o sólido branco obtido foi deixado sob alto vácuo durante o fim de semana. O sólido branco foi suspenso em uma mistura de MTBE/ Tolueno a 1:1 (254 mL) a 20°C e agitada durante 1 hora. A suspensão foi filtrada e o sólido lavado com MTBE (254 mL). O sólido branco foi seco a 40°C durante a noite sob vácuo, proporcionando 122,4 g de material. Esse material foi resuspenso em uma mistura de MTBE/tolueno a 1:1 (245 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com MTBE (245 mL). O sólido branco obtido foi seco a 40°C durante a noite sob vácuo para proporcionar o composto do

título (109 g). ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,54 (td, 1H); 7,41 (m, 1H); 7,38 (m, 2H); 7,34 (d, 2H); 7,24 (m, 2H); 7,13 (bs, 1H); 6,96 (d, 2H); 5,12 (s, 2H); 4,09 (dd, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,24 (bs, 1H); 2,07 (m, 1H); 2,00 (m, 1H);
5 1,85 (m, 1H); 1,40 (m, 1H).

Exemplo 2: hidrocloreto de (5R)-5-(4- {[(2-fluorofenil)metil]óxi)fenil)-L-prolinamida (E2):



Procedimento 1: A uma solução de (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4- {[(2-fluorofenil)metil]óxi}fenil)-1-pirroli-
10 dinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (D10, 51 mg, 0,123 mmol) em uma mistura de acetato de etila (0,9 mL) e metanol (1 mL) foi adicionado cloreto de acetila (28 μL , 2,5 eq) a 0°C. A mistura foi agitada durante 1,5h e lentamente deixada aquecer para a temperatura ambiente. Após evaporação do sol-
15 vente, o resíduo foi triturado com

dietil éter a fim de proporcionar o composto do título como um sólido branco (42 mg, quant.); HPLC quiral: Coluna: Chiralcel OD 10 μm , 250 x 4,6 mm; Fase Móvel: A: n-Hexano; B: Etanol; Gradiente: isocrático 30% B; taxa de flu-
20 xo: 0,8 mL/min; faixa de comprimento de onda de UV: 200-400 nm; tempo de análise: 22 min; tempo de ret.: 12,0 min. $[\alpha]_D^{25} = -30,5^\circ$. MS: (ES/+) m/z: 315 $[\text{MH}^+]$, $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$ requer 314; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,19 (br, s., 1H), 8,13 (br, s., 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60-7,77 (m, 1H), 7,51 (dt, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,18
25 1H), 7,43 (d, 2H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,18

(dd, 1H), 7,05 (d, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,49-4,60 (m, 1H), 4,19-4,28 (m, 1H), 2,17-2,38 (m, 2H), 2,05-2,16 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H)

O Exemplo 2 foi também preparado como segue:

5 Procedimento 2: ((5R)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil} óxi} fenil)-L-prolinamida) (E1, 109 g) foi dissolvida em DCM (654 mL) e Et₂O (654 mL) foi adicionado em temperatura ambiente. HCl a 1N em Et₂O (380,4 mL) foi adicionado gota a gota em temperatura ambiente. A suspensão foi esfriada para 0°C e
10 agitada nessa temperatura durante for 1 hora. O sólido foi filtrado, lavado com Et₂O (2 x 327 mL) e seco a 40°C sob vácuo durante a noite a fim de proporcionar cristais da Forma 1 do composto do título (121,24 g). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,72 (bs, 1H); 8,10 (bs, 1H); 8,08 (s, 1H);
15 7,72 (s, 1H); 7,56 (td, 1H): 7,49 (d, 2H); 7,43 (qd, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,10 (d, 2H); 5,17 (s, 2H); 4,61 (dd, 1H); 4,30 (dd, 1H); 2,32 (m, 2H); 2,16 (m, 1H); 2,02 (m, 1H).

Procedimento 3: ((5R)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil} óxi} fenil)-L-prolinamida) (E1 , 10 g, 31,8 mmoles) foi dis-
20 solvida em DCM (50 mL) e agitada com carvão (1 g), então, filtrada, lavando com DCM (30 mL). O resíduo foi concentrado sob vácuo, removendo cerca de 20 mL de DCM. Éter (60 mL) foi adicionado, seguido por uma solução de HCl em éter (0,84 N, 40 mL) e a mistura foi, então, agitada a 20-25°C durante 30
25 min, então, esfriada para 0-5°C e agitada durante 2 horas. O sólido foi filtrado, lavado com éter, então, seco em temperatura ambiente para proporcionar cristais da Forma 1 do composto do título (10,25 g). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ

(ppm): 2,04 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 2,32 (m, 2H); 4,34 (m, 1H); 4,64 (m, 1H); 5,18 (s, 2H) ; 7,10 (d, 2H) ; 7,25 (m, 2H); 7,40-7,60 (m, 4H); 7,77 (s, 1H) ; 8,24 (s, 1H) ; 11,03 (b, 1H).

5 Procedimento 4: Em um frasco de fundo redondo, uma solução de ((5R)-5-(4-{{(2- fluorofenil)metil}óxi}fenil)-L-prolinamida) (E1 , 1,4 g, 4,45 mmoles) em acetato de etila (14 mL) e MeOH (2,5 mL) a 0°C foi tratada com HCl a 1M em dietil éter (1,1 eq, 4,89 mL). A precipitação ocorreu muito
10 rápida e a mistura foi agitada a 0°C durante 1h. A mistura foi, então, diluída com dietil éter seco (10 mL) e, então, filtrada sobre um filtro de Gooch (porosidade de 4, diâmetro de 5 cm). O bolo foi lavado sobre o filtro com dietil éter seco (2 x 20 mL) e o sólido branco assim obtido foi transfe-
15 rido para um frasco de fundo redondo, seco sob alto vácuo a 40°C durante 2h e, então, em temperatura ambiente durante 18 horas. Um sólido branco foi obtido (1,51 g) a partir de cristais da Forma 1 do composto do título.

Procedimento 5: ((5R)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil}óxi}fenil)-L-prolinamida) (E1 , 25 g, 79,5 mmoles) foi dis-
20 solvida em acetato de etila (750 mL) e agitada com carvão (2,5 g), então, filtrada, lavando com acetato de etila (125 mL). Ao filtrado e às lavagens, uma solução de HCl em éter (1N, 103 mL), foi adicionada durante 30 minutos a 20-25°C e
25 a mistura foi, então, agitada a 20-25°C durante 30 min, então, esfriada para 0-5°C e agitada durante 2 horas. O sólido foi filtrado, lavado com acetato de etila (2 x 70 mL), então, seco em temperatura ambiente para proporcionar cristais

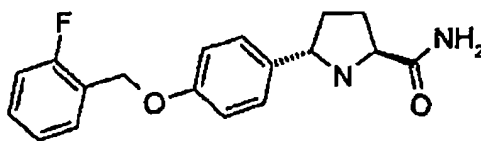
da Forma 1 do composto do título. (25,5 g).

Picos únicos e discriminatórios da Forma 1 do composto do título do Exemplo 2 foram identificados e são ilustrados na tabela abaixo:

Posição [$2^\circ\theta$]	d-espacamento [Å]
4,7	18,6
9,5	9,3
12,6	7,0
14,3	6,2
19,2	4,6
20,3	4,4
20,9	4,2
24,0	3,7
26,4	3,4

5 Ponto de fusão: 230 ° C.

Exemplo 3: Hidrocloreto de (5S)-5-(4-{[(2-fluorofenil)metil]óxi}fenil)-L-prolinamida (E3):



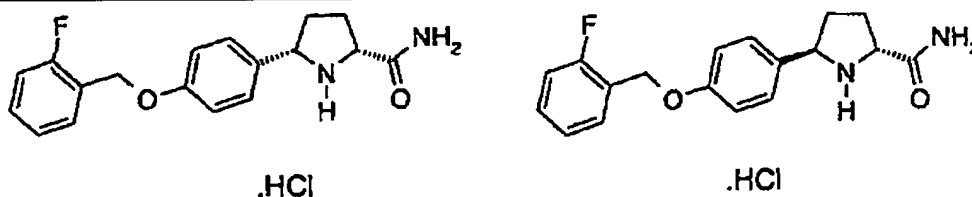
.HCl

O composto do título foi sintetizado (51 mg, 100%) seguindo um procedimento similar àquele descrito para o Exemplo 2, Procedimento 1, a partir de (2S,5S)-2-(aminocarbonyl)-5-(4-{[(2-fluorofenil) metil] óxi}fenil)-1-pirrolidina-carboxilato de 1,1-dimetiletila (D15, 62 mg, 0,15 mmoles); R_t (HPLC): 3,54 min; HPLC quiral. Coluna: chiralpak AD-H 5 um, 250 x 4,6 mm Fase móvel: A: n-Hexano; B: Isopropanol.

Gradiente: isocrático 30% B. Taxa de fluxo: 0,8 mL/min.
 Faixa de comprimento de onda de UV: 200-400 nm. Tempo de análise: 15 min. Tempo de retenção: 10,4 min; MS: (ES/+) m/z: 315 [MH⁺], C₁₈H₁₉FN₂O₂ requer 314; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)
 5 δ (ppm): 9,37-9,13 (br, s., 2H), 8,01 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,08 (d, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,62 (dd, 1H), 4,31 (t, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 1H).

10 Exemplo 4: Hidrocloreto de (5S)-5-(4-[[(2-fluorofenil) metil]óxi)fenil)-D-prolinamida (E4):

Exemplo 5: Hidrocloreto de (5R)-5-(4-[[(2-fluorofenil)metil]óxi)fenil)-D-prolinamida (E5):



A uma solução de (2R,5S)-2-(aminocarbonil)-5-(4-
 15 [[(2-fluorofenil)metil]óxi}fenil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletila (D24, 145 mg, 0,37 mmoles) em DCM (6 mL) foi adicionado TFA (1,5 mL) gota a gota a 0°C. A mistura foi agitada durante 1h sob essas condições. Após evaporação do solvente, o material bruto resultante foi purificado a-
 20 través de um cartucho SCX, a fim de proporcionar os compostos do título (100 mg, 92%) como uma mistura de diastereoisômeros.

Os diastereoisômeros foram separados usando HPLC quiral semi-preparativa: Coluna: chiralpak AD-H; Fase móvel:
 25 n-Hexano : Etanol = 70/30; Taxa de fluxo: 13 mL/min; Faixa

de comprimento de onda de UV: 225 nm; Tempo de análise: 25 min.

Condições de cromatografia analítica: HPLC quirál:
Coluna: chiralpak AD-H 5 μ m, 250 x 4,6 mm; Fase móvel: A: n-Hexano; B: Etanol; Gradiente: isocrático 30% B; Taxa de fluxo: 0,8 mL/min; Faixa de comprimento de onda de UV: 200-400 nm; Tempo de análise: 30 min; R_t : 14,02 min (E4); R_t : 16,12 min (E3)

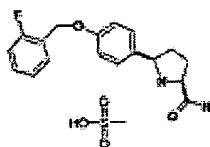
E4 (69,5 mg): R_t (HPLC): 3,60 min. HPLC quirál:
10 Coluna: chiralcel OD 10 μ m, 250 x 4,6 mm; Fase móvel: A: n-Hexano; B: Etanol; Gradiente: isocrático 30% B; Taxa de fluxo: 0,8 mL/min; Faixa de comprimento de onda de UV: 200-400 nm; Tempo de análise: 22 min; R_t : 17,6 min. $[\alpha]_D = +30,7^\circ$.
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,19 (br,s., 1H); 8,13
15 (br,s., 1H); 7,94 (s, 1H); 7,60-7,77 (m, 1H); 7,51 (dt, 1H); 7,43 (d, 2H); 7,34-7,41 (m, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,18 (dd, 1H); 7,05 (d, 2H); 5,13 (s, 2H); 4,49-4,60 (m, 1H); 4,19-4,28 (m, 1H); 2,17-2,38 (m, 1H); 2,05-2,16 (m, 1H); 1,92-2,03 (m, 1H).

20 E5 (32 mg): R_t (HPLC): 3,55 min. HPLC quirál: Coluna: chiralpak AD-H 5 μ m, 250 x 4,6 mm; Fase móvel: A: n-Hexano; B: Isopropanol; Gradiente: isocrático 30% B; Taxa de fluxo: 0,8 mL/min; Faixa de comprimento de onda de UV: 200-400 nm; Tempo de análise: 15 min; R_t

25 8,4 min. $[\alpha]_D = +24,3^\circ$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,25 (br,s., 2H); 8,01 (s, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,49 (d, 2H); 7,37-7,45 (m, 1H); 7,20-7,29 (m, 2H); 7,08 (d, 2H); 5,17 (s, 2H); 4,62 (dd, 1H); 4,31 (t, 1H);

2,50-2,59 (m, 1H); 2,26-2,37 (m, 1H); 2,03-2,18 (m, 1H);
1,88-2,01 (m, 1H).

Exemplo 6: Metano-sulfonato de (5R)-5-(4-([(2-fluorofenil)metil]óxi)fenil)-L-prolinamida (E6):



5 EtOAc (6 mL) foi adicionado a (5R)-5-(4-([(2-Fluorofenil)metil]óxi)fenil)-L-prolinamida (E1, 300 mg) e essa foi aquecida a 60°C durante uma hora para dissolver o composto. Então, ácido metano-sulfônico (65 µl, 1,05 eq) foi adicionado à solução e, tão logo o ácido foi adicionado, a
10 solução se tornou turva. Essa foi, então, deixada ir para a temperatura (0-40°C) durante 2 dias. O composto foi isolado através de filtração como um sólido branco, lavado com EtOAc e seco *in vacuo* a 40°C durante o fim de semana a fim de proporcionar 335 mg do composto do título.

15 Ponto de fusão: 192°C.

Ensaio Biológico

A capacidade dos compostos da invenção de modular o canal de sódio voltagem-ativado do subtipo Nav1.3 pode ser determinada através do ensaio a seguir.

20 Biologia Celular

Linhagens de célula estáveis expressando canais hNAV1.3 foram criadas através de transfecção de células CHO com o vetor pCIN5-hNav1.3 usando o método de transfecção com lipofectamine (Invitrogen). pCIN5 é um vetor bicistrônico
25 co para a criação de linhagens de célula de mamífero que

predispõe todas as células resistentes à neomicina para expressar a proteína recombinante (veja Rees S., Coote J., Stable J., Goodson S., Harris S. & Lee M.G. (1996) *Biotechniques*, 20, 102-112) em virtude do cDNA recombinante ser
5 ligado ao cDNA do marcador neomicina-selecionável a jusante do promotor de CMV (para detalhes completos veja Chen YH, Dale TJ, Romanos MA, Whitaker WR, Xie XM, Clare JJ. Cloning, Distribution and Functional Analysis of the Type III sodium channel from human brain, *Eur J Neurosci*, 12 de Dezembro de
10 2000, 4281-9). As células foram cultivadas em meio de Dulbecco modificado de Iscove (Invitrogen) contendo soro bovino fetal a 10%, L-glutamina a 1%, Penicilina-Estreptomicina a 1% (Invitrogen), aminoácidos não essenciais a 1%, suplemento H-T a 2% e G418 a 1% (Invitrogen) e mantidas a 37 °C em um
15 ambiente umidificado contendo 5% de CO₂ em ar. As células foram liberadas do frasco de cultura T175 para passagem e coleta usando Versene (Invitrogen).

Preparo de Células

As células foram crescidas até 60-95% de confluência em um frasco T175. As células foram levantadas através
20 de remoção do meio de crescimento e incubação com 1,5 mL de Versene (Invitrogen, 15040-066) aquecido (37 °C) durante 6 min. As células levantadas foram suspensas em 10 mL de PBS (Invitrogen, 14040-133). A suspensão de células foi, então,
25 colocada em um tubo para centrífuga de 10 mL e centrifugada durante 2 min a 700 rpm. Após centrifugação, o sobrenadante foi removido e a pelota de células foi resuspensa em 3 mL de PBS.

Eletrofisiologia

As correntes foram registradas em temperatura ambiente (21-23 °C) usando a tecnologia de eletrofisiologia em arranjo plano IonWorksHT (Molecular Devices Corp.). Protocolos de estimulação e aquisição de dados foram realizados usando um microcomputador (Dell Pentium 4). De forma a determinar as resistências de orifício de eletrodo plano (R_p), uma diferença de potencial de 10 mV, 160 ms, foi aplicada através de cada orifício. Essas medições foram realizadas antes da adição de células. Após a adição de células, um teste de vedação foi realizado antes de circulação de antibiótico (anfotericina) para obter acesso intracelular. Subtração de vazamento foi conduzida em todos os experimentos através de aplicação de um pré-pulso de hiperpolarização de 160 ms (10 mV) 200 ms antes de pulsos de teste para medir a condutância de vazamento. Pulsos de teste começando do potencial de manutenção de -90 mV a 0 mV foram aplicados durante 20 ms e repetidos 10 vezes em uma frequência de 10 Hz. Em todos os experimentos, o protocolo de pulso de teste foi realizado na ausência (pré-leitura) e presença (pós-leitura) de um composto. As Pré- e pós-leituras foram separadas através da adição de um composto, seguido por uma incubação de 3-3,5 min.

Soluções e fármacos

A solução intracelular continha o seguinte (em mM): K-gluconato 100, KCl 40 mM, $MgCl_2$ 3,2, EGTA 3, HEPES 5, ajustado para um pH de 7,25. Anfotericina foi preparada como um estoque a 30 mg/mL e diluída para uma concentração

final de trabalho de 0,1 mg/ mL em solução tampão interna. A solução externa era PBS de Dulbecco (Invitrogen) e continha o seguinte (em mM): CaCl_2 0,90, KCl 2,67, K_3PO_4 1,47, MgCl_2 0,50, NaCl 138, Na_3PO_4 8,10, com um pH de 7,4. Os compostos foram preparados em DMSO como soluções de estoque a 10 mM e subseqüentes diluições seriais a 1:3 realizadas. Finalmente, os compostos foram diluídos a 1:100 em solução externa, resultando em uma concentração final de DMSO de 1%.

Análise de dados

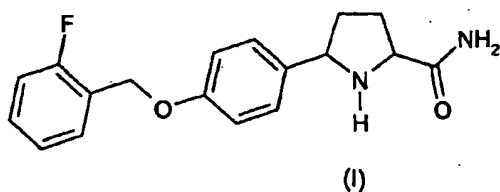
Os registros foram analisados e filtrados usando resistência de vedação ($>40 \text{ m}\Omega$) e a amplitude de corrente de pico ($>200 \text{ pA}$) na ausência de composto para eliminar células inadequadas de análise adicional. Comparações emparelhadas entre as adições pré-fármaco e pós-fármaco foram usadas para determinar o efeito inibitório de cada composto. As concentrações de compostos requeridas para inibir a corrente estimulada pelo 1º pulso de despolarização em 50% (pIC_{50} tônica) foram determinadas através de adaptação da equação de Hill aos dados de resposta de concentração. Além disso, as propriedades inibitórias uso-dependentes dos compostos foram determinadas através de avaliação do efeito de compostos sobre o 10º versus o 1º pulso de despolarização. A proporção do 10º sobre o 1º pulso foi calculada na ausência e presença de fármaco e a inibição % uso-dependente calculada. Os dados foram adaptados usando a mesma equação conforme para a pIC_{50} tônica que produz inibição de 15% (pUD_{15} uso-dependente) calculados.

Os compostos dos exemplos 2 a 5 foram testados no

ensaio acima e proporcionaram valores de pUD_{15} maiores do que 5,0.

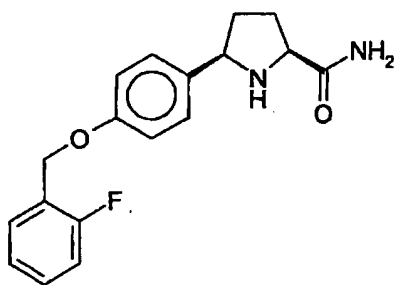
REIVINDICAÇÕES

1. 5-(4-{[(2-fluorfenil)metil]oxi}fenil)-prolinamida **CARACTERIZADO** por ser da fórmula (I)



ou um sal, um solvato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

2. Composto, conforme definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é



ou um sal, um solvato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

3. Composto, conforme definido na reivindicação 1 ou reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é (5R)-5-(4-{[(2-fluorfenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida.

4. Composto, conforme definido na reivindicação 1 ou reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é cloridrato de (5R)-5-(4-{[(2-fluorfenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida.

5. Composto, conforme definido na reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é substancialmente na forma cristalina.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **CA-**

RACTERIZADO pelo fato de ter um padrão XRPD tendo picos característicos nas seguintes posições: 4.7 ± 0.15 ($^{\circ}2\theta$), 9.5 ± 0.15 ($^{\circ}2\theta$), 12.6 ± 0.15 ($^{\circ}2\theta$), 14.3 ± 0.15 ($^{\circ}2\theta$), 19.2 ± 0.15 ($^{\circ}2\theta$), 20.3 ± 0.15 ($^{\circ}2\theta$), 20.9 ± 0.15 ($^{\circ}2\theta$), $24.0 \pm$
5 0.15 ($^{\circ}2\theta$), 26.4 ± 0.15 ($^{\circ}2\theta$)

7. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto de fórmula (I) ou um sal, solvato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, e um
10 veículo farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Composto de fórmula (I), ou um sal, solvato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para uso em terapia.

15 9. Composto de fórmula (I), ou um sal, solvato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para uso no tratamento ou prevenção de uma doença ou condição mediada por modulação de canais de
20 sódio dependentes de voltagem.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou condição é depressão ou distúrbio de humor.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10,
25 **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou condição é um distúrbio bipolar.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou condição é um dis-

túrbio relacionado à substância.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio relacionado à substância é um distúrbio relacionado ao álcool, um distúrbio relacionado à nicotina ou um distúrbio relacionado à cocaína.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a condição ou doença é transtorno de compulsão alimentar ou transtorno de compulsão alimentar periódica.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou condição é epilepsia.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou condição é dor inflamatória ou dor neuropática.

17. Uso do composto de fórmula (I), ou de um sal, solvato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença ou condição mediada pela modulação de canais de sódio dependentes de voltagem.

18. Uso, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou condição é depressão ou um distúrbio de humor.

19. Uso, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou condição é um distúrbio

bio bipolar.

20. Uso, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou condição é um distúrbio relacionado à substância.

5 21. Composto, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio relacionado à substância é um distúrbio relacionado ao álcool, um distúrbio relacionado à nicotina ou um distúrbio relacionado à cocaína.

10 22. Uso, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a condição ou doença é transtorno de compulsão alimentar ou transtorno de compulsão alimentar periódica.

15 23. Uso, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou condição é epilepsia.

24. Uso, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou condição é dor inflamatória ou dor neuropática.

20 25. Uso de um composto de fórmula (I), ou um sal, solvato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para o tratamento ou prevenção de uma doença ou condição mediada por modulação de canais de sódio dependentes de voltagem.

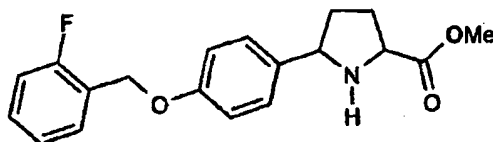
25 26. Uso, de acordo com a reivindicação 25, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou condição é depressão ou um distúrbio de humor.

27. Uso, de acordo com a reivindicação 26, **CARAC-**

TERIZADO pelo fato de que a doença ou condição é um distúrbio bipolar.

28. Uso, de acordo com a reivindicação 25, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou condição é um distúrbio relacionado à substância.

29. Processo, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para a preparação de um composto de fórmula (I), conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, compreendendo a reação de um composto de fórmula (II)



(II)

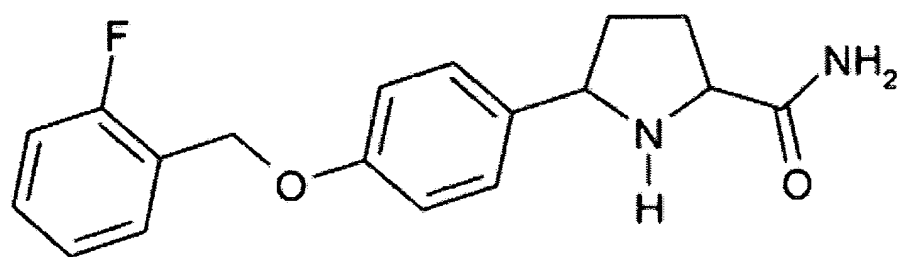
10 com uma solução de amônia em um solvente adequado.

30. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** por compreender o composto definido na reivindicação 4, e um veículo farmacêuticamente aceitável do mesmo.

31. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de o composto ser conforme definido na reivindicação 4.

32. Composto, conforme definido na reivindicação 4, **CARACTERIZADO** por ser para uso em terapia.

DI 0016044-a

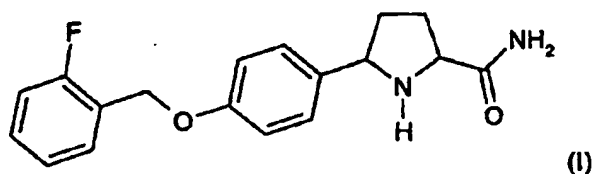


(I)

RESUMO

"DERIVADOS DE PROLINAMIDA COMO MODULADORES DO CANAL DE SÓDIO"

A presente invenção proporciona um composto de fórmula (I), um solvato, um sal ou pró-fármaco do mesmo, útil no tratamento de doenças e condições mediadas pela modulação de canais de sódio regulados por voltagem dependentes de uso.



(I)