



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 347 940**

51 Int. Cl.:

C07D 207/22 (2006.01) **A61K 31/401** (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01) **C07D 211/60** (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01) **A61K 31/407** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06792409 .2**

96 Fecha de presentación : **06.10.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1943216**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.07.2008**

54

Título: **Derivados de prolinamida como moduladores de los canales de sodio.**

30

Prioridad: **10.10.2005 GB 0520561**
11.11.2005 GB 0523028
27.02.2006 GB 0603899
18.09.2006 GB 0618336

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.11.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.11.2010

73

Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House - Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 ONN, GB

72

Inventor/es: **Andreotti, Daniele;**
Bergauer, Markus;
Giovannini, Riccardo;
Alvaro, Giuseppe y
Marasco, Agostino

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 347 940 T3

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

La presente invención se refiere derivados de α -aminocarboxiamida, sus sales y profármacos, y al uso de estos derivados, sus sales y profármacos para tratar enfermedades y trastornos mediados por la modulación de canales de sodio con apertura por voltaje dependientes del uso. Además, la invención se refiere a composiciones que contienen estos derivados, sus sales y profármacos, y a procesos para su preparación.

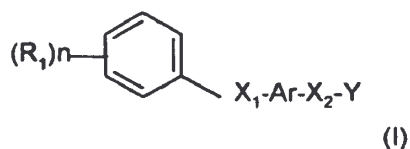
Los canales de sodio con apertura por voltaje son responsables de la fase inicial del potencial de acción, que es una onda de despolarización eléctrica que habitualmente se inicia en el soma de la neurona y se propaga a lo largo del axón del nervio hasta los terminales. En los terminales, el potencial de acción activa el influjo de calcio y la liberación de neurotransmisores. Fármacos como la lidocaína, que bloquean los canales de sodio con apertura por voltaje, se utilizan como anestésicos locales. Otros bloqueantes del canal de sodio, como la lamotrigina y la carbamazepina, se utilizan para tratar la epilepsia. En este último caso, la inhibición parcial de los canales de sodio con apertura por voltaje reduce la excitabilidad neuronal y reduce la propagación de ataques. En el caso de los anestésicos locales, el bloqueo regional de los canales de sodio en las neuronas sensoriales evita la conducción de los estímulos dolorosos. Una característica clave de estos fármacos es su mecanismo de acción dependiente del uso. Se cree que los fármacos estabilizan una configuración inactivada del canal, que se adopta rápidamente después de que el canal se abra. Este estado inactivado proporciona un periodo refractario antes de que el canal vuelva a su estado en reposo (cerrado), listo para ser reactivado. Como resultado, los bloqueantes del canal de sodio dependientes del uso retrasan la activación de las neuronas a alta frecuencia, por ejemplo, en respuesta a estímulos dolorosos, y ayudarán a evitar la activación repetitiva durante periodos de despolarización neuronal prolongada que pueden producirse, por ejemplo, durante un ataque. Los potenciales de acción que se activan a bajas frecuencias, por ejemplo, en el corazón, no se verán significativamente afectados por estos fármacos, aunque en cada caso el margen de seguridad es diferente, puesto que a concentraciones suficientemente altas, cada uno de estos fármacos es capaz de bloquear el estado en reposo o abierto de los canales.

La familia de canales de sodio con apertura por voltaje está formada por 10 subtipos, cuatro de los cuales son específicos del cerebro, NaV1.1, 1.2, 1.3 y 1.6. De los otros subtipos, NaV1.4 se encuentra sólo en el músculo esquelético, NaV1.5 es específico del músculo cardíaco, y NaV1.7, 1.8, y 1.9 se encuentran predominantemente en neuronas sensoriales. El sitio de unión hipotético para los bloqueantes del canal de sodio dependiente del uso está altamente conservado entre

todos los subtipos. Como resultado, fármacos como la lidocaína, la lamotrigina y la carbamazepina no distinguen entre los subtipos. Sin embargo, puede lograrse una selectividad como resultado de las diferentes frecuencias en las cuales funcionan los canales normalmente.

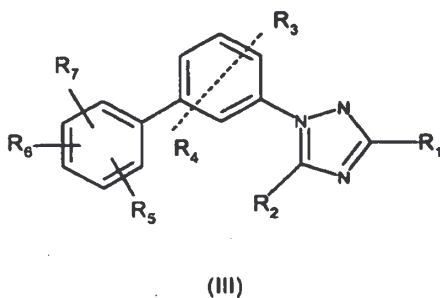
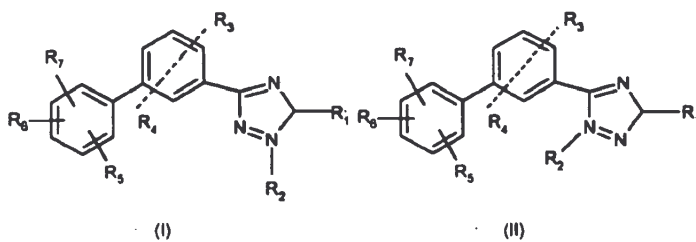
5 Los fármacos que bloquean los canales de sodio con apertura por voltaje de una manera dependiente del uso también se emplean en el tratamiento del trastorno bipolar, para reducir los síntomas de la manía o depresión, o como estabilizadores del estado emocional para evitar la aparición de episodios de estado emocional. Las pruebas clínicas y preclínicas también sugieren que los bloqueantes del canal de sodio
10 dependientes del uso pueden ayudar a reducir los síntomas de la esquizofrenia. Por ejemplo, se ha demostrado que la lamotrigina reduce los síntomas de la psicosis inducida por cetamina en voluntarios humanos sanos y, además, hay estudios con pacientes que sugieren que el fármaco puede aumentar la eficacia antipsicótica de algunos fármacos antipsicóticos atípicos; tales como la clozapina o la olanzapina. La
15 hipótesis es que la eficacia en estos trastornos psiquiátricos puede ser el resultado, en parte, de una reducción de la liberación excesiva de glutamato. Se cree que la reducción en la liberación de glutamato es una consecuencia de la inhibición del canal de sodio dependiente del uso en áreas clave del cerebro, como la corteza frontal. Sin embargo, la interacción con canales de calcio con apertura por voltaje también puede
20 contribuir a la eficacia de estos fármacos.

La solicitud de patente internacional publicada WO05/000309 (Ionix Pharmaceuticals Limited) describe el uso de compuestos de fórmula (I), en la que R_1 es un sustituyente orgánico, X_1 y X_2 son enlaces directos o restos espaciadores, Ar es arilo o heteroarilo, e Y es un grupo aminoalquilo sustituido o un resto que contiene
25 heteroarilo, heterociclilo o fenilo:



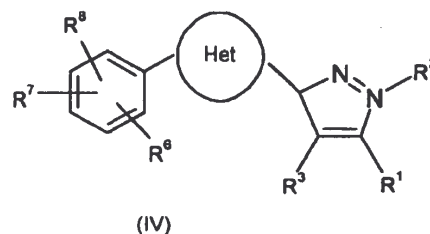
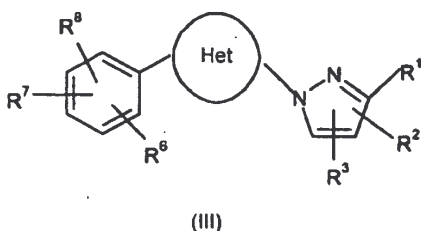
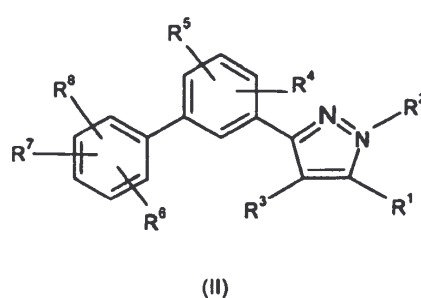
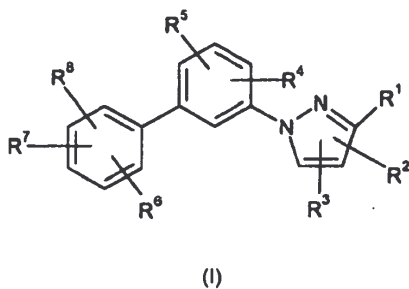
Estos compuestos son inhibidores de los canales de sodio específicos de las neuronas sensoriales, y se dice que son útiles en el tratamiento del dolor crónico y agudo, tinnitus, trastornos intestinales, disfunción de la vejiga y enfermedades
30 desmielinizantes.

La solicitud de patente internacional publicada WO04/083189 (Merck & Co.) describe compuestos de triazol sustituidos con biarilo de fórmula (I), (II) y (III) como bloqueantes del canal de sodio:



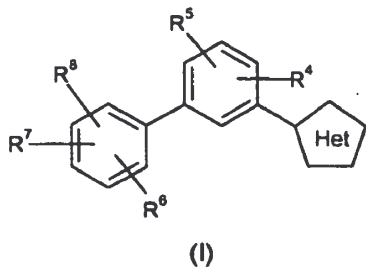
Se dice que estos compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con la actividad del canal de sodio, incluyendo, por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, epilepsia, síndrome del intestino irritable, depresión y otros.

La solicitud de patente internacional publicada WO04/092140 (Merck & Co.) describe pirazoles sustituidos con biarilo de fórmula (I), (II), (III) y (IV) como bloqueantes del canal de sodio:



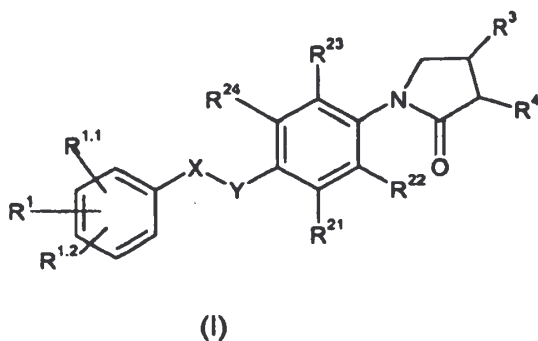
Se dice que los compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos que incluyen el dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor inflamatorio y dolor neuropático.

La solicitud de patente internacional publicada WO04/094395 (Merck & Co.) describe tiazoles, oxazoles e imidazoles sustituidos con biarilo de fórmula (I) como bloqueantes del canal de sodio:



- 5 Se dice que los compuestos son útiles en el tratamiento de estados que incluyen dolor agudo, dolor crónico; dolor visceral, dolor inflamatorio y dolor neuropático.

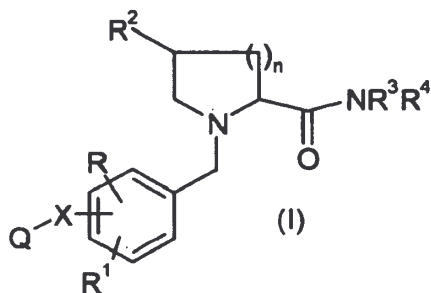
La solicitud de patente internacional WO04/026826 (F. Hoffman La Roche AG) describe derivados de 4-pirrolidinofenil bencil éter de fórmula (I):



10

Se dice que los compuestos son inhibidores de la monoamina oxidasa B, y se dice que son útiles en el tratamiento de trastornos, como la enfermedad de Alzheimer o la demencia senil.

- 15 La solicitud de patente europea EP1524265 describe derivados de prolinamida de fórmula (I)



Se dice que los compuestos son moduladores de los canales de sodio y/o calcio y/o inhibidores selectivos de MAO-B y que son útiles en el tratamiento de patologías tales como las de tipo neurológico, psiquiátrico o inflamatorio.

El objeto de la presente invención es identificar compuestos alternativos que
5 modulan los canales de sodio dependientes del voltaje.

En una realización, los compuestos serán inhibidores de los canales de sodio dependientes del uso.

En otra realización, los compuestos serán inhibidores de los canales de sodio dependientes del uso de un subtipo NaV1.3.

10 En otra realización, los compuestos serán inhibidores de los canales del sodio dependientes del uso que tienen un perfil de potencial de desarrollo adecuado en la administración oral, por ejemplo en términos de exposición (C_{max}) y/o biodisponibilidad.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos que
15 modulan los canales de sodio dependientes del voltaje y que, además, presentan inhibición de Monoamina Oxidasa B.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos que modulan los canales de sodio dependientes del voltaje y que no presentan inhibición de Monoamina Oxidasa B.

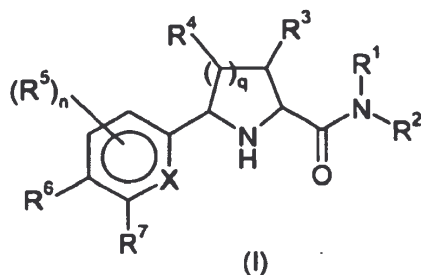
20 Salvo indicación en contrario, cualquier grupo alquilo es lineal o ramificado independientemente de si forma parte de otro grupo, por ejemplo, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi.

Como se usa aquí, un grupo haloalquilo representa un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. Un grupo haloalcoxi estará construido de forma
25 similar.

La frase anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros significa un grupo heterocíclico que contiene uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de hidrógeno y uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre; estando interconectados los átomos de carbono y los heteroátomos para formar un anillo. Por
30 ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y tetrazolilo.

Halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

La invención proporciona un compuesto de fórmula (I), una sal o solvato del
35 mismo farmacéuticamente aceptable



en donde

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; o dichos R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden
5 formar un anillo saturado de 3, 4, 5 o 6 miembros, no sustituido;

q es 1 o 2;

R^3 y R^4 son hidrógeno; o cuando q es 1, R^3 y R^4 , junto con los átomos de interconexión, pueden formar un anillo de ciclopropano; o dichos R^3 y R^1 , junto con los átomos de interconexión pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros saturado o
10 insaturado;

X es carbono o nitrógeno;

n es 0, 1 o 2, en donde, cuando está presente, cada R^5 se selecciona independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} ;

15 uno cualquiera de R^6 o R^7 es $-O-R^8$, $-OCHR^9R^8$, $-NCH_2R^8$ o $-(CH_2)_2R^8$ en donde el otro R^6 o R^7 es hidrógeno o R^5 ; y en donde R^8 es un anillo de fenilo o en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} ; y

20 R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} .

En una realización, X es carbono.

En otra realización, X es nitrógeno.

En una realización, q es 1. En otra realización, q es 2.

En una realización, n es 0 o 1. En otra realización, n es 0.

25 En una realización, R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-6} . En una realización alternativa, R^1 y R^2 son ambos H. En otra realización R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-3} . En una realización adicional R^1 y R^2 son independientemente H o metilo.

30 En una realización, R^3 y R^4 son hidrógeno. En otra realización, R^3 y R^1 , junto con los átomos de interconexión pueden formar un anillo de 5 miembros saturado o insaturado.

En una realización, n es 1 y R^5 es alcoxi C_{1-3} o ciano. En una realización alternativa, n es 1 y R^5 es metoxi o ciano.

En una realización, R^6 es $-O-R^8$ o $-OCH_2R^8$, y R^7 es hidrógeno o R^5 ; y en donde R^8 es uno cualquiera de un anillo de fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (que contiene independientemente uno o más átomos de nitrógeno, azufre u oxígeno) en donde uno cualquiera del anillo de fenilo o el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

En una realización, R^6 es $-OCH_2R^8$, y R^7 es hidrógeno o R^5 ; y en donde R^8 es uno cualquiera de un anillo de fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (que contiene independientemente uno o más átomos de nitrógeno, azufre u oxígeno) en donde uno cualquiera del anillo de fenilo o el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

En otra realización, R^6 es $-OCH R^9R^8$, $-NCH_2R^8$, $-OR^8$, o $-(CH_2)_2R^8$ y R^7 es hidrógeno o R^5 ; y en donde R^8 es uno cualquiera de un anillo de fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (que contiene independientemente uno o más átomos de nitrógeno, azufre u oxígeno) en donde uno cualquiera del anillo de fenilo o el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

En una realización, R^6 es $-OCH R^9R^8$, y R^7 es hidrógeno o R^5 ; y en donde R^8 es uno cualquiera de un anillo de fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (que contiene independientemente uno o más átomos de nitrógeno, azufre u oxígeno) en donde uno cualquiera del anillo de fenilo o el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

En una realización adicional, R^6 es $-OR^8$, y R^7 es hidrógeno o R^5 ; y en donde R^8 es uno cualquiera de un anillo de fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (que contiene independientemente uno o más átomos de nitrógeno, azufre u oxígeno) en donde uno cualquiera del anillo de fenilo o el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de

la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

En otra realización, R^6 es $-NCH_2R^8$, y R^7 es hidrógeno o R^5 ; y en donde R^8 es uno cualquiera de un anillo de fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (que contiene independientemente uno o más átomos de nitrógeno, azufre u oxígeno) en donde uno cualquiera del anillo de fenilo o el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

En una realización más, R^6 es $-(CH_2)_2R^8$, y R^7 es hidrógeno o R^5 ; y en donde R^8 es uno cualquiera de un anillo de fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (que contiene independientemente uno o más átomos de nitrógeno, azufre u oxígeno) en donde uno cualquiera del anillo de fenilo o el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

En otra realización, R^6 es $-O-R^8$ o $-OCH R^9R^8$, y R^7 es hidrógeno o R^5 ; y en donde R^8 es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

Todavía en otra realización, R^6 es $-O-R^8$ o $-OCH R^9R^8$, y R^7 es hidrógeno o R^5 ; y en donde R^8 es uno cualquiera de un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

En otra de las realizaciones preferidas, R^6 es $-O-R^8$ o $-OCH R^9R^8$, y R^7 es hidrógeno o R^5 ; y en donde R^8 es uno cualquiera de un anillo de fenilo opcionalmente sustituido en posición orto con un grupo seleccionado independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

Todavía en otra realización, R^6 es $-O-R^8$ o $-OCH R^9R^8$, y R^7 es hidrógeno o R^5 ; y en donde R^8 es uno cualquiera de un anillo de fenilo opcionalmente sustituido en posición meta con un grupo seleccionado independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

Todavía en otra realización, R^5 es $-OCH_2$ fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

Todavía en otra realización, R⁵ es -OCH₂fenilo sustituido con halógeno, trifluorometoxi o ciano.

En una realización adicional, R⁵ es -OCH₂fenilo sustituido con un átomo de flúor.

- 5 Todavía en otra realización, R⁵ es -Ofenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C₁₋₃, halógeno, ciano, haloalquilo C₁₋₃, hidroxilo, alcoxi C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃. Todavía en otra realización, R⁵ es -Ofenilo sustituido con halógeno o ciano.

- 10 En otra realización, R⁵ es fenoxi, fluorofenoxi o cianofenoxi. En una realización adicional R⁵ es 2-cianofenoxi, 4-cianofenoxi, 3-fluorofenoxi o 4-fluorofenoxi.

En otra realización, R⁵ es benciloxi, fluorobenciloxi, trifluorometilbenciloxi o cianobenciloxi. En una realización adicional R⁵ es 2-fluorobenciloxi, 3-fluorobenciloxi, 4-fluorobenciloxi, 2-cianobenciloxi, 3-cianobenciloxi, 4-cianobenciloxi o 2-trifluorometilbenciloxi.

- 15 En una realización, R⁹ es hidrógeno o metilo. En otra realización, R⁹ es hidrógeno.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) se seleccionan de la lista que consiste en:

- (2S,6R)-6-(4-([(3-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-2-piperidincarboxamida;
 20 (2R,6S)-6-(4-([(3-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-2-piperidincarboxamida;
 (5R)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-([(3-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-([(3-cianofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-([(4-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida;
 25 (5R)-5-(4-([(2-cianofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-([(4-cianofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida;
 (5R)-5-{4-[(2-[(trifluorometil)oxi]fenil)metil]oxi}fenil}-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-[(1R)-1-feniletil]oxi)fenil)-L-prolinamida;
 (5R)-5-{4-[(4-fluorofenil)oxi]fenil}-L-prolinamida;
 30 (5R)-5-{4-[(4-cianofenil)oxi]fenil}-L-prolinamida;
 (5R)-5-{4-(feniloxi)fenil}-L-prolinamida;
 (5R)-5-{4-[(3-fluorofenil)oxi]fenil}-L-prolinamida;
 (5R)-5-{4-[(2-cianofenil)oxi]fenil}-L-prolinamida;
 (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinamida;
 35 (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-D-prolinamida;
 (5R)-5-(2-fluoro-4-([(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida; y

(5R)-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinamida;

o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización los compuestos de fórmula (I) se seleccionan de la lista que consiste en:

- 5 (2S,6R)-6-(4-{[(3-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2-piperidincarboxamida;
(2R,6S)-6-(4-{[(3-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2-piperidincarboxamida;
(5R)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinamida;
(5R)-5-(4-{[(3-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
(5R)-5-(4-{[(3-cianofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
 - 10 (5R)-5-(4-{[(4-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
(5R)-5-(4-{[(2-cianofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
(5R)-5-(4-{[(4-cianofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
(5R)-5-{4-[(2-{[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)oxi]fenil}-L-prolinamida;
(5R)-5-(4-{[(1R)-1-feniletil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
 - 15 (5R)-5-{4-[(4-fluorofenil)oxi]fenil}-L-prolinamida;
(5R)-5-{4-[(4-cianofenil)oxi]fenil}-L-prolinamida;
(5R)-5-[4-(feniloxi)fenil]-L-prolinamida;
(5R)-5-{4-[(3-fluorofenil)oxi]fenil}-L-prolinamida;
(5R)-5-{4-[(2-cianofenil)oxi]fenil}-L-prolinamida;
 - 20 (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinamida;
(5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-D-prolinamida;
(5R)-5-(2-fluoro-4-{[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
(5R)-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinamida;
(5R)-5-{4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}-3-(metiloxi)fenil]-L-prolinamida;
 - 25 (5R)-5-(4-{[(2-fluorofenil)metil]amino}fenil)-L-prolinamida;
(5R)-5-(3-ciano-4-{[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
(5R)-5-[4-(2-feniletil)fenil]-L-prolinamida;
(5R)-5-(5-{[(2-fluorofenil)metil]oxi}-2-piridinil)-L-prolinamida;
(2S,3aS,6aS)-2-(4-{[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-6(1H)-ona;
 - 30 (5R)-5-(4-{[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-N-metil-L-prolinamida;
(5R)-5-(4-{[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-N,N-dimetil-L-prolinamida;
- o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en sales hidrocloreto, o sus solvatos, de los compuestos relacionados a continuación:

- 35 (2S,6R)-6-(4-{[(3-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2-piperidincarboxamida;

- (2R,6S)-6-(4-[[[(3-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-piperidincarboxamida;
 (5R)-5-[4-[(fenilmetil)oxi]fenil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-[[[(3-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-[[[(3-cianofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida;
 5 (5R)-5-(4-[[[(4-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-[[[(2-cianofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-[[[(4-cianofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-[4-[[{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil]oxi]fenil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-[[[(1R)-1-feniletil]oxi]fenil]-L-prolinamida;
 10 (5R)-5-[4-[(4-fluorofenil)oxi]fenil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-[4-[(4-cianofenil)oxi]fenil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-[4-(feniloxi)fenil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-[4-[(3-fluorofenil)oxi]fenil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-[4-[(2-cianofenil)oxi]fenil]-L-prolinamida;
 15 (5S)-5-[4-[(fenilmetil)oxi]fenil]-L-prolinamida;
 (5S)-5-[4-[(fenilmetil)oxi]fenil]-D-prolinamida;
 (5R)-5-(2-fluoro-4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-[3-[(fenilmetil)oxi]fenil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-L-prolinamida;
 20 (5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]amino]fenil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-(3-ciano-4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-[4-(2-feniletil)fenil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-(5-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]-2-piridinil]-L-prolinamida;
 (2S,3aS,6aS)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-6(1H)-ona;
 25 (5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-N-metil-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-N,N-dimetil-L-prolinamida.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en sales hidrocioruro, o sus solvatos, de los compuestos relacionados a continuación:

- 30 (5R)-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]amino]fenil]-L-prolinamida.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de la lista que consiste en:

- (2S,6R)-6-(4-[[[(3-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-piperidincarboxamida;
 35 (2R,6S)-6-(4-[[[(3-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-piperidincarboxamida;
 (5R)-5-(4-[[[(1R)-1-feniletil]oxi]fenil]-L-prolinamida;

(5R)-5-{4-[(4-fluorofenil)oxi]fenil}-L-prolinamida;
 (5R)-5-{4-[(4-cianofenil)oxi]fenil}-L-prolinamida;
 (5R)-5-{4-(feniloxi)fenil}-L-prolinamida;
 (5R)-5-{4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}-3-(metiloxi)fenil}-L-prolinamida;
 5 (5R)-5-(4-{[(2-fluorofenil)metil]amino}fenil)-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-{[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-N-metil-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-{[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-N,N-dimetil-L-prolinamida;
 o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de la lista que
 10 consiste en:

(5R)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-{[(3-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-{[(3-cianofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-{[(4-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
 15 (5R)-5-(4-{[(2-cianofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-{[(4-cianofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
 (5R)-5-{4-[(2-{[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)oxi]fenil}-L-prolinamida;
 (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-D-prolinamida;
 (5R)-5-(3-ciano-4-{[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
 20 o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Para evitar dudas, salvo indicación en contrario, el término "sustituido" significa
 sustituido con uno o más grupos definidos. En el caso en que los grupos se pueden
 seleccionar de diversos grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser
 iguales o diferentes.

25 Para evitar dudas, el término "independientemente" significa que cuando se
 selecciona más de un sustituyente entre varios sustituyentes posibles, los
 sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Las sales farmacéutica o veterinariamente aceptables de los compuestos de
 fórmula (I) que contienen un centro básico son, por ejemplo, sales de adición de
 30 ácidos no tóxicas formadas con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico,
 bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y fosfórico, con ácido carboxílicos o con ácidos
 organosulfónicos. Los ejemplos incluyen las sales de HCl, HBr, HI, sulfato o bisulfato,
 nitrato, fosfato o bifosfato, acetato, benzoato, succinato, sacarato, fumarato, maleato,
 lactato, citrato, tartrato, gluconato, camsilato, metansulfonato, etansulfonato,
 35 bencensulfonato, p-toluensulfonato y pamoato. Para obtener informes acerca de las
 sales farmacéuticas adecuadas, véase Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977; P.

L. Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; y Bighley et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, Nueva York, 1996, volumen 13, pp. 453-497.

Los expertos en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos
5 compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o en los cuales precipitan o cristalizan. Estos complejos se denominan "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se denomina "hidrato". Los solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto de la invención se encuentran dentro del alcance de la invención.

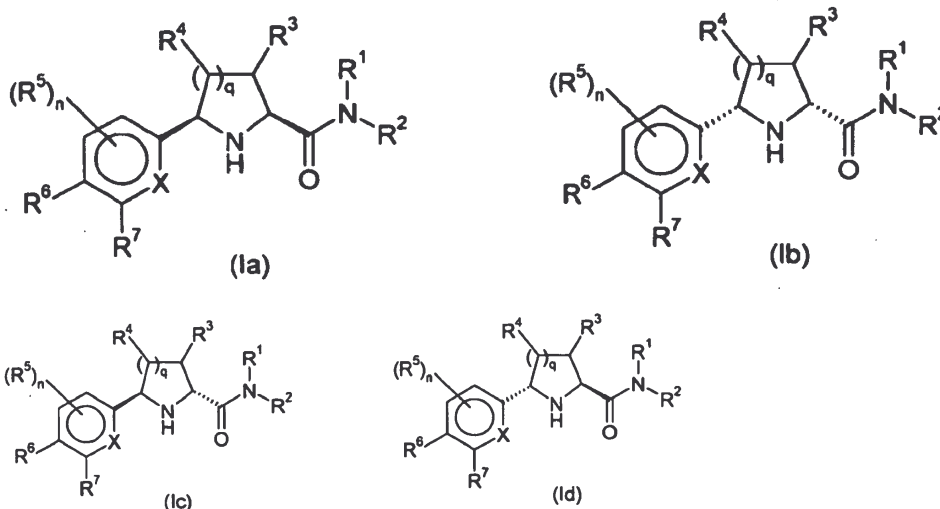
10 Aquí en lo sucesivo, los compuestos y sus sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables definidos en cualquier aspecto de la invención (excepto los compuestos intermedios en los procesos químicos) se denominan "compuestos de la invención".

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención
15 incluyen sus hidratos.

También están incluidos dentro del alcance del compuesto y varias sales de la invención sus polimorfos.

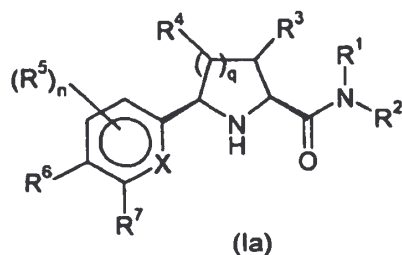
Los compuestos de la invención pueden tener al menos dos o más centros
20 quirales y, por tanto, existen en diversas formas estereoisómeras. Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros y sus mezclas.

El experto en la materia apreciará que pueden existir al menos cuatro diastereoisómeros posibles para los compuestos de fórmula (I), es decir, compuestos de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) y (Id). Éstos se muestran a continuación:



25

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula
(Ia)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X , n y q son como se han definido anteriormente, o sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables.

Los diastereoisómeros de los compuestos de la invención se pueden obtener de acuerdo con métodos conocidos en la literatura científica, por ejemplo por HPLC preparativa o por purificaciones cromatográficas. Los compuestos racémicos pueden separarse utilizando una HPLC preparativa y una columna con una fase estacionaria quiral, o bien pueden resolverse para producir los enantiómeros individuales empleando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Además, los compuestos intermedios quirales pueden resolverse y utilizarse para preparar compuestos quirales de la invención.

Los compuestos de la invención pueden existir en una o más formas tautómeras. Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los tautómeros y sus mezclas.

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de la invención, por ejemplo, aquéllas en las que se incorpora un isótopo radiactivo tal como ^3H o ^{14}C , son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además la sustitución con isótopos tales como el deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas que surgen de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o unos requerimientos de dosificación reducidos y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención pueden prepararse, en general, mediante procedimientos convencionales, tales como los métodos ilustrativos, o mediante las preparaciones descritas en los

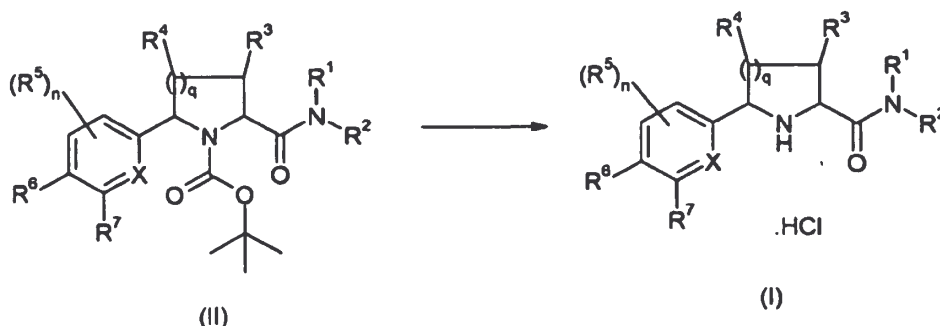
ejemplos a continuación, utilizando las variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

Los compuestos de la invención se pueden preparar de diversas maneras. En los siguientes esquemas de reacción y aquí en lo sucesivo, salvo indicación en contrario, R^1 a R^9 , X, n y q son como se han definido en el primer aspecto. Estos procedimientos forman aspectos adicionales de la invención.

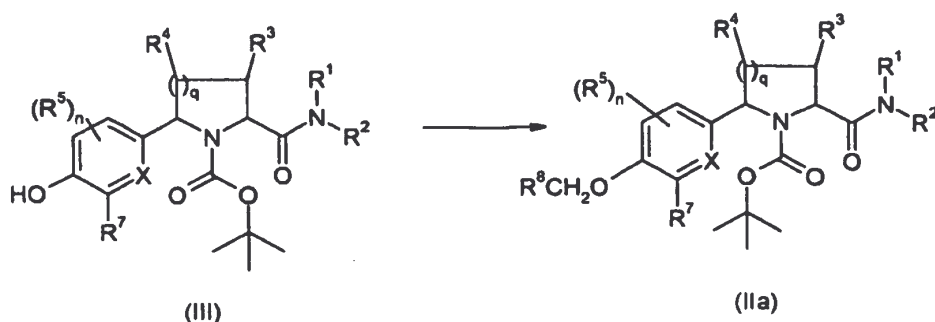
En toda la memoria descriptiva, las fórmulas generales se designan por números romanos (I), (II), (III), (IV), etc. Los subconjuntos de estas fórmulas generales se definen como (Ia), (Ib), (Ic), etc (IVa), (IVb), (IVc), etc.

Las sales hidroccloruro de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 1 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (II) con un exceso (p.ej. 2,5 eq) de cloruro de acetilo y metanol. Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar (II) en un disolvente aprótico adecuado (tal como EtOAc) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 1



Los compuestos de fórmula (IIa), es decir, compuestos de fórmula (II) donde R^6 es $-OCH_2R^8$, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 2 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (III) con un exceso (p.ej. 1.5eq) de R^8CH_2Y (donde Y es un grupo saliente adecuado - por ejemplo, véase J. March, Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms, and structure, John Wiley & Sons (1992), 4ª Ed., pág. 352). Las condiciones típicas de reacción comprenden la reacción en un disolvente adecuado (tal como acetonitrilo o DMF) a una temperatura en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. Se apreciará que los compuestos de fórmula (IIa) donde R^7 es $-OCH_2R^8$, se pueden preparar por métodos análogos partiendo del compuesto hidroxí correspondiente a los compuestos de fórmula (III). Los compuestos de fórmula R^8CH_2Y están disponibles en el mercado, o bien se pueden sintetizar por metodologías ampliamente conocidas en la literatura científica.

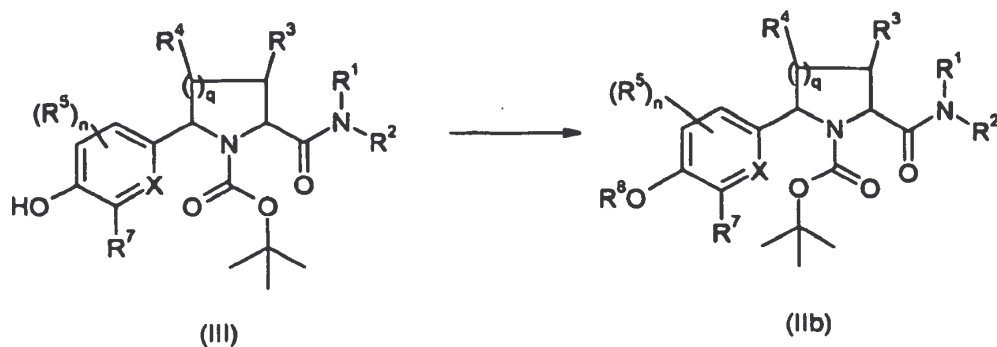
Esquema de Reacción 2

Los compuestos de fórmula (IIb), es decir, compuestos de fórmula (II) donde R^6 es $-OR^8$, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 3 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (III) con $R^8-B(OH)_2$. Las condiciones típicas de reacción comprenden tratamiento con un catalizador adecuado (tal como acetato de cobre (II) y una base adecuada (tal como TEA, piridina) en un hidrocarburo halogenado como disolvente (tal como DCM) a una temperatura en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. Los compuestos de fórmula $R^8-B(OH)_2$ están disponibles en el mercado, o bien se pueden sintetizar por métodos conocidos en la literatura científica.

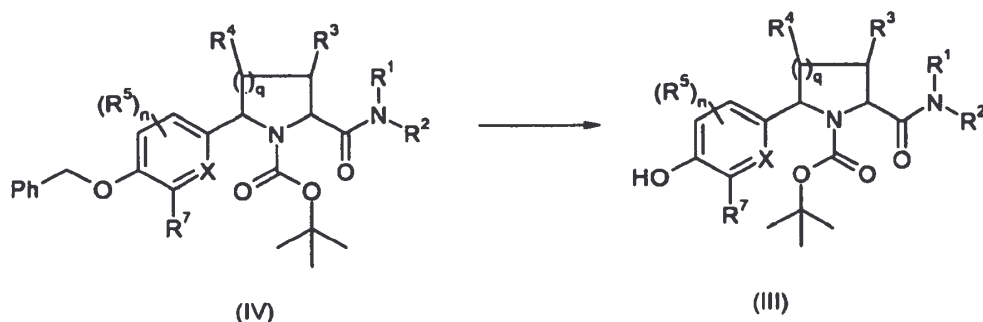
Alternativamente, los compuestos de fórmula (IIb) donde R^8 contiene uno o más sustituyentes atractores de electrones, se pueden obtener de acuerdo con el Esquema de Reacción 3 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (III) con R^8-F en presencia de una base adecuada (tal como K_2CO_3) en un disolvente apropiado (tal como DMF) calentando mediante irradiación de microondas.

Los compuestos de fórmula R^8-F están disponibles en el mercado, o bien se pueden sintetizar por métodos conocidos en la literatura científica.

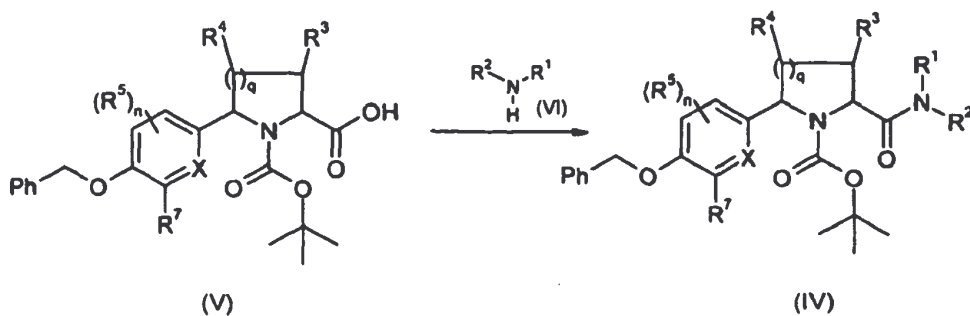
Se apreciará que los compuestos de fórmula (II) donde R^7 es $-OR^8$, se pueden preparar por métodos análogos partiendo del compuesto hidroxí correspondiente a los compuestos de fórmula (III).

Esquema de Reacción 3

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 4 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (IV) con paladio sobre carbono en atmósfera de hidrógeno (tal como 1 atm) en un disolvente alcohólico adecuado (tal como methanol) a temperatura ambiente.

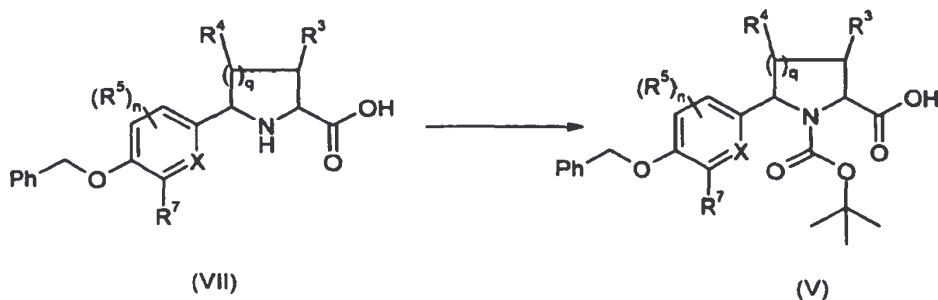
Esquema de Reacción 4

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden obtener de acuerdo con el Esquema de Reacción 5 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (V) con una amina de fórmula (VI) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (tal como HATU o TBTU), una base adecuada (tal como TEA o DIPEA) en un disolvente aprótico (tal como DMF) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 5

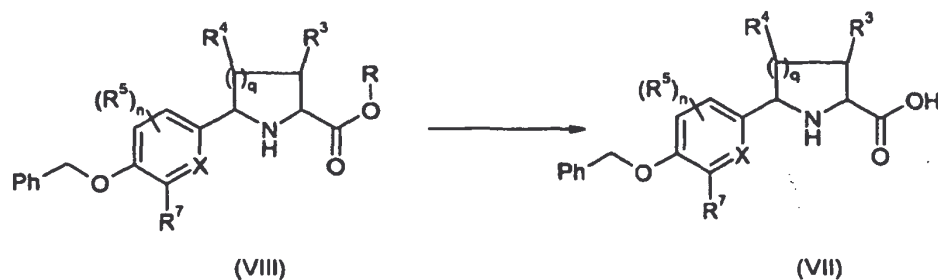
Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 6. Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar compuestos de fórmula (VII) con un reactivo adecuado para introducir un grupo protector BOC en una amina (tal como dicarbonato de di-terc-butilo) en un disolvente aprótico (tal como THF) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 6



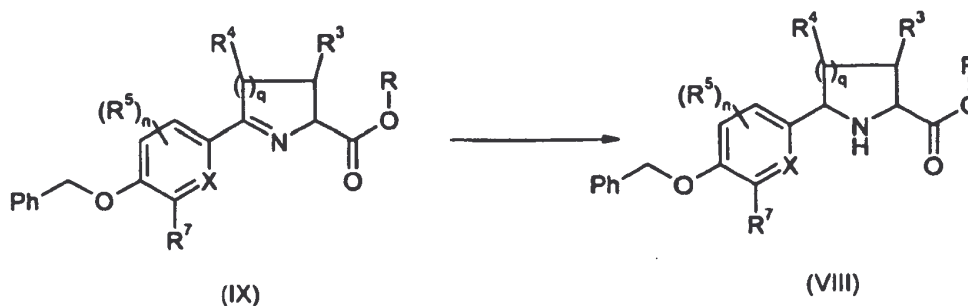
Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 7 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (VIII), en donde R es un grupo alquilo inferior, con una base adecuada (tal como LiOH) en una mezcla de THF/agua (tal como 1:1) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 7



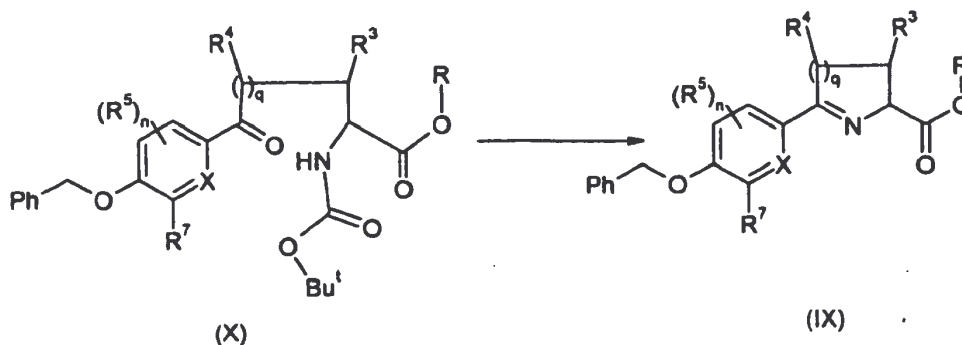
Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 8 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (IX) con PtO₂ en atmósfera de hidrógeno a presión elevada (tal como 2 atm) en un disolvente alcohólico adecuado (tal como methanol) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 8



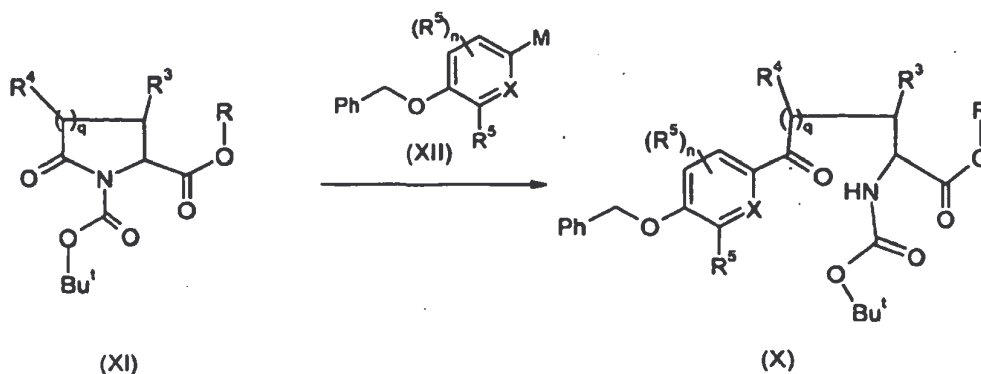
Los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 9 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (X) con ácido trifluoroacético en un hidrocarburo halogenado como disolvente (tal como DCM) a baja temperatura (tal como 0°C).

Esquema de Reacción 9



Los compuestos de fórmula (X) se pueden obtener de acuerdo con el Esquema de Reacción 10. Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar compuestos de fórmula (XI) con un compuesto organometálico adecuado de fórmula (XII) donde M es por ejemplo MgZ (donde Z es Cl, Br o I) o litio en un disolvente adecuado (tal como éter dietílico o THF) a baja temperatura (tal como -78°C).

Esquema de Reacción 10



Los compuestos de fórmula general (XIIa) donde **M** es MgZ (donde Z es Cl, Br o I) se pueden generar de acuerdo con el Esquema de Reacción 11 por métodos conocidos en la literatura científica haciendo reaccionar el compuesto apropiado de fórmula general (XIII) con magnesio elemental en éter. Las condiciones típicas de
 5 reacción comprenden reacción a baja temperatura (en el intervalo de -78°C a 0°C) en un disolvente adecuado (tal como éter o THF).

Esquema de Reacción 11

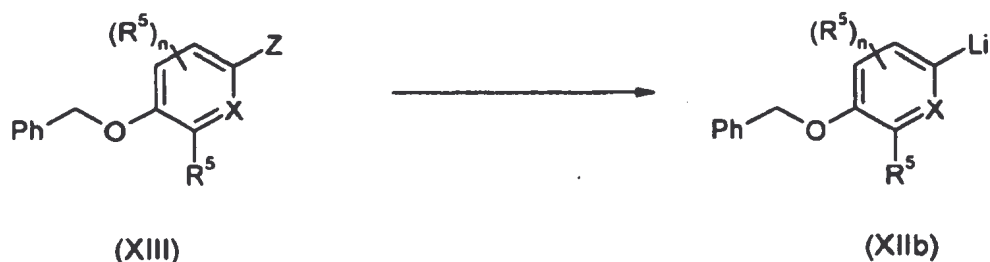


Los compuestos de fórmula general (XIII) están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar siguiendo los procedimientos descritos en el Esquema de Reacción 12 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XIV) con bromuro de bencilo en presencia de una base adecuada (tal como carbonato de potasio) en un disolvente adecuado (tal como acetonitrilo o DMF) a una temperatura en el intervalo de la
 15 temperatura ambiente a reflujo.

Esquema de Reacción 12

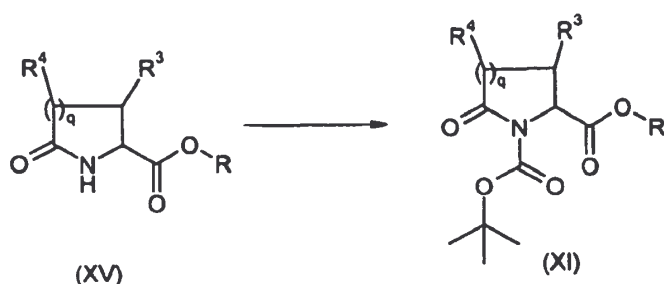


Los compuestos de fórmula (XIIb), es decir, compuestos de fórmula general (XII) en donde M es litio se pueden generar de acuerdo con el Esquema de Reacción 13 a través de metodologías sobradamente conocidas en la literatura científica haciendo reaccionar el compuesto apropiado de fórmula general (XIII) con n-butil-litio. Las condiciones típicas de reacción comprenden reacción a baja temperatura (en el intervalo de -78°C a 0°C) en un disolvente adecuado (tal como éter o THF).

Esquema de Reacción 13

Se apreciará que las reacciones indicadas en los Esquemas de Reacción 2 a 13 son aplicables a la preparación de compuestos de fórmula (I) donde R^7 es $-O-R^8$ o $-OCH_2R^8$, lo que resulte apropiado.

Los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 14 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XV) con un reactivo adecuado para introducir un grupo BOC en una amina (es decir, dicarbonato de di-terc-butilo) en presencia de una base adecuada (tal como 4-DMAP) en un disolvente aprótico (tal como DCM) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 14

Los compuestos de fórmula general (XV) donde q es 1 y R^3 y R^4 son hidrógeno están disponibles en el mercado.

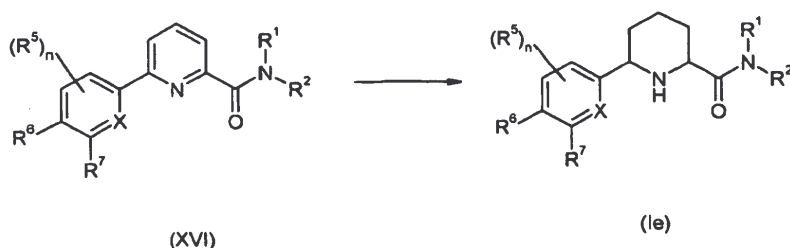
Los compuestos de fórmula (XV) donde q es 2 y R^3 y R^4 son hidrógeno se pueden preparar usando procedimientos similares a los descritos en S. Huang, J. Nelson, D. Weller, *Synthetic Communications*, Vol 19, No 20, 3485-96 (1989).

Los compuestos de fórmula (XV) donde q es 1 y R^3 y R^4 junto con los átomos de interconexión forman un anillo de ciclopropano, se pueden preparar usando procedimientos similares a los descritos en I. Sagnard, N. Sasaki, A. Chiaroni, C. Riche, P. Potier, *Tetrahedron Letters*, 36, 3149-3152 (1995).

Los compuestos de fórmula (Ie), es decir, compuestos de fórmula general (I) donde q es 2 y R^3 y R^4 son hidrógeno, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 15, haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XVI) con PtO_2

en atmósfera de hidrógeno a presión elevada (tal como 4 atmósferas) en ácido acético como disolvente a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 15

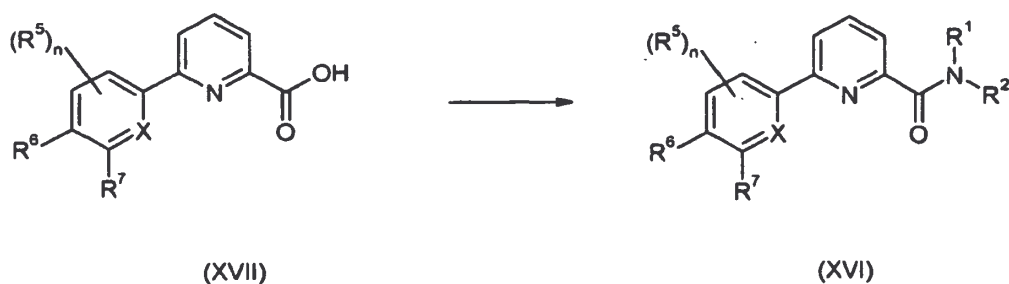


5

Los compuestos de fórmula (XVI) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 16 a partir de compuestos de fórmula (XVII) donde R es un grupo alquilo inferior. Las condiciones típicas de la reacción son análogas a las descritas para el Esquema de Reacción 5. Alternativamente, cuando R¹ y R² son ambos hidrógeno, las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar compuestos de fórmula (XVII) con amoníaco en metanol a una temperatura en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente.

10

Esquema de Reacción 16

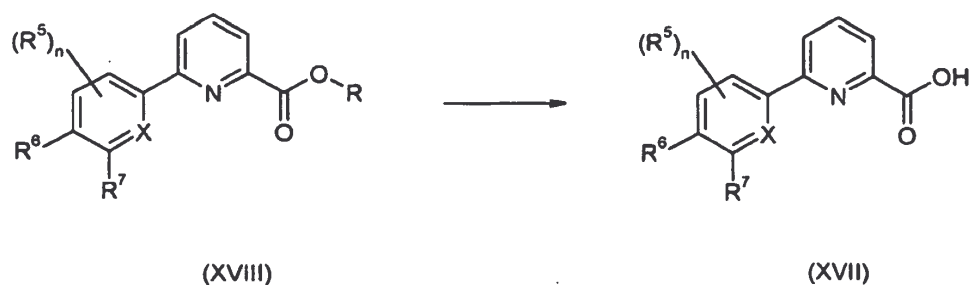


15

Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 17 a partir de compuestos de fórmula (XVIII), donde R es alquilo inferior. Las condiciones típicas son las que se han descrito para el Esquema de Reacción 7.

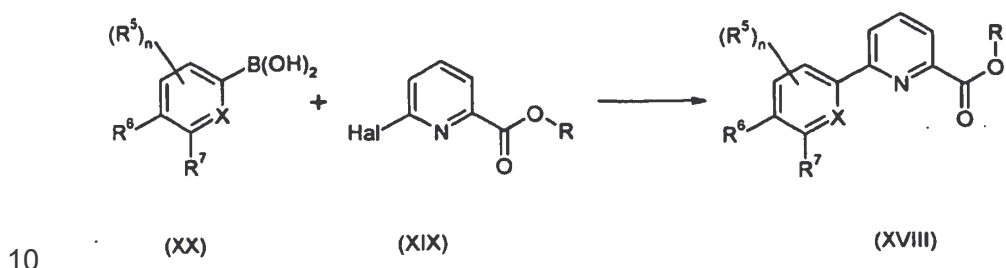
20

Esquema de Reacción 17



Los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 18 a partir de compuestos de fórmula (XIX) y (XX). Un procedimiento típico comprende hacer reaccionar compuestos de fórmula general (XIX) donde Hal es Cl, Br o I con compuestos de fórmula (XX) en presencia de un catalizador de paladio adecuado (tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$). Para conocer ejemplos de protocolos de acoplamiento catalizados con paladio véase Ei-ichi Negishi, Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 2002.

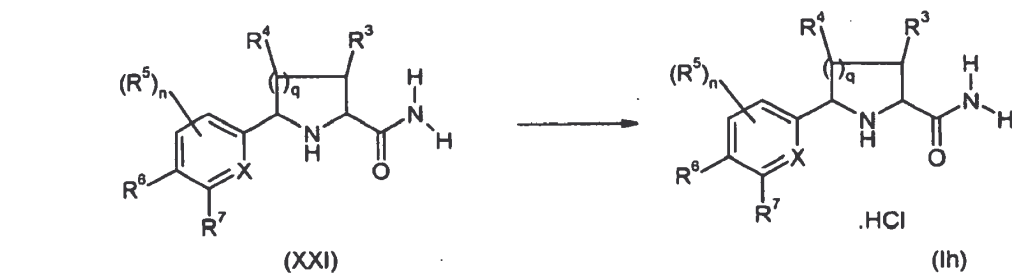
Esquema de Reacción 18



Los compuestos de fórmula general (XX) están disponibles en el mercado o se pueden preparar por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

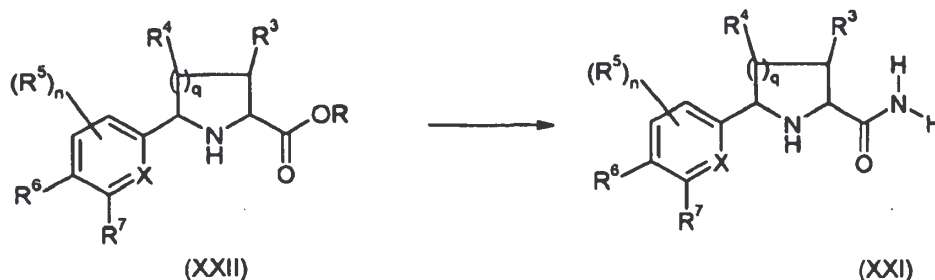
Alternativamente, las sales hidroccloruro de los compuestos de fórmula (Ih), es decir, los compuestos de fórmula (I) en donde R^1 y R^2 son hidrógeno y R^6 o R^7 es -
 15 OCH_2R^8 , se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 19 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XXI) con una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico a baja temperatura (tal como 0°C).

Esquema de Reacción 19

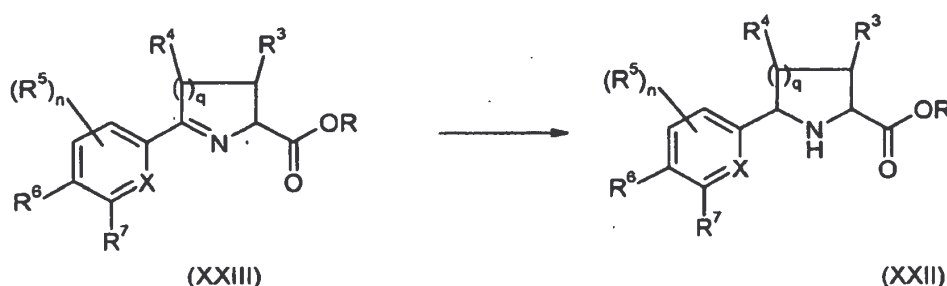


Los compuestos de fórmula (XXI) se pueden obtener de acuerdo con el Esquema de Reacción 20 por tratamiento de los compuestos de fórmula (XXII), en donde R es un grupo alquilo inferior, con una solución de NH_3 (por ejemplo una solución concentrada, tal como una solución 7N o 11,2 M) en un disolvente apropiado (tal como metanol) y a la temperatura apropiada (por ejemplo temperatura ambiente).

25

Esquema de Reacción 20

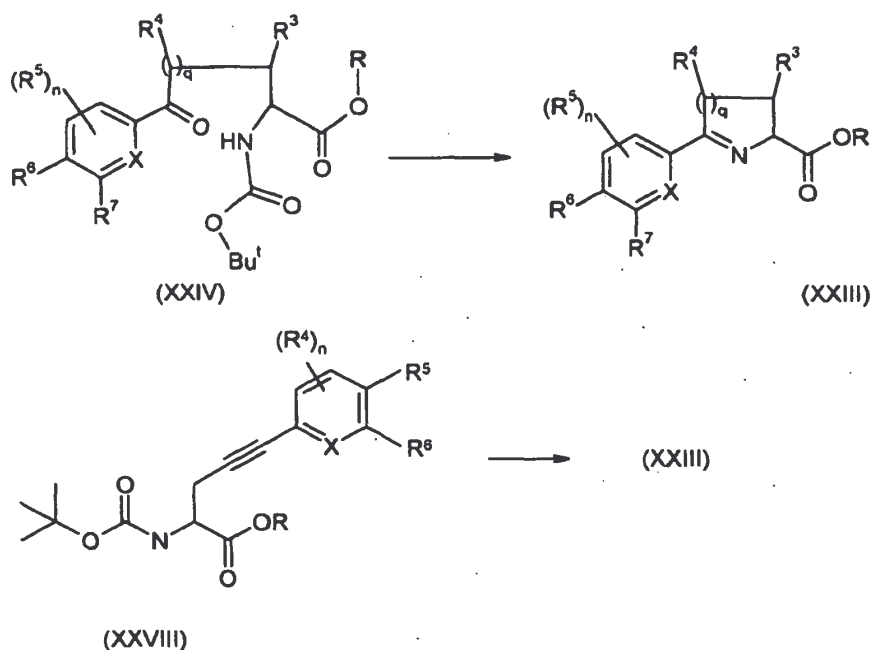
- Los compuestos de fórmula (XXII) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 21 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XXIII) con Pt/C en atmósfera de hidrógeno a presión elevada (tal como 2 atm) en un disolvente adecuado (tal como AcOEt) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 21

- Los compuestos de fórmula (XXIII) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 22 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XXIV) con ácido trifluoroacético en un hidrocarburo halogenado como disolvente (tal como DCM) a una temperatura en el intervalo de 0°C a temperatura ambiente.

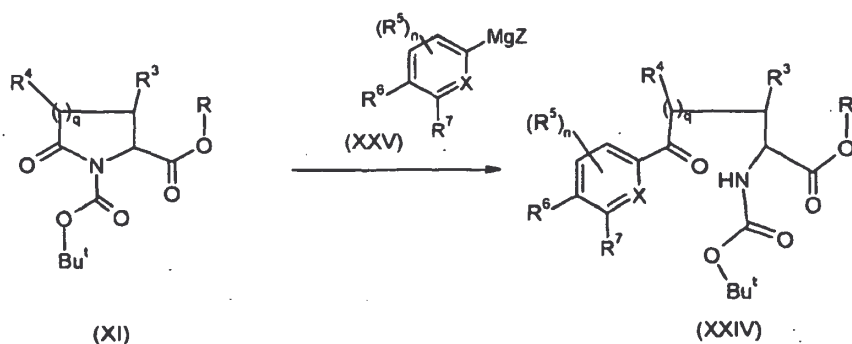
- Alternativamente, los compuestos de fórmula (XXIII) con $q=1$ y $R^3=R^4=H$ se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XLIV) usando un catalizador metálico tal como triflato de plata(I) en disolventes apróticos polares (tales como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano o acetonitrilo) a temperaturas en el intervalo de 0° a reflujo. Los compuestos de fórmula (XLIV) se preparan fácilmente por procedimientos análogos a los descritos en la literatura científica (van Esseveldt et al, Journal of Organic Chemistry 2005, 70, 1791-1795 y referencias citadas en la misma).

Esquema de Reacción 22



Los compuestos de fórmula (XXIV) se pueden obtener de acuerdo con el Esquema de Reacción 23. Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar compuestos de fórmula (XI) con un compuesto organometálico adecuado de fórmula (XXV) donde Z es Cl, Br o I en un disolvente adecuado (tal como éter dietílico o THF) a baja temperatura (tal como -60°C).

Esquema de Reacción 23



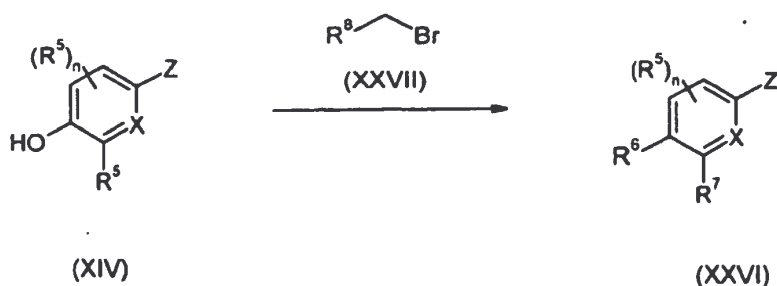
Los compuestos de fórmula general (XXV) se pueden generar de acuerdo con el Esquema de Reacción 24 haciendo reaccionar el compuesto apropiado de fórmula general (XXVI) con magnesio elemental en THF. Las condiciones típicas de reacción comprenden la reacción a una temperatura en el intervalo de la temperatura ambiente a 65°C , en un disolvente adecuado (tal como éter o THF).

Esquema de Reacción 24

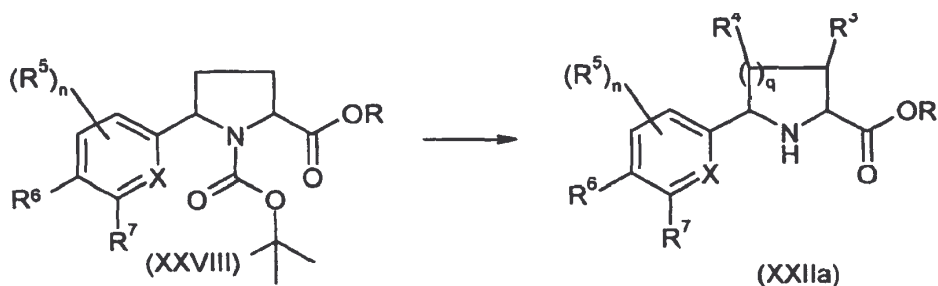
Los compuestos de fórmula general (XXVI), están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar siguiendo los procedimientos descritos en el Esquema de Reacción 25 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XIV) como se definió más arriba con el bromuro de bencilo apropiado (XXVII) en presencia de una base adecuada (tal como carbonato de potasio) en un disolvente adecuado (tal como acetona) a una temperatura en el intervalo de la temperatura ambiente a reflujo.

Se apreciará que los compuestos de fórmula (XXVI) donde R^7 es $-\text{CH}_2\text{OR}^8$, se pueden preparar por métodos análogos partiendo del compuesto hidroxil correspondiente a un compuesto de fórmula (XIV).

Los compuestos de fórmula general (XIV) o (XXVII) están disponibles en el mercado o se pueden preparar por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

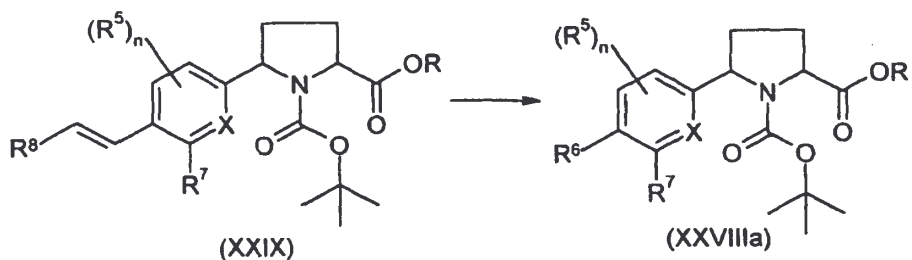
Esquema de Reacción 25

Los compuestos de fórmula general (XXIIa), es decir, un compuesto de fórmula (XII) en donde $q=1$ y R^3 , R^4 son hidrógeno, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 26 tratando compuestos de fórmula general (XXVIII) con un exceso (p.ej. 2.5 eq) de cloruro de acetilo y metanol. Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar (XXVIII) en un disolvente aprótico adecuado (tal como acetato de etilo) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 26

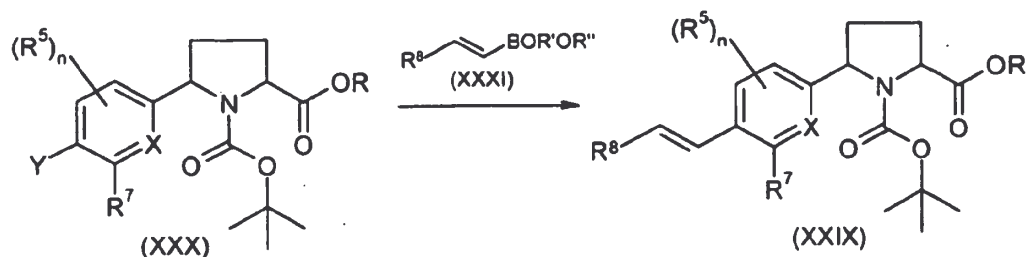
Los compuestos de fórmula general (XXVIIIa), es decir, un compuesto de fórmula (XXVIII) en donde R^6 es $-(CH_2)_2R^8$, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 27 haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (XXIX) con paladio sobre carbón vegetal en atmósfera de hidrógeno (1 atm) en un disolvente alcohólico adecuado (tal como metanol). Se apreciará que los compuestos de fórmula (XXVIIIa) donde R^7 es $-(CH_2)_2R^8$ se pueden preparar por métodos análogos a partir del compuesto $-CH=CH-R^8$ respectivo que corresponde al compuesto (XXIX).

10

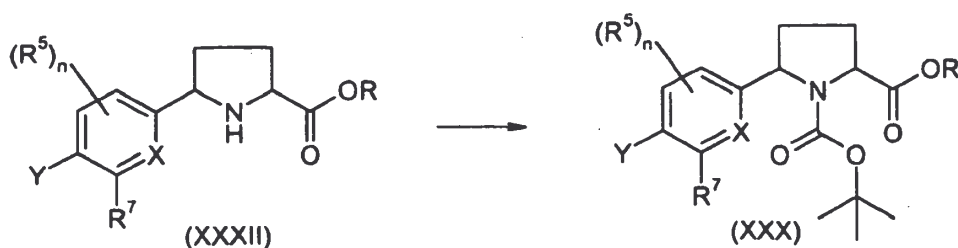
Esquema de Reacción 27

Los compuestos de fórmula general (XXIX) se pueden generar de acuerdo con el Esquema de Reacción 28 haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (XXX), donde Y es un halógeno (tal como Br), con derivados de ácido borónico de fórmula general (XXXI), donde R' y R'' son un grupo alquilo C_1-C_3 o donde $BOR'OR''$ es un heterociclo saturado de cinco o seis miembros (tal como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano), en presencia de un catalizador metálico (tal como $Pd(PPh_3)_4$) en un disolvente adecuado (tal como dioxano) a temperaturas elevadas (tales como $80^\circ C$). Los compuestos de fórmula general (XXXI) están disponibles en el mercado o se sintetizan a través de metodologías sobradamente conocidas en la literatura científica.

25

Esquema de Reacción 28

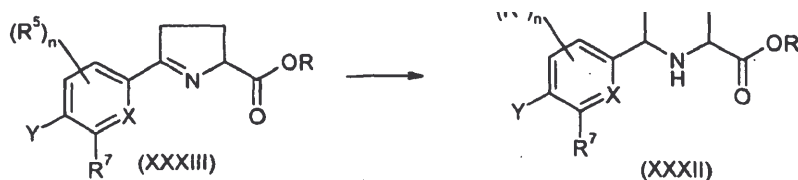
- Los compuestos de fórmula general (XXX) se pueden generar de acuerdo con el Esquema de Reacción 29. Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer
- 5 reaccionar compuestos de fórmula general (XXXII) con un reactivo adecuado para introducir un grupo protector BOC en una amina (tal como dicarbonato de di-terc-butilo) en un disolvente aprótico (tal como THF o DCM) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 29

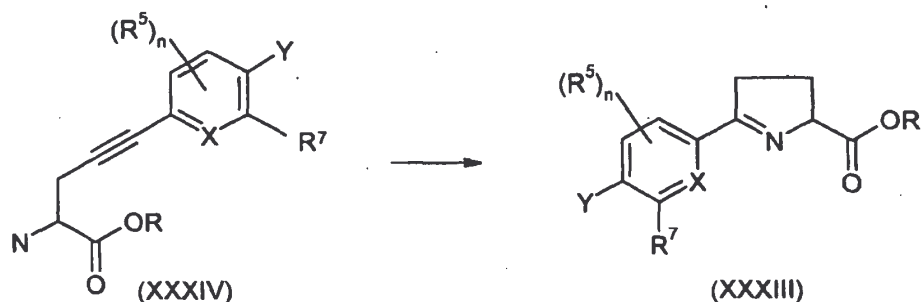
10

Los compuestos de fórmula general (XXXII) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 30 haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (XXXIII) con platino sobre carbono en atmósfera de hidrógeno (1atm) en un disolvente adecuado (tal como acetato de etilo) a temperatura ambiente.

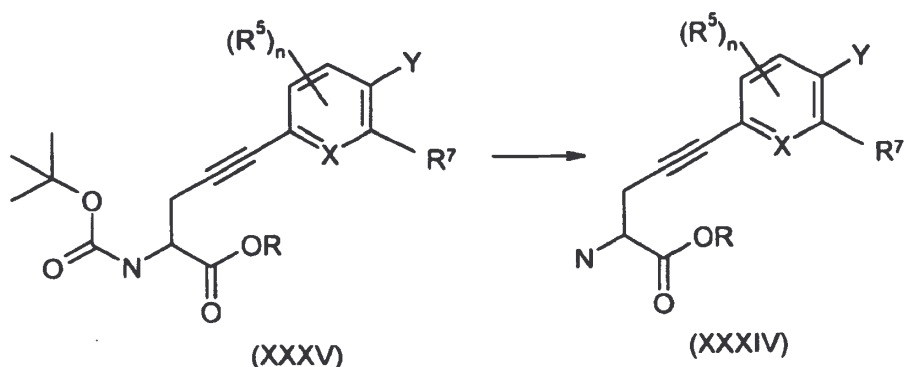
15

Esquema de Reacción 30

- Los compuestos de fórmula general (XXXIII) se pueden generar de acuerdo con el Esquema de Reacción 31 haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (XXXIV) en presencia de un catalizador metálico (tal como triflato de plata(I)) en un disolvente adecuado (tal como DMF o acetonitrilo) a temperaturas en el intervalo de
- 20 temperatura ambiente a temperatura de reflujo.

Esquema de Reacción 31

Los compuestos de fórmula general (XXXIV) se pueden generar de acuerdo con el Esquema de Reacción 32 haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (XXXV) en condiciones sobradamente conocidas en la literatura científica para separar el grupo protector BOC (tal como ácido trifluoroacético) en un disolvente adecuado (tal como diclorometano) a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 32

10

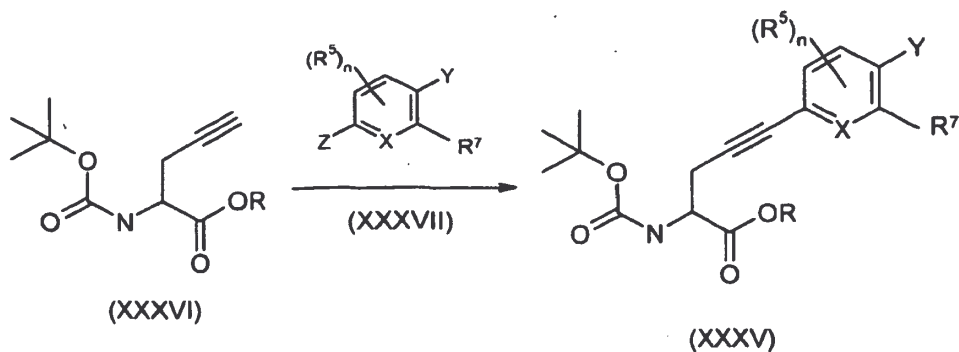
Los compuestos de fórmula general (XXXV) se pueden generar de acuerdo con el Esquema de Reacción 33 haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (XXXVI) con compuestos de fórmula general (XXXVII), donde Z e Y representan combinaciones adecuadas de halógenos (tales como I y Br respectivamente), en presencia de un catalizador de paladio (tal como $PdCl_2(PPh_3)_2$), yoduro de cobre(I), y una amina adecuada (tal como dietilamina) en un disolvente aprótico polar (tal como éter dietílico) a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula general (XXXVI) están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar por metodologías análogas sobradamente conocidas en la literatura científica usando materiales de partida obtenibles en el mercado (véase B. van Esseveldt, Journal of Organic Chemistry 2005, 70, 1791-1795 y las referencias citadas en la misma). Los compuestos de fórmula

15

20

general (XXXVII) están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar por metodologías análogas sobradamente conocidas en la literatura científica.

Esquema de Reacción 33

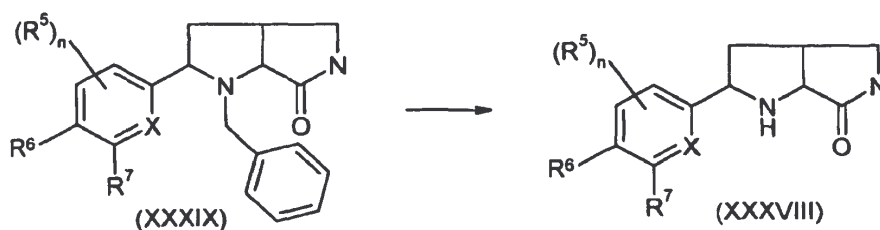


5

Los compuestos de fórmula general (XXXVIII) se pueden generar de acuerdo con el Esquema de Reacción 34 haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (XXXIX) en atmósfera de hidrógeno (1atm) en presencia de paladio sobre carbono en un disolvente alcohólico (tal como metanol) a temperatura ambiente.

10

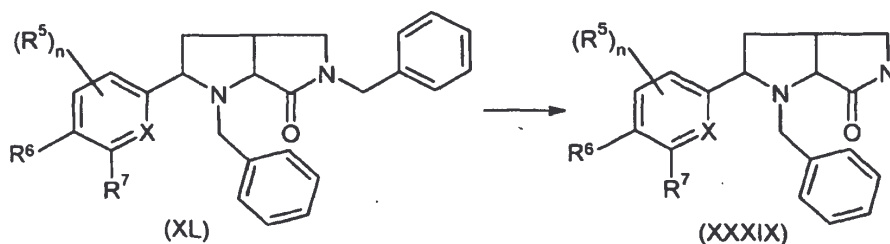
Esquema de Reacción 34



15

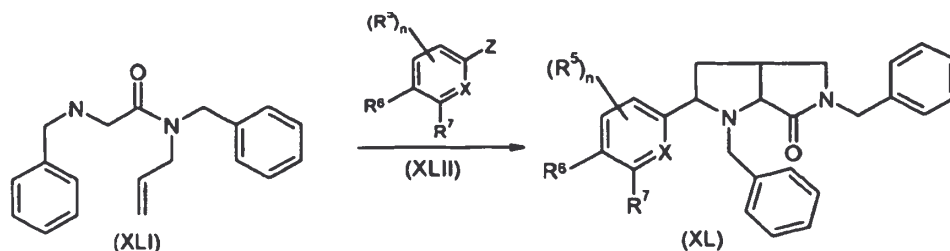
Los compuestos de fórmula general (XXXIX) se pueden generar de acuerdo con el Esquema de Reacción 35 haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (XL) en presencia de oxígeno, dimetilsulfoxido y una base adecuada (tal como terc-butóxido de potasio) en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 35



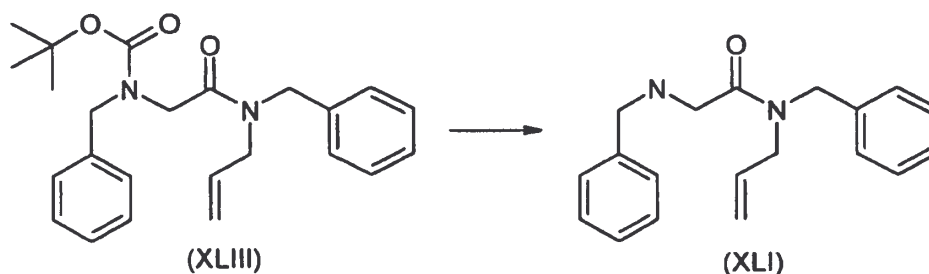
Los compuestos de fórmula general (XL) se pueden generar de acuerdo con el Esquema de Reacción 36 haciendo reaccionar un compuesto (XLI) con compuestos de fórmula general (XLII), en donde Z es CHO, en presencia de una base adecuada (tal como DIPEA) en un disolvente adecuado (tal como tolueno) a temperaturas elevadas (como 120°C). Los compuestos de fórmula general (XLII) donde Z es CHO se pueden generar a través de un procedimiento análogo al descrito aquí más arriba (Esquema 25) usando el material de partida apropiado.

10 Esquema de Reacción 36



Un compuesto (XLI) se puede generar de acuerdo con el Esquema de Reacción 37 tratando un compuesto (XLIII), en condiciones sobradamente conocidas en la literatura científica para separar un grupo protector BOC (tal como ácido trifluoroacético en diclorometano) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 37

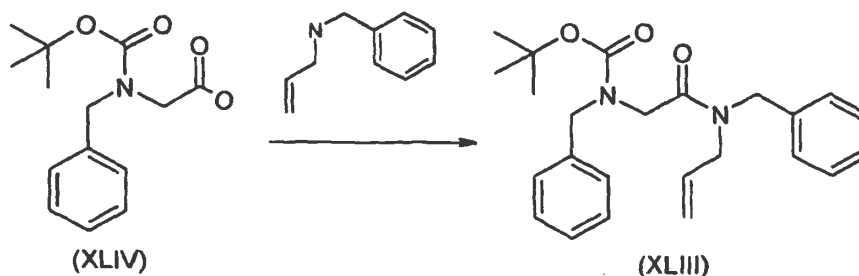


Un compuesto (XLIII) se puede generar de acuerdo con el Esquema de Reacción 38 haciendo reaccionar un compuesto (XLIV), fácilmente obtenible a través de procedimientos conocidos en la literatura científica (p.ej., véase D.J. Aitken, J.

Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1997, 1681), y N-(fenilmetil)-2-propen-1-amina (obtenible en el mercado o preparada a través de procedimientos sobradamente conocidos en la literatura científica) usando un agente de acoplamiento apropiado (tal como HATU o TBTU) y una base adecuada (tal como DIPEA) en un disolvente aprótico (tal como

5 DMF) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 38



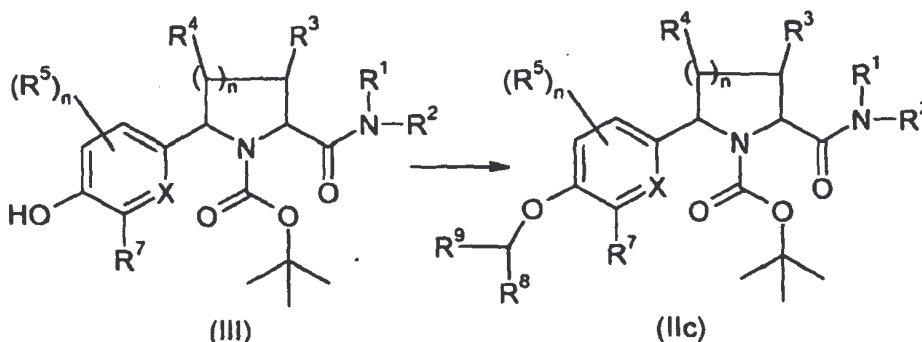
Alternativamente, los compuestos de fórmula (IIc), es decir, compuestos de

10 fórmula (II) en donde R^6 es $-OCHR^8R^9$, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 39 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (III) con un compuesto de fórmula $HOCHR^8R^9$ en condiciones de Mitsunobu (Hughes, D.L. The Mitsunobu Reaction, Org. React. 1992, 42, 335-656). Las condiciones típicas de

15 reacción comprenden la reacción en presencia de PPh_3 y DIAD en un disolvente adecuado (tal como THF) a baja temperatura. Se apreciará que los compuestos de fórmula (IIc) donde R^7 es $-OCHR^8R^9$, se pueden preparar por métodos análogos partiendo del compuesto hidroxil correspondiente a los compuestos de fórmula (III). Los compuestos de fórmula $HOCHR^8R^9$ están disponibles en el mercado, o bien se pueden sintetizar por metodologías sobradamente conocidas en la literatura científica.

20

Esquema de Reacción 39



Como se analizó anteriormente en la presente, se cree que los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por la modulación de los canales de sodio con apertura por voltaje.

Por tanto, según otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso como un medicamento, preferiblemente un medicamento para seres humanos.

Según otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por la modulación de los canales de sodio con apertura por voltaje.

Sin querer limitarse por la teoría, las enfermedades o trastornos que pueden mediarse por la modulación de los canales de sodio con apertura por voltaje se seleccionan de la lista que consiste en [los números entre paréntesis después de las enfermedades listadas a continuación se refieren al código de clasificación en Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición, publicado por la American Psychiatric Association (DSM-IV) y/o International Classification of Diseases, 10ª edición (ICD-10)]:

i) Depresión y trastornos del estado emocional, que incluyen episodio depresivo principal, episodio maníaco, episodio mixto y episodio hipomaníaco; trastornos depresivos que incluyen el trastorno depresivo principal, trastorno distímico (300.4), trastorno depresivo no especificado de otra manera (311); trastornos bipolares que incluyen trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (episodios depresivos recurrentes principales con episodios hipomaníacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) y trastorno bipolar no especificado de otra manera (296.80); otros trastornos del estado emocional, que incluyen trastornos del estado emocional debidos a un trastorno médico generalizado (293.83) que comprende los subtipos con manifestaciones depresivas, con episodios de tipo depresivo principal, con manifestaciones maníacas y con manifestaciones mixtas), trastorno del estado emocional inducido por sustancias (incluyendo los subtipos con manifestaciones depresivas, con manifestaciones maníacas y con manifestaciones mixtas) y trastorno del estado emocional no especificado de otra manera (296.90):

ii) Esquizofrenia, que incluye los subtipos de tipo paranoide (295.30), de tipo desorganizado (295.10), de tipo catatónico (295.20), de tipo indiferenciado (295.90) y de tipo residual (295.60); trastorno esquizofreniforme (295.40); trastorno esquizoafectivo (295.70), que incluye los subtipos de tipo bipolar y de tipo depresivo; trastorno delirante (297.1) que incluye los subtipos de tipo erotomaníaco, de tipo delirio

de grandeza, celotipia, de tipo persecutorio, de tipo somático, de tipo mixto y de tipo no especificado; trastorno psicótico breve (298.8); trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a un trastorno generalizado que incluye los subtipos con delirios y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por fármacos que incluye los subtipos con delirios (293.81) y con alucinaciones (293.82); y trastorno psicótico no especificado de otra manera (298.9).

iii) Trastornos de ansiedad, que incluyen el ataque de pánico; trastorno de pánico, que incluye trastorno de pánico sin agorafobia (300.01) y trastorno de pánico con agorafobia (300.21); agorafobia; agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico (300.22), fobia específica (300.29, antes fobia simple), que incluyen los subtipos de tipo animal, de tipo ambiental, de tipo sangre-inyección-daño, de tipo situacional y de otros tipos), fobia social (trastorno de ansiedad social, 300.23), trastorno obsesivo-compulsivo (300.3), trastorno de estrés postraumático (309.81), trastorno de estrés agudo (308.3), trastorno de ansiedad generalizado (300.02), trastorno de ansiedad debido a un trastorno médico general (293.84), trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad por separación (309.21), trastornos de adaptación con ansiedad (309.24) y trastorno de ansiedad no especificado de otra manera (300.00):

iv) Trastornos relacionados con sustancias, que incluyen trastornos de uso de sustancias, tales como dependencia de sustancias, deseo de sustancias y abuso de sustancias; trastornos inducidos por sustancias, tales como la intoxicación por sustancias, abstinencia de sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia persistente inducida por sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del estado emocional inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno con percepción alucinógena persistente (escenas retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol, tales como la dependencia al alcohol (303.90), alcoholismo (305.00), intoxicación por alcohol (303.00), abstinencia de alcohol (291.81), delirio por intoxicación de alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, trastorno del estado emocional inducido por alcohol, trastorno de ansiedad inducido por alcohol, disfunción sexual inducida por alcohol, trastorno del sueño inducido por alcohol y trastorno no especificado de otra manera relacionado con el alcohol (291.9); trastornos relacionados con anfetaminas (o similares a anfetaminas), tales como la dependencia

de anfetaminas (304.40), abuso de anfetaminas (305.70), intoxicación por anfetaminas (292.89), abstinencia de anfetaminas (292.0), delirio por intoxicación de anfetaminas, trastorno psicótico inducido por anfetaminas, trastorno del estado emocional inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, disfunción sexual inducida por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas y trastorno no especificado de otra manera relacionado con anfetaminas (292.9); trastornos relacionados con la cafeína, tales como la intoxicación por cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño inducido por cafeína y trastorno no especificado de otra manera relacionado con la cafeína (292.9); trastornos relacionados con el cannabis, tales como la dependencia del cannabis (304.30), abuso de cannabis (305.20), intoxicación con cannabis (292.89), delirio por intoxicación con cannabis, trastorno psicótico inducido por cannabis, trastorno de ansiedad inducido por cannabis y trastorno relacionado con el cannabis no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la cocaína, tales como la dependencia de la cocaína (304.20), abuso de cocaína (305.60), intoxicación por cocaína (292.89), abstinencia de cocaína (292.0), delirio por intoxicación con cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína, trastorno del estado emocional inducido por cocaína, trastorno de ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, trastorno del sueño inducido por cocaína y trastorno relacionado con la cocaína no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con alucinógenos, tales como la dependencia de alucinógenos (304.50), abuso de alucinógenos (305.30), intoxicación con alucinógenos (292.89), trastorno alucinógeno con percepción persistente (escenas retrospectivas) (292.89), delirio por intoxicación con alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos, trastorno del estado emocional inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos y trastorno relacionado con alucinógenos no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con inhaladores, tales como la dependencia de inhaladores (304.60), abuso de inhaladores (305.90), intoxicación con inhaladores (292.89), delirio por intoxicación con inhaladores, demencia persistente inducida por inhaladores, trastorno psicótico inducido por inhaladores, trastorno del estado emocional inducido por inhaladores, trastorno de ansiedad inducido por inhaladores y trastorno relacionado con inhaladores no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la nicotina, tales como la dependencia de la nicotina (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) y trastorno relacionado con la nicotina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con opioides, tales como la dependencia de opioides (304.00), abuso de opioides (305.50), intoxicación con opioides (292.89), abstinencia de opioides (292.0),

delirio de intoxicación con opioides, trastorno psicótico inducido por opioides, trastorno del estado emocional inducido por opioides, disfunción sexual inducida por opioides, trastorno del sueño inducido por opioides y trastorno relacionado con opioides no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la fenciclidina (o similares a la fenciclidina), tales como dependencia de la fenciclidina (o similares a la fenciclidina) (304.60), abuso de la fenciclidina (305.90), intoxicación con fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación con fenciclidina, trastorno psicótico inducido por fenciclidina, trastorno del estado emocional inducido por fenciclidina, trastorno de ansiedad inducido por fenciclidina y trastorno relacionado con fenciclidina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, tales como la dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (304.10), abuso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0), delirio por intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del estado emocional inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, y trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos no especificado de otra manera (292.9); trastorno relacionado con polisustancias, tal como la dependencia de polisustancias (304.80); y otros trastornos relacionados con sustancias (o desconocidos), tales como los esteroides anabólicos, inhaladores de nitrato y óxido nítrico:

v) Potenciación de la cognición, incluyendo el tratamiento del deterioro de la cognición en otras enfermedades, tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psiquiátricos y trastornos psicóticos asociados con un deterioro de la cognición, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer:

vi) Trastornos relacionados con el sueño, que incluyen trastornos del sueño primario, tales como disomnias, como insomnio primario (307.42), hipersomnia primaria (307.44), narcolepsia (347), trastornos del sueño relacionados con la respiración (780.59), trastornos del sueño del ritmo circadiano (307.45) y disomnia no especificada de otra manera (307.47); trastornos primarios del sueño, tales como parasomnias como el trastorno de las pesadillas (307.47), trastorno de terrores nocturnos (307.46), trastorno del sonambulismo (307.46) y parasomnias no

especificadas de otra manera (307.47); trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental, tales como el insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) e hipersomnia relacionada con otro trastorno mental (307.44); trastorno del sueño debido a un trastorno médico generalizado, en particular las alteraciones del sueño asociadas a dichas enfermedades tales como los trastornos neurológicos, dolor neuropático, síndrome de piernas inquietas, enfermedades cardíacas y pulmonares; y trastorno del sueño inducido por sustancias, que incluye los subtipos de tipo insomnio, de tipo hipersomnia, de tipo parasomnia y de tipo mixto; apnea del sueño y síndrome del desfase horario:

10 vi) Trastornos de la conducta alimentaria, tales como anorexia nerviosa (307.1), que incluye los subtipos restrictivo y compulsivo/purgativo; bulimia nerviosa (307.51), que incluye los subtipos purgativo y no purgativo; obesidad; trastorno de conducta alimentaria compulsiva; trastorno de conducta alimentaria excesiva; y trastorno de conducta alimentaria no especificado de otra manera (307.50).

15 vii) trastornos relacionados con el espectro del autismo, que incluyen trastorno autista (299.00), trastorno de Asperger (299.80), trastorno de Rett (299.80), trastorno desintegrante de la infancia (299.10) y trastorno generalizado no especificado de otra manera (299.80, que incluye autismo atípico).

20 viii) Trastorno relacionado con déficit de la atención/hiperactividad, que incluye los subtipos de déficit de la atención/hiperactividad de tipo combinado (314.01), trastorno de déficit de la atención/hiperactividad de tipo predominantemente de falta de atención (314.00), trastorno de déficit de la atención/hiperactividad de tipo hiperactivo-impulsivo (314.01) y trastorno de déficit de la atención/hiperactividad no especificado de otra manera (314.9); trastorno hiperkinético; trastornos relacionados con un comportamiento destructivo, tales como el trastorno de la conducta que incluye los subtipos de tipo de aparición en la infancia (321.81), de tipo de aparición en la adolescencia (312.82) y de aparición no especificada (312.89), trastorno provocador con resistencia (313.81) y trastorno relacionado con un comportamiento destructivo no especificado de otra manera; y trastornos relacionados con tics, tales como el

25 trastorno de Tourette (307.23):

30

 ix) Trastornos de la personalidad, que incluyen los subtipos de trastorno de la personalidad paranoide (301.0), trastorno de la personalidad esquizoide (301.20), trastorno de la personalidad esquizotípico (301.22), trastorno de la personalidad antisocial (301.7), trastorno de la personalidad borderline (301.83), trastorno de la personalidad histriónico (301.50), trastorno de la personalidad narcisista (301.81),

35 trastorno de la personalidad de evitación (301.82), trastorno de la personalidad

dependiente (301.6), trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo (301.4) y trastorno de la personalidad no especificado de otra manera (301.9): y

x) Disfunciones sexuales, que incluyen trastornos relacionados con el deseo sexual, tales como trastorno del deseo sexual hipoactivo (302.71), y trastorno de aversión sexual (302.79); trastorno de la excitación sexual, tal como el trastorno de la excitación sexual femenina (302.72) y trastorno eréctil masculino (302.72); trastornos relacionados con el orgasmo, tales como el trastorno del orgasmo femenino (302.73), trastorno del orgasmo masculino (302.74) y la eyaculación precoz (302.75); trastorno del dolor sexual, tal como la dispareunia (302.76) y vaginismo (306.51); disfunción sexual no especificada de otra manera (302.70); parafilias, tales como el exhibicionismo (302.4), fetichismo (302.81), frotadorismo (302.89), pedofilia (302.2), masoquismo sexual (302.83), sadismo sexual (302.84), fetichismo travéstico (302.3), voyeurismo (302.82) y parafilias no especificadas de otra manera (302.9); trastornos de identidad sexual, tales como el trastorno de identidad sexual en niños (302.6) y trastorno de identidad sexual en adolescentes o adultos (302.85); y trastorno sexual no especificado de otra manera (302.9).

xi) trastornos relacionados con el control de los impulsos, que incluyen: trastorno explosivo intermitente (312.34), cleptomanía (312.32), ludopatía (312.31), piromanía (312.33), tricotilomanía (312.39), trastornos de control de impulsos no especificados de otra manera (312.3), comer en exceso, comprar compulsivamente, comportamiento sexual compulsivo y acumular objetos compulsivamente.

En otra realización, las enfermedades o trastornos que pueden mediar mediante la modulación de los canales de sodio con apertura por voltaje son la depresión o los trastornos del estado emocional.

En otra realización, las enfermedades o trastornos que pueden mediar mediante la modulación de los canales de sodio con apertura por voltaje son trastornos relacionados con sustancias.

En otra realización, las enfermedades o trastornos que pueden estar mediados por la modulación de los canales de sodio con apertura por voltaje son trastornos bipolares (que incluye el trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (es decir, episodios depresivos principales recurrentes con episodios hipomaníacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) o trastorno bipolar no especificado de otra manera (296.80)).

En otra realización, las enfermedades o trastornos que pueden mediar mediante la modulación de los canales de sodio con apertura por voltaje son trastornos relacionados con la nicotina, tales como dependencia de la nicotina (305.1),

abstinencia de la nicotina (292.0) o trastorno relacionado con la nicotina no especificado de otra manera (292.9).

En una realización, los compuestos de la invención pueden ser útiles como analgésicos. Por ejemplo, pueden ser útiles en el tratamiento del dolor inflamatorio crónico (por ejemplo, dolor asociado con la artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil); dolor músculoesquelético; dolor lumbar y cervical; torceduras y esguinces; dolor neuropático; dolor mantenido por el simpático; miositis; dolor asociado con cáncer y fibromialgia; dolor asociado con migraña; dolor asociado con gripe u otras infecciones víricas, tales como el resfriado común; fiebre reumática; dolor asociado con trastornos funcionales del intestino, tales como dispepsia sin úlcera, dolor de pecho no cardíaco y síndrome del intestino irritable; dolor asociado con isquemia de miocardio; dolor postoperatorio; dolor de cabeza; dolor de muelas; y dismenorrea.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento del dolor neuropático. Se pueden desarrollar síndromes de dolor neuropático después de una lesión neuronal, y el dolor resultante puede persistir durante meses o años, incluso después de que se haya curado la lesión original. Puede producirse una lesión neuronal en los nervios periféricos, raíces dorsales, médula ósea o ciertas regiones del cerebro. Los síndromes de dolor neuropático se clasifican tradicionalmente de acuerdo con la enfermedad o acontecimiento que los provocó. Los síndromes de dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; ciática; dolor lumbar no específico; dolor de esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia postherpética; neuralgia del trigémino; y dolor debido a un trauma físico, amputación, cáncer, toxinas o trastornos inflamatorios crónicos. Estos trastornos son difíciles de tratar y aunque se sabe que varios fármacos tienen una eficacia limitada, rara vez se consigue un control completo del dolor. Los síntomas del dolor neuropático son increíblemente heterogéneos y a menudo se describen como dolor punzante y penetrante espontáneo o quemazón en curso. Además, existe el dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "alfileres y agujas" (parestias y disestesias), una mayor sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de un estímulo inocuo (alodinia dinámica, estática o térmica), mayor sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío o mecánica), sensación de dolor continuada después de la eliminación del estímulo (hiperpatía), o una ausencia o déficit en la vías sensoriales selectivas (hipoalgesia).

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la mejoría de trastornos inflamatorios, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos de la piel (por

ejemplo, quemaduras solares, eccema, dermatitis, psoriasis); enfermedades oftálmicas; trastornos pulmonares (por ejemplo, asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, rinitis no alérgica, tos, síndrome de insuficiencia respiratoria, enfermedad del amante de las palomas, pulmón del granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileitis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de reflujo gastroesofágico); otros trastornos con un componente inflamatorio, tales como migraña, esclerosis múltiple, isquemia miocárdica.

10 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos tratables y/o prevenibles con agentes anticonvulsivos, tales como epilepsia, que incluye epilepsia postraumática, trastornos obsesivo-compulsivos (OCD), trastornos del sueño (que incluyen trastornos del ritmo circadiano, insomnio y narcolepsia), tics (por ejemplo, síndrome de Gilles de la Tourette), ataxias, rigidez muscular (espasticidad) y disfunción de la articulación temporomandibular.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de la hiperreflexia de vejiga tras una inflamación de vejiga.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y neurodegeneración, tal como demencia, en particular demencia degenerativa (que incluye demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de las neuronas motoras). Los compuestos también pueden ser útiles para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y la neuroinflamación.

25 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la neuroprotección y en el tratamiento de la neurodegeneración después de accidentes cerebrovasculares, paro cardíaco, bypass pulmonar, daño cerebral traumático, daño de la médula ósea o similares.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento del tinnitus, y como anestésicos locales.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en combinación con otros agentes terapéuticos. Por tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de la invención, o su derivado farmacéuticamente aceptable, junto con otro agente terapéutico.

35 Cuando un compuesto de la invención, o su derivado farmacéuticamente aceptable, se utiliza en combinación con un segundo agente terapéutico contra el

mismo estado de enfermedad, la dosis de cada compuesto puede ser diferente de la empleada cuando el compuesto se utiliza por sí solo. Las dosis apropiadas serán apreciadas fácilmente por los expertos en la técnica. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención necesaria para usar en un tratamiento variará
5 dependiendo de la naturaleza del trastorno que se está tratando, y la edad y trastorno del paciente y, en último termino, se dejará a discreción del médico o veterinario encargado del tratamiento. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con otros fármacos antitrombóticos, tales como inhibidores de trombina, antagonistas del receptor de tromboxano, miméticos de prostaciclina,
10 inhibidores de fosfodiesterasas, antagonistas del fibrinógeno, fármacos trombolíticos, tales como el activador de plasminógeno de tejidos y la estreptoquinasa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tales como la aspirina, y similares.

Las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar convenientemente para su uso en forma de una formulación farmacéutica y, por tanto,
15 las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable representan otro aspecto de la invención. Los componentes individuales de tales formulaciones se pueden administrar ya sea de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas mediante cualquier vía
20 conveniente.

Cuando la administración es secuencial, el compuesto de la invención o el segundo agente terapéutico puede administrarse en primer lugar. Cuando la administración es simultánea, la combinación se puede administrar en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones.

25 Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los demás componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado, se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, de forma conveniente de una manera que sea conocida en la técnica para tales compuestos.

30 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir trastornos psicóticos: i) antipsicóticos; ii) fármacos para los efectos secundarios extrapiramidales, por ejemplo anticolinérgicos (tales como benztropina, biperideno, prociclidina y trihexifenidil), antihistamínicos (tales como difenhidramina) y dopaminérgicos (tales como amantadina); iii) antidepresivos;
35 iv) ansiolíticos; y v) potenciadores cognitivos, por ejemplo, inhibidores de colinesterasa (tales como tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina).

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con antidepresivos para tratar o prevenir la depresión y los trastornos del estado emocional. Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la enfermedad bipolar: i) estabilizantes del estado emocional; ii) antipsicóticos; y iii) antidepresivos.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir los trastornos de ansiedad: i) ansiolíticos; y ii) antidepresivos.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para mejorar la abstinencia de la nicotina y reducir las ansias de nicotina: i) terapia de sustitución de la nicotina, por ejemplo una formulación sublingual de nicotina beta-ciclodextrina y parches de nicotina; y ii) bupropiona.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para mejorar la abstinencia del alcohol y reducir las ansias de alcohol: i) antagonistas del receptor NMDA, por ejemplo acamprosato; ii) agonistas del receptor GABA, por ejemplo tetrabamato; y iii) antagonistas del receptor de opioides, por ejemplo naltrexona.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para mejorar la abstinencia de opioides y reducir las ansias de opioides: i) agonista del receptor mu de opioides/antagonista del receptor kappa de opioides, por ejemplo buprenorfina; ii) antagonistas del receptor opioide, por ejemplo naltrexona. y iii) antihipertensivos vasodiladores, por ejemplo lofexidina.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir trastornos del sueño: i) benzodiazepinas, por ejemplo temazepam, lormetazepam, estazolam y triazolam; ii) hipnóticos no benzodiazepínicos, por ejemplo zolpidem, zopiclona, zaleplona e indiplona; iii) barbituratos, por ejemplo aprobarbital, butabarbital, pentobarbital, secobarbital y fenobarbital; iv) antidepresivos; v) otros sedantes-hipnóticos, por ejemplo de hidrato de cloral y clormetiazol.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar la anorexia: i) estimulantes del apetito, por ejemplo, ciproheptidina; ii) antidepresivos; iii) antipsicóticos; iv) zinc; y v) agentes premenstruales, por ejemplo, piridoxina y progesteronas.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la bulimia: i) antidepresivos; ii) antagonistas del receptor de opioides; iii) antieméticos, por ejemplo, ondansetrona; iv) antagonistas

del receptor de testosterona, por ejemplo, flutamida; v) estabilizantes del estado emocional; vi) zinc; y vii) agentes premenstruales.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir el autismo: i) antipsicóticos; ii) antidepresivos; 5 iii) ansiolíticos; y iv) estimulantes, por ejemplo, metilfenidato, formulaciones de anfetamina y pemolina.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir ADHD: i) estimulantes, por ejemplo, metilfenidato, formulaciones de anfetamina y pemolina; y ii) no estimulantes, por 10 ejemplo, inhibidores de la recaptación de norepinefrina (tal como atomoxetina), agonistas del adrenoceptor alfa 2 (tal como clonidina), antidepresivos, modafinilo, e inhibidores de colinesterasa (tales como galantamina y donezepilo).

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar trastornos de personalidad: i) antipsicóticos; ii) 15 antidepresivos; iii) estabilizantes del estado emocional; y iv) ansiolíticos.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la disfunción sexual masculina: i) inhibidores de fosfodiesterasa V, por ejemplo, vardenafilo y sildenafil; ii) agonistas de dopamina/inhibidores del transporte de dopamina, por ejemplo, apomorfina y 20 bupropiona; iii) antagonistas del adrenoceptor alfa, por ejemplo, fentolamina; iv) agonistas de prostaglandinas, por ejemplo, alprostadilo; v) agonistas de testosterona, tales como testosterona; vi) inhibidores del transporte de serotonina, por ejemplo, inhibidores de la recaptación de serotonina; v) inhibidores del transporte de noradrenalina, por ejemplo, reboxetina; y vii) agonistas de 5-HT_{1A}, por ejemplo, 25 flibanserina.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los mismos agentes especificados para la disfunción sexual masculina para tratar o prevenir la disfunción sexual femenina, y además un agonista de estrógenos, tal como estradiol.

30 Los fármacos antipsicóticos comprenden antipsicóticos típicos (por ejemplo, clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina, tiotixina, haloperidol, molindona y loxapina); y antipsicóticos atípicos (por ejemplo, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona y amisulprida).

35 Los fármacos antidepresivos comprenden los inhibidores de la recaptación de serotonina (tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina); los

inhibidores duales de la recaptación de serotonina/noradrenalina (tales como venlafaxina, duloxetina y milnaciprano); los inhibidores de la recaptación de noradrenalina (tales como reboxetina); antidepresivos tricíclicos (tales como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina y trimipramina);
5 inhibidores de la monoamina oxidasa (tales como isocarboxazida, moclobemida, fenelzina y tranilcipromina); y otros (tales como bupropiona, mianserina, mirtazapina, nefazodona y trazodona).

Los fármacos estabilizantes del estado emocional comprenden litio, valproato de sodio/ácido valproico/divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentín,
10 topiramato y tiagabina.

Los ansiolíticos comprenden benzodiazepinas tales como alprazolam y lorazepam.

Se apreciará que las referencias en la presente a "tratamiento" incluyen la profilaxis, prevención de la recurrencia y supresión o mejora de los síntomas (ya sean
15 leves, moderados o graves), así como al tratamiento de trastornos establecidos.

El compuesto de la invención puede administrarse como el producto químico bruto, pero el ingrediente activo se presenta preferiblemente como una formulación farmacéutica.

Según otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica
20 que comprende un compuesto de la invención, en asociación con uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. El vehículo, diluyente y/o excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición y no ser perjudicial para el paciente que la recibe.

25 Los compuestos de la invención pueden administrarse en formas de dosificación convencionales preparadas mediante la combinación de un compuesto de la invención con vehículos o diluyentes farmacéuticos convencionales según procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Estos procedimientos pueden implicar mezclar, granular y comprimir o disolver los ingredientes como resulte
30 más apropiado para la preparación deseada.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse para la administración mediante cualquier vía, y comprenden aquellos que están en una forma adaptada para la administración oral, tópica o parenteral a mamíferos, incluyendo los seres humanos.

Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, cremas o preparaciones líquidas, tales como disoluciones o suspensiones parenterales estériles u orales.

Las formulaciones tópicas de la presente invención se pueden presentar como, 5 por ejemplo, ungüentos, cremas o lociones, ungüentos para los ojos y colirios o gotas para el oído, vendas impregnadas y aerosoles y pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como conservantes, disolventes para ayudar en la penetración del fármaco y emolientes en los ungüentos y cremas.

Las formulaciones también pueden contener vehículos convencionales 10 compatibles, tal como bases de crema o ungüento y etanol o alcohol oleílico para las lociones. Tales vehículos pueden estar presentes desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 98% de la formulación. De forma más habitual constituirán hasta aproximadamente 80% de la formulación.

Los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden estar en forma 15 de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes ligantes, por ejemplo jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la formación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo 20 almidón de patata; o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos se pueden revestir según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o se pueden presentar como un producto seco para reconstituirlo 25 con agua u otro vehículo adecuado antes de usarlo. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes suspensores, por ejemplo sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas hidrogenadas comestibles, agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábica; 30 vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo o ácido sórbico, y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

Los supositorios contendrán bases de supositorio convencionales, por ejemplo 35 manteca de cacao u otro glicérido.

Para la administración parenteral, las formas de dosificación unitarias fluidas se preparan utilizando el compuesto y un vehículo esterilizado, prefiriéndose agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración utilizada, puede suspenderse o disolverse en el vehículo. En la preparación de disoluciones, el compuesto se puede disolver en agua para inyectables y se puede esterilizar por filtración antes de cargarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo.

De forma ventajosa, en el vehículo se pueden disolver agentes tales como un anestésico local, conservantes y agentes tamponantes. Para intensificar la estabilidad, la composición se puede congelar después de cargarla en el vial y el agua se puede separar al vacío. El polvo liofilizado seco se sella a continuación en el vial y se puede proporcionar adjunto un vial de agua para inyectables, para reconstituir el líquido antes de su uso. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera, excepto que el compuesto se pone en suspensión en el vehículo en lugar de disolverse y la esterilización no puede efectuarse por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en un vehículo estéril. De forma ventajosa, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

Las composiciones pueden contener de 0,1% en peso, por ejemplo de 10-60% en peso del material activo, dependiendo del método de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá, por ejemplo, de 5-1000 mg del ingrediente activo. La dosificación empleada para el tratamiento de un adulto humano puede variar de 10 a 3000 mg diarios, dependiendo de la vía y frecuencia de la administración. Para la administración oral, una dosis típica puede estar en el intervalo de 50 a 1500 mg diarios, por ejemplo de 120 a 800 mg diarios.

Un experto en la técnica reconocerá que la cantidad óptima y el espaciado de las dosificaciones individuales de un compuesto de la invención vendrá determinado por la naturaleza y propagación del trastorno que se está tratando, la forma, vía y punto de administración, y el mamífero concreto que se está tratando, y estas cantidades óptimas pueden determinarse por técnicas convencionales. Un experto en la técnica también reconocerá que el curso óptimo del tratamiento, es decir, el número de dosis de un compuesto de la invención administradas al día durante un número definido de días, puede ser determinado por los expertos en la técnica usando enayos de determinación del curso convencional del tratamiento.

Todas las publicaciones, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, las patentes y solicitudes de patentes citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan en la

presente como referencia como si cada publicación individual se indicara específica e individualmente para ser incorporada en la presente como referencia como si fuera expuesta en su totalidad.

Se apreciará que la invención incluye los siguientes aspectos adicionales. Las realizaciones descritas para el primer aspecto se aplican, de forma similar, a estos otros aspectos. Las enfermedades y trastornos descritos anteriormente se extienden, cuando sea apropiado, a estos otros aspectos:

i) Un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediados por la modulación de los canales de sodio con apertura por voltaje.

ii) Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediados por la modulación de los canales de sodio con apertura por voltaje en un mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

iii) El uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediados por la modulación de los canales de sodio con apertura por voltaje.

iv) El uso de un compuesto de la invención para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediados por la modulación de los canales de sodio con apertura por voltaje.

Ejemplos

La invención se ilustra mediante los ejemplos descritos a continuación.

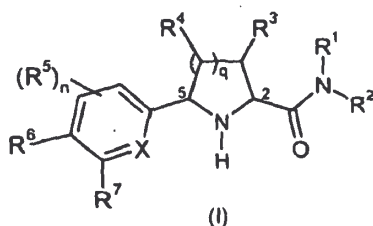
En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, se proporciona, de forma típica, la referencia a una descripción o ejemplo mediante un número. Esto se proporciona meramente como ayuda para el químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote indicado.

Los compuestos descritos en los ejemplos descritos a continuación se han preparado todos como una primera etapa a partir de 5-oxo-L-prolinato de metilo o 5-oxo-D-prolinato de etilo estereoquímicamente puro, por ejemplo 99% de ee. La estereoquímica de los compuestos de las descripciones y ejemplos se ha asignado asumiendo que la configuración pura del 5-oxoprolinato se mantiene a lo largo de cualquier condición de reacción posterior.

Cuando se hace referencia al uso de un procedimiento “similar”, como apreciarán los expertos en la técnica, este procedimiento puede implicar una variación

mínima, por ejemplo la temperatura de la reacción, la cantidad de reactivo/disolvente, el tiempo de reacción, las condiciones de tratamiento, o las condiciones de purificación cromatográfica.

- La configuración absoluta del estereocentro en la posición 2, como se muestra a continuación, se ha asignado basándose en experimentos de NOE RMN de ^1H , determinando la estereoquímica relativa de este estereocentro con respecto al que está en la posición 5.



- Los compuestos se nombran usando el programa informático de nomenclatura química ACD/Name PRO 6.02 (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canadá).

- Los espectros de resonancia magnética de protón (RMN) se registraron en instrumentos Varian a 300, 400 ó 500 MHz, o en un instrumento Bruker a 300 MHz o 400 MHz. Los desplazamientos químicos se presentan en ppm (δ) usando la línea de disolvente residual como patrón interno. Los patrones de disgregación se denominan s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; a, ancho. Los espectros de RMN se registraron a temperaturas que varían de 25 a 90°C. Cuando se detectó más de un conformero, se indican los desplazamientos químicos para el más abundante.

- El análisis de HPLC indicado mediante R_t (HPLC): x min, se realizó en un instrumento Agilent serie 1100 utilizando una columna Luna 3u C18(2) 100A (50 x 2,0 mm) (fase móvil: de 100% [agua + TFA al 0,05%] a 95% [acetonitrilo + TFA al 0,05%] en 8 min, flujo = 1 ml/min, longitud de onda de detección 220 nm).

- Los espectros de masas (MS) se registran, de forma típica, en un espectrómetro de masas de triple cuádrupolo 4 II (Micromass UK) o en un espectrómetro de masas Agilent MSD 1100, que funciona en el modo de ionización ES (+) y ES (-), o en un espectrómetro de masas Agilent LC/MSD 1100, que funciona en el modo de ionización ES (+) y ES (-) acoplado con un instrumento de HPLC Agilent serie 1100 [LC/MS - ES (+): análisis realizado en un Supelcosil ABZ +Plus (33 x 4,6 mm, 3 μm) (fase móvil: 100% de [agua + HCO_2H al 0,1%] durante 1 min, después de 100% de [agua + HCO_2H al 0,1%] a 5% de [agua + HCO_2H al 0,1%] y 95% de [CH_3CN]

en 5 min, por último en estas condiciones durante 2 min; T=40°C; flujo = 1 ml/min; LC/MS-ES (-): análisis realizado en un Supelcosil ABZ +Plus (33 x 4,6 mm, 3 µm) (fase móvil: 100% [agua + NH₃ al 0,05%] durante 1 min, después de 100% [agua + NH₃ al 0,05%] a 5% [agua + NH₃ al 0,05%] y 95% de [CH₃CN] en 5 min, y por último en estas condiciones durante 2 min; T=40°C; flujo = 1 ml/min]. En los espectros de masas sólo se presenta un pico en el grupo de iones moleculares.

Los trazados cromatográficos de la corriente total de iones (TIC, por sus siglas en inglés) y DAD UV junto con los espectros MS y UV asociados a los picos también se toman normalmente en un sistema UPLC/MS Acquity™ equipado con un detector 2996 PDA y acoplado a un espectrómetro de masas Waters Micromass ZQ™ que opera en modo de ionización por electropulverización positiva o negativa. [LC/MS - ES (+/-): análisis realizados usando una columna Acquity™ UPLC BEH C18 (50 x 21 mm, tamaño de partícula 1,7 µm), temperatura de la columna 40°C (fase móvil: A-agua + 0,1% de HCOOH / B - MeCN + 0,075% de HCOOH, Caudal: 1,0 mL/min. Gradiente: t=0 min 3% de B, t=0,05 min 6% de B, t= 0,57 min 70% de B, t=1,4 min 99% de B, t=1,45 min 3% de B)]. El uso de esta metodología se indica por "UPLC" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

La rotación óptica se midió en un polarímetro digital JASCO DIP-360 (λ = 589 nm, T = 20°C, c = 1 en MeOH).

Para las reacciones que implican irradiación de microondas, se utilizó un optimizado Personal Chemistry Emrys™.

La cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice se realizó sobre gel de sílice de malla 230-400 (suministrado por Merck AG Darmstadt, Alemania) o sobre cartuchos precargados Varian Mega Be-Si o sobre cartuchos de sílice Biotage precargados.

Los cartuchos SPE-SCX son columnas de extracción en fase sólida de intercambio de iones suministradas por Varian. El eluyente usado con los cartuchos SPE-SCX es metanol seguido de una disolución 2 N de amoníaco en metanol.

En una serie de preparaciones, la purificación se realizó utilizando sistemas de cromatografía de resolución rápida manual Biotage (Flash+) o de cromatografía de resolución rápida automática (Horizon). Todos estos instrumentos funcionan con un cartucho Biotage Silica.

Los cartuchos SPE-SI son columnas de extracción en fase sólida de sílice suministrados por Varian.

Se apreciará que los datos de espectros y de difracción variarán ligeramente dependiendo de factores, tales como la temperatura, la concentración y la

instrumentación usada. El experto en la técnica apreciará que las diferencias en el peso de las muestras afectan a las posiciones de los picos de XRPD. Las posiciones de los picos indicados en la presente están sometidas a una variación de +/- 0,15 grados 2-teta.

5 *Difracción de rayos X en polvo*

El análisis por difracción de rayos X en polvo (XRPD) se realizó en un Bruker D5005, usando un detector Sol-X. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu K α , tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 50 mA, ángulo inicial: 2,0 °2 θ , ángulo final: 45,0 °2 θ , tamaño del paso: 0,02 °2 θ , tiempo por paso: 1 segundo.

10 La muestra se preparó en un soporte de muestra con un valor de fondo cero.

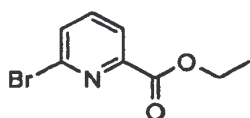
Calorimetría de barrido diferencial (DSC): Debe apreciarse que el pico endotérmico medido depende de varios factores que incluyen la máquina empleada, la velocidad de calentamiento, el patrón de calibrado, la humedad y la pureza de la muestra usada.

15 Los puntos de fusión indicados en la parte experimental están estimados basándose en la aparición de los picos endotérmicos registrados durante el análisis DSC.

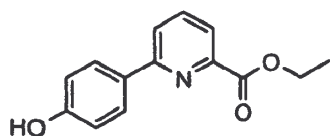
La siguiente tabla lista las abreviaturas utilizadas:

BOC2O	-	dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo)
DCM	-	diclorometano
DIAD	-	diazodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	-	diisopropiletilamina
DMAP	-	dimetilaminopiridina
DMF	-	dimetilformamida
HATU	-	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TBTU	-	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TFA	-	ácido trifluoroacético
TEA	-	triethylamina
THF	-	tetrahidrofurano
TMEDA	-	N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina
MTBE		metil t-butil éter

Et ₂ O	éter dietílico
AcOEt	acetato de etilo

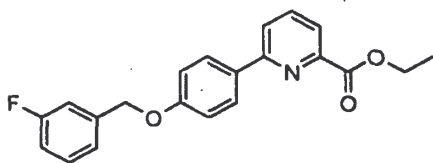
Descripción 1: 6-Bromo-2-piridincarboxilato de etilo (D1)

- 5 Se disolvió ácido 6-bromo-2-piridincarboxílico (925mg, 4,95mmol) (Aldrich) en ácido clorhídrico/etanol (1,25 M, 20ml) y se agitó a reflujo durante 3h. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo que quedó se recogió con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título (1,045g, 92%). El material se usó en la siguiente
- 10 etapa sin purificación adicional; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8,1-8,0 (m, 1H), 7,8-7,5 (m, 2H), 4,4 (q, 2H), 1,4 (t, 3H).

Descripción 2: 6-(4-Hidroxifenil)-2-piridincarboxilato de etilo (D2)

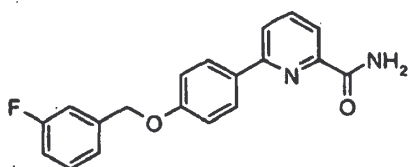
- 15 A una solución de 6-bromo-2-piridincarboxilato de etilo (D1, 460mg, 2,0mmol) en dioxano (4ml) se añadieron ácido 4-hidroxi-fenil borónico (414mg, 3,0mmol), Pd(PPh₃)₄ (450mg, 0,4mmol) y carbonato de potasio (420mg, 4,0mmol) disuelto en agua (2ml). La mezcla de reacción se calentó en un sintetizador con microondas durante 15min a 150°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150ml) y
- 20 se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (40ml). El material bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/ciclohexano (1:1) para proporcionar el compuesto del título (340mg, 72%); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8,05 (d, 2H), 8,0 (m, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,80 (ta, 1H), 4,50 (q, 2H), 1,45 (t, 3H).

- 25 **Descripción 3: 6-(4-[(3-Fluorofenil)metil]oxi)fenil)-2-piridincarboxilato de etilo (D3)**



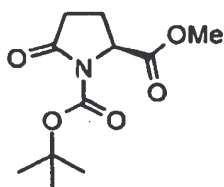
Una solución de 6-(4-hidroxifenil)-2-piridincarboxilato de etilo (D2, 100mg, 0,41mmol), 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (117mg, 0,62mmol) y carbonato de potasio (138mg, 1,0mmol) se agitó a 60°C durante 4h. Después el disolvente se evaporó a presión reducida y el material bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo / ciclohexano (1:1) para proporcionar el compuesto del título (110mg, 76%); MS: (ES/+) m/z: 352[MH⁺], C₂₁H₁₈FN₃ requiere 351; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8,05 (d, 2H), 8,0 (m, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,00 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,50 (q, 2H), 1,45 (t, 3H).

10 **Descripción 4: 6-(4-[(3-Fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2-piridincarboxamida (D4)**



Una solución de 6-(4-[(3-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2-piridincarboxilato de etilo (D3, 110mg, 0,30mmol) en MeOH/NH₃ (7M, 5ml) se agitó a 60°C en un tubo cerrado herméticamente durante 6h. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (95mg); MS: (ES/+) m/z: 323[MH⁺], C₁₉H₁₅FN₃ requiere 322; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ(ppm): 8,25 (sa, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,65 (sa, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 5,20 (s, 2H).

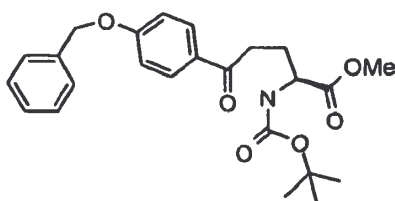
20 **Descripción 5: (2S)-5-Oxo-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (D5):**



25 A una solución de 5-oxo-L-prolinato de metilo obtenible en el mercado (Aldrich) (20g, 140mmol) en DCM (200ml) se añadieron trietilamina (19,6 ml, 140mmol), 4-(dimetilamino)piridina (17,2g, 140mmol) y finalmente, gota a gota, una solución de BOC₂O (61g, 280mmol) en DCM (100ml). La mezcla roja resultante se agitó a

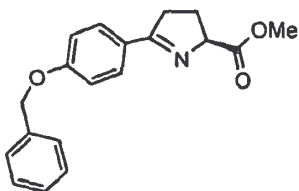
temperatura ambiente durante 2 horas. Después el disolvente se eliminó a vacío, y el material bruto se purificó mediante una cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con ciclohexano / acetato de etilo (de 7:3 a 4:6) para producir (después de una trituración en hexano / éter dietílico 1:1) el compuesto del título como un sólido blanco (32,4 g, 96%); R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 65:35): 0,21; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 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, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Descripción 6: (2S)-2-([(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil)amino)-5-oxo-5-{4-[(fenilmetil)oxi]-fenil}pentanoato de metilo (D6):



A una solución de 1-bromo-4-[(fenilmetil)oxi]benceno obtenible en el mercado (Aldrich) (390mg, 1,48mmol) en THF seco (2ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano (0,88ml, 1,4mmol). La suspensión resultante se agitó a -78°C durante 40 minutos, y después se añadió gota a gota a una disolución de (2S)-5-oxo-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D5, 300 mg, 1,23 mmol) en THF seco (2,4 ml) previamente enfriado hasta -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 40 minutos y a -40°C durante 1 h, y después se inactivó a -40°C con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó a presión reducida para producir el material bruto, que se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ciclohexano / acetato de etilo (95:5), produciendo, con ello, el compuesto del título como un sólido blanco (170 mg, 32%); R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 8:2): 0,30; $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,95 (d, 2H), 7,50-7,33 (m, 5H), 7,03 (d, 2H), 5,20 (sa, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,15-2,95 (m, 2H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

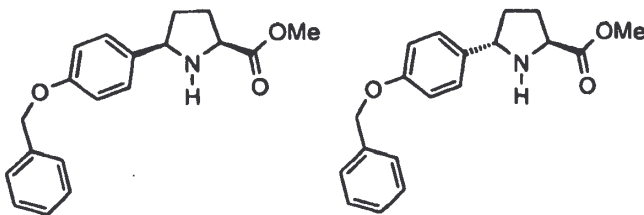
Descripción 7: (2S)-5-{4-[(Fenilmetil)oxi]fenil}-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D7):



A una solución de (2*S*)-2-((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)-5-oxo-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}pentanoato de metilo (D6, 323 mg, 0,75 mmol) en DCM seco (4 ml) a 0°C, bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) gota a gota. La solución rosa pálido resultante se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 1 hora, después se evaporó a vacío, proporcionando el compuesto del título (291mg, 0,94mmol, 91%) como un aceite verdoso que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; *R*_t (HPLC): 3,69 min; MS: (ES/+) *m/z*: 310 [MH⁺], C₁₉H₁₉NO₃ requiere 309.

10 **Descripción 8: (5*R*)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-prolinato de metilo (D8):**

Descripción 9: (5*S*)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-prolinato de metilo (D9):

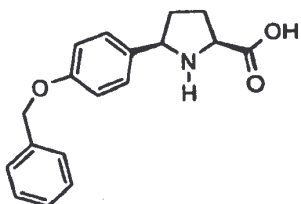


A una solución de (2*S*)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-3,4-dihidro-2*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (D7, 13,7 g, 32,4 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió PtO₂ (240 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (202,6 kPa) durante 6 horas. Después el catalizador se retiró mediante filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir un aceite rojo que se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una disolución de NaHCO₃. El material bruto resultante se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ciclohexano / acetato de etilo (de 9:1 a 8:2) para producir los compuestos del título:

D8: (4,15g, 13,3mmol, 41%); *R*_t (HPLC): 3,80 min; *R*_f (ciclohexano:acetato de etilo = 7:3): 0,18; MS: (ES/+) *m/z*: 312 [MH⁺], C₁₉H₂₁NO₃ requiere 311; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 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); Se observó NOE entre el protón en C2 y el protón en C5.

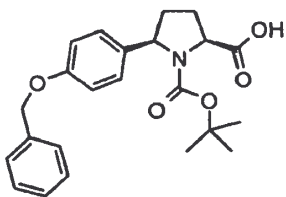
D9: (0,6g, 1,9mmol. 6%) : R_t (HPLC): 3,73 min; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 7:3): 0,32; MS: (ES/+) m/z : 312 $[MH^+]$. $C_{19}H_{21}NO_3$ requiere 311; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,40 (d, 2H); 7,35 (t, 2H); 7,29 (d, 2H); 7,28 (t, 1H); 6,91 (d, 2H); 4,97-5,07 (m, 2H); 4,29 (dd, 1H); 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); No se observó NOE entre el protón en C2 y el protón en C5.

Descripción 10: (5*R*)-5-{4-[(Fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolina (D10):



A una solución de (5*R*)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinato de metilo (D8, 120 mg, 0,38 mmol) en THF (2,3 ml) se le añadió LiOH monohidrato (26 mg, 0,61 mmol) disuelto en agua (1,1 ml), seguido de metanol (1,1 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas (siendo vigilada la hidrólisis por HPLC). Cuando la hidrólisis fue completa, el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida (manteniendo la temperatura en 38°C) para dar un residuo acuoso bruto que contenía el compuesto del título; R_t (HPLC) = 3,63min; MS: (ES/+) m/z : 298 $[MH^+]$, $C_{18}H_{19}NO_3$ requiere 297).

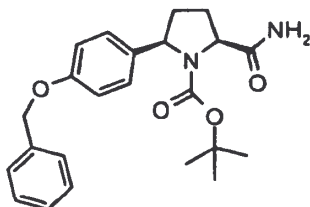
Descripción 11: (5*R*)-1-[[1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolina (D11):



La mezcla de reacción bruta de la Descripción 10 se trató con BOC_2O (168mg, 0,77mmol) disuelto en THF (1,1ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después, el disolvente orgánico se evaporó y la solución acuosa básica se trató a 0°C con una solución acuosa de HCl 1 N hasta pH = 3, y esta solución acuosa ácida se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida para dar un sólido, que se trituró en n-hexano (36ml) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (137mg); R_t (HPLC): 5,81 min; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,34; MS: (ES/+) m/z : 420 $[M+Na^+]$ $C_{23}H_{27}NO_5$; requiere 397; MS: (ES/-) m/z : 396 $[M-H]$ $C_{23}H_{27}NO_5$ requiere

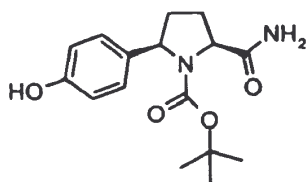
397; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,10 (ma, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,65 (ma, 1H), 4,50 (ma, 1H), 2,58 (ma, 1H), 2,31 (ma, 1H), 2,11-1,90 (m, 2H), 1,16 (s, 9H).

Descripción 12: (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidin-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D12):



A una disolución de (5R)-1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolina (D11, 1,44 g, 3,62 mmol) en DMF seca (20 ml) se le añadió DIPEA (1,26 ml, 7,24 mmol), después TBTU (1,23 g, 3,98 mmol) y, después de 20 minutos, 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,15 ml, 5,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se trató con una disolución acuosa de NaHCO_3 al 5% (30 ml) y se agitó durante 30 minutos más. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica entonces se lavó dos veces con salmuera / hielo, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para producir un aceite incoloro. Este material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ciclohexano / acetato de etilo (de 7:3 a 5:5) para producir el compuesto del título (1,25 g, 87%); R_t (HPLC): 5,51 min; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,29. MS: (ES/+) m/z: 419 [$\text{M}+\text{Na}^+$]; $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ requiere 396.

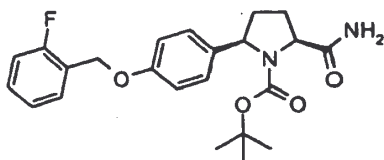
Descripción 13: (2S,5R)-2-(Aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D13):



A una disolución de (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D12, 1,2 g, 3,02 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió Pd/C al 10% en peso (210 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (101,3 kPa) durante 6 horas. El catalizador se retiró mediante filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (870 mg, 94%); R_t (HPLC): 3,61 min; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,18; MS: (ES/+) m/z: 329 [$\text{M}+\text{Na}^+$]; $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ requiere 306; ^1H NMR (300

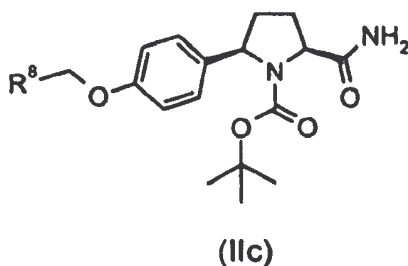
MHz, d_6 -DMSO) δ ppm : 9,15 (sa, 1H); 7,40 (ma, 2H); 7,30 (s, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,65 (d, 2H); 4,50-4,80 (m, 1H); 4,05-4,28 (m, 1H); 2,07-2,24 (m, 1H); 1,95-2,07 (m, 1H); 1,60-1,89 (m, 2H); 1,00-1,45 (m, 9H).

Descripción 14: (2S,5R)-2-(Aminocarbonil)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D14):



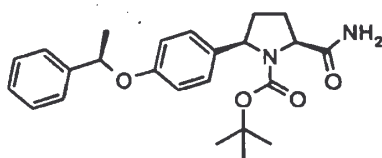
Se añadió 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (30 μ l, 0,220 mmol) a una disolución de (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D13, 45 mg, 0,146 mmol) y carbonato de potasio (30 mg, 0,217 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se añadieron acetato de etilo y agua. La fase orgánica entonces se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando ciclohexano / acetato de etilo (de 7:3 a 6:4) para producir el compuesto del título (51 mg, 85%); R_t (HPLC): 5,56 min; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,28; $^1\text{H-NMR}$ (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 (sa, 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 (sa, 9H).

Los siguientes compuestos de fórmula (IIc) se prepararon usando un procedimiento similar al descrito en la Descripción 14 partiendo de (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D13) y usando el bromuro de bencilo apropiado.



Nº	R ⁸	Caracterización
D15	3-fluorofenilo	R _f (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,28. R _t (HPLC): 5,62 min. MS: (ES/+) 437 m/z: [M+Na ⁺]. C ₂₃ H ₂₇ FN ₂ O ₄ requiere 414; ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ(ppm): 7,42-7,28 (m, 2H); 7,25-7,12 (m, 4H); 7,02 (dt, 1H); 6,90 (d, 2H); 5,45-5,37 (sa, 1H); 5,08 (s, 2H); 4,75-4,60 (m, 1H); 4,53-4,45 (m, 1H); 2,58-2,48 (m, 1H); 2,34-2,25 (m, 1H); 2,09-1,90 (m, 2H); 1,30-1,12 (sa, 9H).
D16	3-cianofenilo	R _f (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,25, MS: (ES/+) 444 m/z: [M+Na ⁺]. C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₄ requiere 421; ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ(ppm): 7,9 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,7-7,4 (m, 3H), 7,3 (s, 1H), 6,9 (m, 3H), 5,2 (s, 2H), 4,8-4,5 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,9-1,5 (m, 3H), 1,4-1,0 (m, 8H).
D17	4-fluorofenilo	R _f (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,29, MS: (ES/+) 437 m/z: [M+Na ⁺]. C ₂₃ H ₂₇ FN ₂ O ₄ requiere 414.
D18	2-cianofenilo	R _f (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,25, MS: (ES/+) 444 m/z: [M+Na ⁺]. C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₄ requiere 421.
D19	4-cianofenilo	R _f (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,25, MS: (ES/+) 444 m/z: [M+Na ⁺]. C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₄ requiere 421.
D20	2-(trifluorometoxi)-fenilo	R _f (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,29, MS: (ES/+) 503 m/z: [M+Na ⁺]. C ₂₄ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₅ requiere 480.

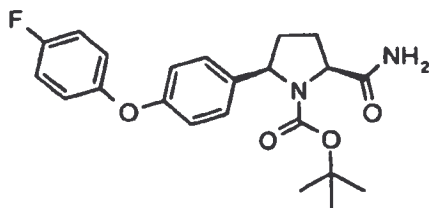
Descripción 21: (2S,5R)-2-(Aminocarbonil)-5-(4-[(1R)-1-feniletil]oxi)fenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D21):



- 5 PPh₃ soportada en poliestireno (100mg, 1,5mmol) y DIAD (30mg, 1,5mmol) se añadieron a una solución de (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D13, 30mg, 0,10mmol) en THF seco (1ml) a 0°C. Después de 15min, se añadió (1R)-1-feniletanol (24,4mg, 0,2mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2h. La resina se separó por filtración y el disolvente
- 10 se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando

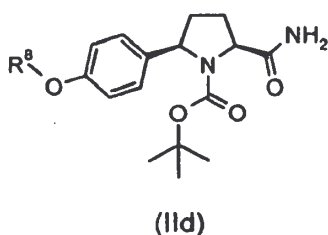
ciclohexano/acetato de etilo/ (8:2) para proporcionar el compuesto del título (20mg, 48%); R_t (HPLC): 5,70min, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,31 (s, 9H); 1,53 (d, 3H); 1,65 - 1,78 (m, 1H); 1,79 - 1,92 (m, 1H); 1,93 - 2,03 (m, 1H); 2,07 - 2,21 (m, 1H); 4,50 (sa, 1H); 4,70 (sa, 1H); 5,41 - 5,50 (m, 1H); 6,78 (d, 2H); 6,91 (s, 1H); 7,23 (sa, 1H); 7,31 (sa, 2H); 7,39 (sa, 4H); 7,44 (sa, 1H).

Descripción 22: (2S,5R)-2-(Aminocarbonil)-5-{4-[4-(4-fluorofenil)oxi]fenil}-1-pirrolidin-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D22)



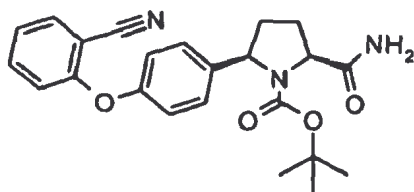
Este compuesto se preparó en dos lotes en diferentes condiciones (Condiciones A y B). En un vial cerrado, (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D13, 19mg, 0,062mmol), acetato de cobre(II) (11mg, 0,062mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (17mg, 0,124mmol) y tamiz molecular se suspendieron en DCM. Después se añadió, o bien piridina (Condición A, 24,5mg, 0,31mmol) o trietilamina (Condición B, 31,3mg, 0,31mmol) y la reacción se sacudió a temperatura ambiente durante 24h. Los productos brutos de reacción de las Condiciones A y B se combinaron, filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo/ (7:3) para proporcionar el compuesto del título (28mg, 56%); R_t (HPLC): 5,61 min; MS: (ES/+) m/z: 423 $[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ requiere 400; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,08 (s, 9H); 1,73 - 1,84 (m, 1H); 1,86 - 1,96 (m, 1H); 2,00 - 2,11 (m, 1H); 2,17 - 2,27 (m, 1H); 4,56 - 4,73 (m, 1H); 4,74 - 4,86 (m, 1H); 6,92 (sa, 2H); 6,95 (sa, 1H); 7,02 (sa, 2H); 7,21 (t, 2H); 7,38 (s, 1H); 7,64 (sa, 2H).

Los siguientes compuestos de fórmula (IId) se prepararon usando un procedimiento similar al descrito en la Descripción 22 partiendo de (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D13) y usando el ácido borónico apropiado en la Condición A.



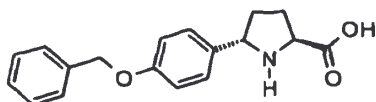
Nº	R ⁸	Caracterización
D23	4-cianofenilo	R _t (HPLC): 5,29 min; ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1,10 (s, 9H); 1,79 (sa, 1H); 1,93 (sa, 1H); 2,03 - 2,13 (m, 1H); 2,19 - 2,30 (m, 1H); 4,62 - 4,77 (m, 1H); 4,81 - 4,92 (m, 1H); 6,97 (sa, 1H); 7,06 (sa, 4H); 7,41 (s, 1H); 7,74 (sa, 2H); 7,83 (d, 2H).
D24	fenilo	R _t (HPLC): 5,51 min; MS: (ES/+) 405 m/z: [M+Na ⁺]. C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₄ requiere 382. ¹ H-NMR (400 MHz, CHCl ₃ -d) δ (ppm): 1,24 (s, 9H); 1,59 - 1,81 (m, 2H); 1,97 (sa, 1H); 2,25 - 2,39 (m, 1H); 4,59 - 4,76 (m, 1H); 5,34 - 5,45 (m, 1H); 6,93 - 7,03 (m, 3H); 7,17 - 7,38 (m, 8H).
D25	3-fluorofenilo	MS: (ES/+) 423 m/z: [M+Na ⁺]. C ₂₂ H ₂₅ FN ₂ O ₄ requiere 400.

Descripción 26: (2*S*,5*R*)-2-(Aminocarbonil)-5-{4-[(2-cianofenil)oxi]fenil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D26):



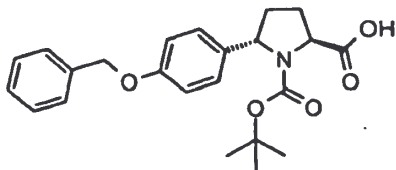
- 5 Una solución de (2*S*,5*R*)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D13, 50mg, 0,163mmol), 2-fluorobenzonitrilo (40mg, 0,326mmol) y K₂CO₃ (34mg, 0,245mmol) en DMF (1ml) se calentó bajo irradiación con microondas durante 30min a 120°C. Después se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera enfriada con hielo. La solución se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo/ (75:25) para proporcionar el compuesto del título (50mg, 75%); R_t (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,10; R_t (HPLC) 5,17min.; MS: (ES/+) m/z: 430 [M+Na⁺], C₂₃H₂₅N₃O₄ requiere 407.

- 15 **Descripción 27: (5*S*)-5-{4-[(Fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolina (D27):**



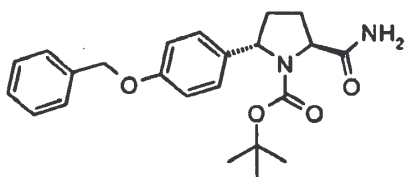
El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la Descripción 10, partiendo de (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinato de metilo (D9, 600 mg, 1,92 mmol); R_t (HPLC): 3,66 min; MS: (ES/-) m/z : 296 [M-H]; MS: (ES/+) m/z : 298 [M+H]; $C_{18}H_{19}NO_3$ requiere 297.

Descripción 28: (5S)-1-[[1,1-Dimetiletil]oxi]carbonil]-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolina (D28)



El compuesto del título se sintetizó (695 mg, 90% en dos etapas) siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 11, comenzando a partir de (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolina (D27). El material bruto puede utilizarse sin más purificación en la siguiente etapa; R_t (HPLC): 5,72 min; MS: (ES/-) m/z : 396 [M-H]; MS: (ES/+) m/z : 420 [M+Na⁺], $C_{23}H_{27}NO_5$ requiere 397, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,70-12,42 (sa, 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 y 5,06 (s, s, 2H); 4,96-4,91 y 4,86-4,81 (m, m, 1H); 4,44-4,40 y 4,39-4,34 (m, m, 1H); 2,36-2,13 (m, 2H); 1,90-1,80 (m, 1H); 1,69-1,57 (m, 1H); 1,33 y 1,09 (s, s, 9H).

Descripción 29: (2S,5S)-2-(Aminocarbonil)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidin-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D29):

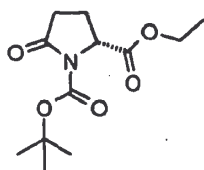


20

El compuesto del título se sintetizó (600 mg, 87%) siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la Descripción 12, comenzando a partir de (5S)-1-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolina (D28, 690 mg, material bruto); R_t (HPLC): 5,23 min; MS: (ES/+) m/z : 419 [M+Na⁺]; $C_{23}H_{28}N_2O_4$ requiere 396.

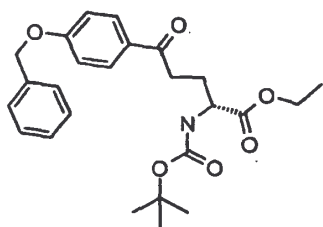
Descripción 32: (2R)-5-Oxo-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-etilo (D32):

25



El compuesto del título se sintetizó (14 g, 71%) siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la Descripción 5, partiendo de 5-oxo-D-prolinato de etilo (12 g, 75,6 mmol) disponible en el mercado; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 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, 1H); 1,50 (s, 9H); 1,31 (t, 3H).

Descripción 33: (2R)-2-(((1,1-Dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-5-oxo-5-{4-((fenilmetil)oxi)-fenil}pentanoato de etilo (D33):



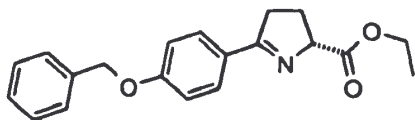
10

El compuesto del título se sintetizó (2,9 g, 16%) siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 6, comenzando a partir de (2R)-5-oxo-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-etilo (D32, 10,5 g, 40,8 mmol) y 4-yodofenil fenilmetil éter (13,34 g, 43 mmol); R_t (HPLC): 6,37 min; MS: (ES/+) 464 m/z: $[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ requiere 441; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,92 (d, 2H); 7,29-7,45 (m, 5H); 6,99 (d, 2H); 5,18 (sa, 1H); 5,12 (s, 2H); 4,29-4,4 (ma, 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).

15

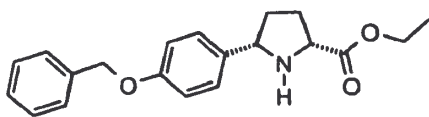
Descripción 34: (2R)-5-{4-[(Fenilmetil)oxi]fenil}-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo (D34):

20

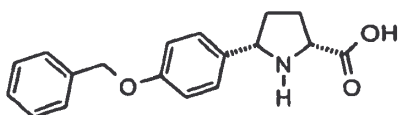


25

El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la Descripción 7, comenzando a partir de (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-5-oxo-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}pentanoato de etilo (D33, 2,9 g, 6,57 mmol). El material bruto puede utilizarse sin más purificación en la siguiente etapa; R_t (HPLC): 3,80 min; MS: (ES/+) 324 m/z: $[\text{MH}^+]$, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ requiere 323.

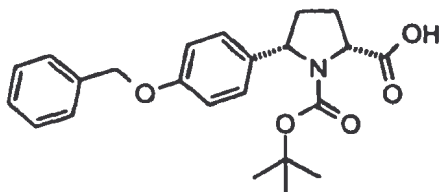
Descripción 35: (5S)-5-{4-[(Fenilmetil)oxi]fenil}-D-prolinato de etilo (D35):

El compuesto del título se sintetizó (1,84 g, 86% a lo largo de dos etapas) siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 8, utilizando el material bruto obtenido en la descripción 34; Rt (HPLC): 4,03 min; MS: (ES/+) 326 m/z: [MH⁺]; C₂₀H₂₃NO₃ requiere 325; ¹H-NMR (500 MHz, CHCl₃-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).

Descripción 36: (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-D-prolina (D36):

10

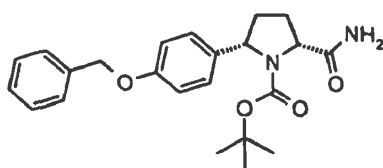
El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la Descripción 10, comenzando a partir de (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-D-prolinato de etilo (D35, 340 mg, 1,045 mmol); R^t (HPLC): 3,62 min; MS: (ES/+) 298 m/z: [MH⁺], C₁₈H₁₉N₃O₃ requiere 297.

Descripción 37: (5S)-1-[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil}-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-D-prolina (D37):

El compuesto del título se sintetizó (440 mg, cuant. a lo largo de dos etapas) siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la Descripción 11, comenzando a partir de (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-D-prolina (D36); Rt (HPLC): 5,77 min; MS: (ES/+) 420 m/z: [M+Na⁺]; C₂₃H₂₇N₃O₅ requiere 397; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,55 (sa, 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).

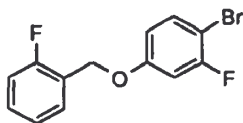
Descripción 38: (2R,5S)-2-(Aminocarbonil)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidin-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D38):

25



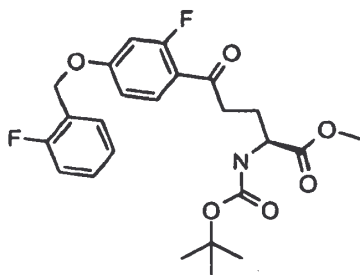
- El compuesto del título se sintetizó (250 mg, 56%) siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la Descripción 12, partiendo de (5S)-1-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-D-prolina (D37, 440 mg, 1,11 mmol);
- 5 Rt (HPLC): 5,52 min; MS: (ES/+) 419 m/z: [M+Na⁺]; C₂₃H₂₈N₂O₄ requiere 396.

Descripción 41: 4-Bromo-3-fluorofenil (2-fluorofenil)metil éter (D41)



- Una solución de 4-bromo-3-fluorofenol (5g, 25mmol), bromuro de 2-fluorobencilo (4,94g, 26mmol) y carbonato de potasio (5,39g, 39mmol) se agitó a
- 10 temperatura ambiente durante 6h. El disolvente se evaporó, el residuo se recogió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (8,11g) como un sólido blanco; R_t (HPLC) 6,31 min.

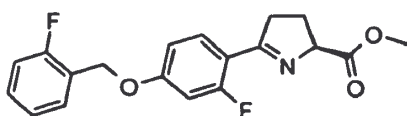
- Descripción 42: (2S)-2-[[[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-5-(2-fluoro-4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-5-oxopentanoato de metilo (D42):**
- 15



- A una solución de 4-bromo-3-fluorofenil (2-fluorofenil)metil éter (D41, 500mg, 1,67mmol) y TMEDA (178mg, 1,53mmol) en THF seco (7ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno se añadió una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano (1ml, 1,6mmol) gota a
- 20 gota. La suspensión resultante se agitó a -78°C durante 15 minutos y después se añadió gota a gota a una solución de (2S)-5-oxo-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (D5, 338mg, 1,39mmol) en THF seco (2ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 1h, después se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separaron las fases y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó
- 25 sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se

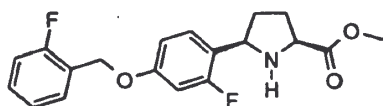
purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano / acetato de etilo (9:1 a 85:15) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (254mg, 39%); ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ (ppm): 8,00-7,80 (m, 1H); 7,53-7,42 (m, 1H); 7,42-7,25 (m, 1H); 7,23-7,05 (m, 2H); 6,90-6,80 (m, 1H); 6,75-6,65 (m, 1H); 5,18 (s, 2H); 4,50-4,30 (m, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,18-2,85 (m, 2H); 2,40-2,20 (m, 1H); 2,15-1,90 (m, 1H); 1,40 (s, 9H).

Descripción 43: (2S)-5-(2-Fluoro-4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D43):



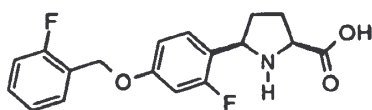
El compuesto del título se sintetizó por el procedimiento de la Descripción 7 a partir de (2S)-2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-5-(2-fluoro-4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-5-oxopentanoato de metilo (D42, 250mg, 0,54mmol). El material bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional; R_t (HPLC): 3,84 min; MS: (ES/+) 346 m/z: $[\text{MH}^+]$. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ requiere 345.

Descripción 44: (5R)-5-(2-Fluoro-4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinato de metilo (D44):



El compuesto del título se sintetizó (150mg, 80% en 2 etapas) por el procedimiento de la Descripción 8 a partir de (2S)-5-(2-fluoro-4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D43, como producto bruto obtenido en la Descripción 43). Además, en el procedimiento de la Descripción 8, se realizó una purificación adicional en cartucho SCX; R_t (HPLC): 3,91 min; ^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ (ppm): 7,45-7,58 (m, 2H); 7,27-7,38 (m, 1H); 7,15 (t, 1H); 7,08 (t, 1H); 6,79 (d, 1H); 6,70 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,47 (dd, 1H); 3,96 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,17-2,28 (m, 2H); 2,05-2,16 (m, 1H); 1,70-1,80 (m, 1H).

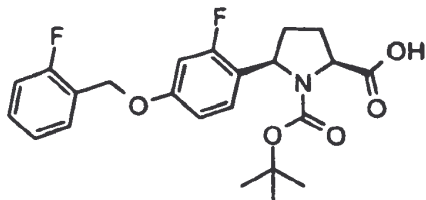
Descripción 45: (5R)-5-(2-Fluoro-4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolina (D45):



El compuesto del título se sintetizó por el procedimiento de la Descripción 10 a partir de (5R)-5-(2-fluoro-4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinato de metilo (D44,

150mg, 0,43mmol); R_t (HPLC): 3,76 min; MS: (ES/-) m/z : 332 [M-H], $C_{18}H_{17}F_2NO_3$ requiere 333.

Descripción 46: (5R)-1-[[[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil]-5-(2-fluoro-4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolina (D46):

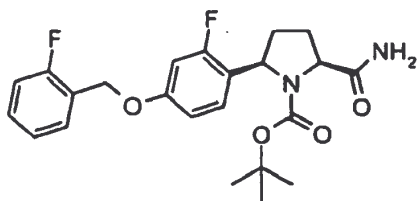


5

El compuesto del título se sintetizó (260mg, cuant.) por el procedimiento de la Descripción 11 a partir de (5R)-5-(2-fluoro-4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolina (D45). El material bruto puede utilizarse sin más purificación en la siguiente etapa; R_t (HPLC): 6,04 min; MS: (ES/-) m/z : 432 [M-H]; MS: (ES/+) m/z : 456 [M+Na⁺], $C_{23}H_{25}F_2NO_5$ requiere 433.

10

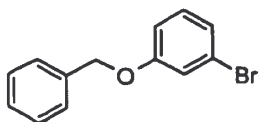
Descripción 47: (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(2-fluoro-4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1-pirrolidincarcboxilato de 1,1-dimetiletilo (D47):



15

El compuesto del título se sintetizó (130mg, 70% en tres etapas) por el procedimiento de la Descripción 12 a partir (5R)-1-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-5-(2-fluoro-4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolina (D46, 260mg de material bruto, max. 0,43mmol); R_t (HPLC): 5,73 min; MS: (ES/+) m/z : 455 [M+Na⁺], $C_{23}H_{26}F_2N_2O_4$ requiere 432.

Descripción 48: 3-Bromofenil fenilmetil éter (D48):

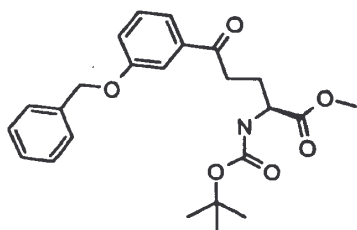


20

El compuesto del título se sintetizó (4,8g, quant.) por el procedimiento de la Descripción 41 a partir de 3-bromofenol (3g, 17,3mmol) y bromuro de bencilo (2,1ml); R_t (HPLC): 6,42 min;

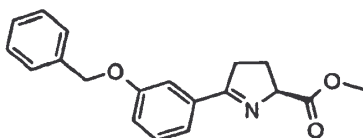
Descripción 49: (2S)-2-([[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil]amino)-5-oxo-5-[3-[(fenil)metil]oxi]-fenil]pentanoato de metilo (D49):

25



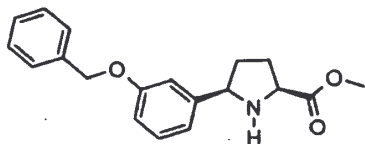
El compuesto del título se sintetizó (420mg, 6%) por el procedimiento de la Descripción 6 a partir de (2S)-5-oxo-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (D5, 3,69g, 15,2mmol) y 3-bromofenil fenilmetil éter (D48); R_t (HPLC): 6,2 min;

5 **Descripción 50: (2S)-5-{3-[(Fenilmetil)oxi]fenil}-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D50):**



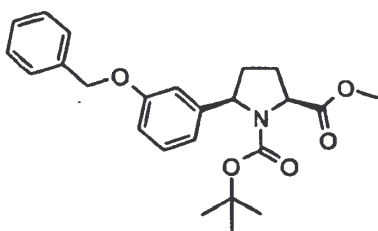
El compuesto del título se sintetizó (666mg) por el procedimiento de la Descripción 7 a partir de (2S)-2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-5-oxo-5-{3-
10 [(fenilmetil)oxi]-fenil}pentanoato de metilo (D49, 420mg, 1mmol). El material bruto puede utilizarse sin más purificación en la siguiente etapa; R_t (HPLC): 3,99 min;

Descripción 51: (5R)-5-{3-[(Fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinato de metilo (D51):



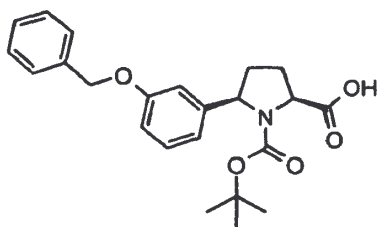
El compuesto del título se sintetizó (270mg, 87%) por el procedimiento de la Descripción 8 a partir de (2S)-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-
15 carboxilato de metilo (D50, material bruto de la Descripción 50, 666mg); R_t (HPLC): 3,70 min; MS: (ES/+) m/z : 312 [MH^+], $C_{19}H_{21}NO_3$ requiere 311; ^1H NMR (400 MHz, $CHCl_3-d$) δ (ppm): 7,41 (d, 2H); 7,35 (t, 2H); 7,26 - 7,32 (m, 1H); 7,19 - 7,25 (m, 1H); 7,09 (t, 1H); 7,00 (d, 1H); 6,84 (dd, 1H); 5,04 (s, 2H); 4,17 (dd, 1H); 3,94 (dd, 1H); 3,74
20 (s, 3H); 2,01 - 2,24 (m, 3H); 1,63 - 1,75 (m, 1H).

Descripción 52: (2S,5R)-5-{3-[(Fenilmetil)oxi]fenil}-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (D52):



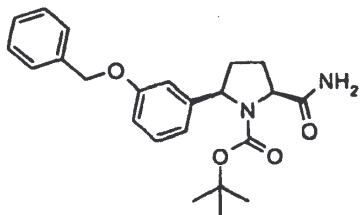
- 5 El compuesto del título se sintetizó (2,6g, quant.) por el procedimiento de la Descripción 11 a partir de (5R)-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinato de metilo (D51, 1,66g, 5,33mmol). El material bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional; R_t (HPLC): 6,54min.

Descripción 53: (5R)-1-[[[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil]-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolina (D53):



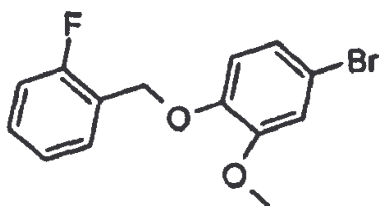
- 10 El compuesto del título se sintetizó (400mg, 99%) por el procedimiento de la Descripción 11 a partir de (2S,5R)-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (D52, 600mg, material bruto); R_t (HPLC): 5,81 min.

Descripción 54: (2S,5R)-2-(Aminocarbonil)-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidin-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D54):



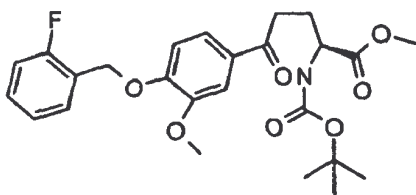
- 15 El compuesto del título se sintetizó (430mg, quant.) por el procedimiento de la Descripción 12 a partir de (5R)-1-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolina (D53, 430mg, 1,08mmol); R_t (HPLC): 5,54 min; MS: (ES/+) m/z: 419 [M+Na⁺]; C₂₃H₂₈N₂O₄ requiere 396.

Descripción 59: 4-Bromo-1-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]-2-(metiloxi)benceno (D59)



Una suspensión de 4-bromo-2-(metiloxi)fenol (3,0g, 14,78mmol), carbonato de potasio (2,99g, 22,17mmol) y bromuro de 2-fluorobencilo (1,78ml, 14,78mmol) en acetonitrilo (20ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió éter dietílico. Después, la fase orgánica se lavó con agua y NaOH 1 M, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (4,388g, cuant.). Rt (HPLC): 6,25 min; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,0 (m, 2H), 5,1 (s, 2H), 3,7 (s, 3H).

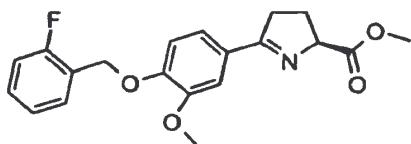
Descripción 60: (2S)-2-({[(1,1-Dimetiletil)oxil]carbonil}amino)-5-[4-{{(2-fluorofenil)-metil}oxi}-3-(metiloxi)fenil]-5-oxopentanoato de metilo (D60)



Se añadió 1,2-dibrometano (106uL, 232mg, 1,233mmol) a una suspensión de magnesio (300mg, 12,33mmol) en THF seco (3mL). Después se añadió gota a gota una solución de 4-bromo-1-{{(2-fluorofenil)metil}oxi}-2-(metiloxi)benceno (D59, 2,40g, 8,22mmol), preparado por un procedimiento análogo al descrito aquí más arriba, en THF seco (17ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5h. La formación del compuesto de Grignard se siguió mediante HPLC (Rt(HPLC, 1-fluoro-2-{{(2-(metiloxi)fenil}oxi}metil)benceno): 5,59min, Rt (HPLC, D59): 6,24min). Cuando la reacción paró, se añadió una cantidad adicional de 1,2-dibrometano (0,1eq). Cuando la formación del compuesto de Grignard fue completa, la mezcla se añadió gota a gota a una solución de (2S)-5-oxo-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (D5, 1g, 4,11mmol) en THF seco (20ml) a -65°C. La agitación a -65°C se continuó durante 3,5h. Después se añadieron isopropanol y dietiléter, la capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de amonio, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente de ciclohexano / acetato de etilo (40% a 100%) para proporcionar el compuesto del título (900mg, 46%). MS: (ES/+) m/z: 376 [M-BOC⁺], C₂₅H₃₀FNO₇ requiere 475; UPLC: 0,84min, m/z: 476 [MH⁺], ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7,6 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3-

7,2 (m, 4H), 5,2 (s, 2H), 4,1 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 3,2-3,0 (m, 2H), 2,1-2,0 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,4 (s, 9H).

Descripción 61: (2R)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo (D61):

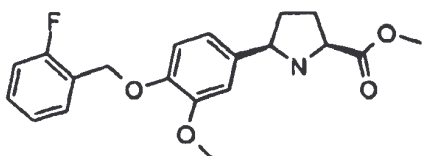


5

El compuesto del título se sintetizó por el procedimiento de la Descripción 7 a partir de (2S)-2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-5-[4-{{[(2-fluorofenil)metil]oxi}-3-(metiloxi)fenil}-5-oxopentanoato de metilo (D60, 900mg, 1,892mmol). El material bruto (1,6g) se usó sin más purificación en la siguiente etapa. UPLC: Rt=0,60min, MS: (ES/+) 358 m/z: [MH⁺], C₂₀H₂₀FNO₄ requiere 357.

10

Descripción 62: (5R)-5-[4-{{[(2-Fluorofenil)metil]oxi}-3-(metiloxi)fenil}-L-prolinato de metilo (D62):

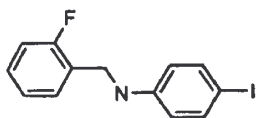


15

El compuesto del título se sintetizó por el procedimiento de la Descripción 58 a partir de (2R)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo (D61, 1,6g). El material bruto se purificó a través de un cartucho SCX para proporcionar el compuesto del título (D62, 605mg). UPLC: Rt=0,56min, MS: (ES/+) m/z: 360 [MH⁺], C₂₀H₂₂FNO₄ requiere 359; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 4,1 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 3,0 (sa, 1H), 2,1 (m, 2H), 1,9(m, 1H), 1,5(m, 1H).

20

Descripción 63: N-[(2-Fluorofenil)metil]-4-yodoanilina (D63)

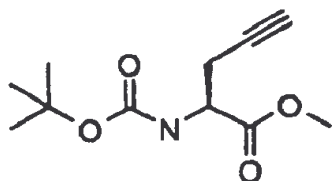


25

Una solución de 4-yodoanilina (1g, 4,5mmol), 2-fluorobenzaldehído (0,48ml, 0,566g, 4,5mmol) y triacetoxiborohidruro (1,9g, 9,0mmol) en 1,2-dicloroetano (20ml) se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. Después de añadir agua, la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y evaporaron para dar el compuesto del título (1,612g, cuant.). El material bruto se usó

sin más purificación. MS: (ES/+) m/z: 328 [MH⁺], C₁₃H₁₁FIN requiere 327; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,4-7,1 (m, 6H), 6,4 (d, 2H), 4,3 (m, 1H), 2,5 (m, 2H).

Descripción 64: (2S)-2-({[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-4-pentinoato de metilo (D64)

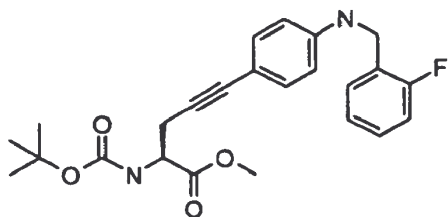


5

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (16ml, 26g, 221mmol) a una solución enfriada (0°C) de ácido (2S)-2-amino-4-pentinoico (5,0g, 44,18mmol, comercial) en metanol (seco, 100ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 5,5 h, el disolvente se evaporó y el residuo se recogió en 1,4-dioxano (100ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50ml). Después se añadió BOC₂O (10,1g, 46,4mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica separada se lavó con solución de bicarbonato, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El material bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo /ciclohexano (1:100 a 3:7) para proporcionar el compuesto del título (7,35g, 73%); MS: (ES/+) m/z: 250 [MNa]⁺, C₁₁H₁₇NO₄ requiere 227. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7,3 (d, 1H), 4,1 (m, 1H), 2,9 (s, 1H), 2,6-2,5 (m, 2H), 1,4 (s, 9H).

Descripción 65: (2S)-2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-5-(4-{[(2-fluorofenil)-metil]-amino}fenil)-4-pentinoato de metilo (D65)

20

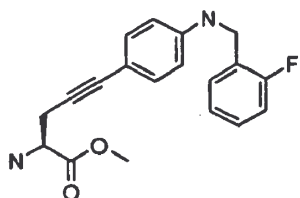


A una solución agitada de (2S)-2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-4-pentinoato de metilo (D64, 365mg, 1,60mmol), preparado por un procedimiento análogo al descrito aquí más arriba, N-[(2-fluorofenil)metil]-4-yodoanilina (D63, 630mg, 1,92mmol) y dietilamina (0,82ml, 585mg, 8mmol) se añadió CuI (30mg, 0,08mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (56mg, 0,08mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5h, se añadió acetato de etilo y la solución se extrajo con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), filtró y evaporó. El material

25

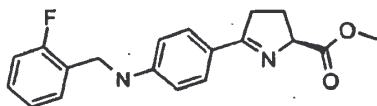
bruto resultante se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente de ciclohexano, acetato de etilo (5%-40%) sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título - (192mg, 28%); UPLC: 0,88min, MS: (ES/+) m/z: 427 [MH]⁺, C₂₄H₂₇N₂O₄ requiere 426.

5 **Descripción 66: (2S)-2-Amino-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]amino]fenil]-4-pentinoato de metilo (D66)**



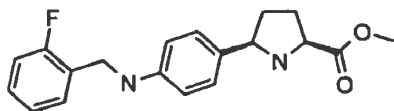
Una solución de (2S)-2-([[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]amino]fenil]-4-pentinoato de metilo (D65, 192mg, 0,450mmol) en DCM que
10 contiene 5% de TFA (10,5ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4,5h. Después Se añadió NH₃ al 28% en agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y evaporaron para proporcionar el compuesto del título (132mg). El producto bruto se usó sin purificar en la siguiente etapa. UPLC: 0,56min, MS: (ES/+) m/z: 327 [MH]⁺, C₁₉H₁₉N₂O₂ requiere 326.

15 **Descripción 67: (2S)-5-(4-[[[(2-Fluorofenil)metil]amino]fenil]-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D67)**



Una solución de (2S)-2-amino-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]amino]fenil]-4-pentinoato de metilo D66, 132mg) y triflato de plata (11mg, 0,045mmol) se agitó a
20 temperatura ambiente 6,5h. Después se añadió gel de sílice y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo un gradiente de ciclohexano / acetato de etilo (12% a 100%) para proporcionar el compuesto del título (39mg, 26%). MS: (ES/+) m/z: 327 [MH]⁺, C₁₉H₁₉N₂O₂ requiere 326.

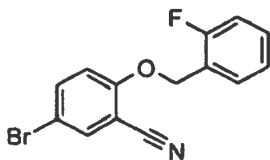
25 **Descripción 68: (5R)-5-(4-[[[(2-Fluorofenil)metil]amino]fenil]-L-prolinato de metilo (D68)**



Una solución de (2S)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]amino]fenil]-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D67, 39mg, 0,119mmol) y Pt al 5% sobre carbono en

acetato de etilo (10ml) se agitó bajo 1 atm de hidrógeno durante 4,5h, se filtró sobre celite y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (36mg, 92%). MS: (ES/+) m/z: 329 [MH]⁺, C₁₉H₂₁FN₂O₂ requiere 328.

Descripción 69: 5-Bromo-2-([(2-fluorofenil)metil]oxi}benzonitrilo (D69):



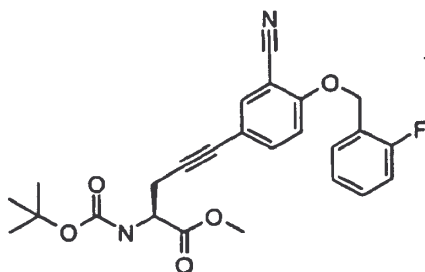
5

Una solución de 5-bromo-2-hidroxibenzonitrilo (3,31g, 16,71mmol), sintetizado como se describe en J. Org. Chem. 1997, 13, 4504-4506, bromuro de 2-fluorobencilo (obtenible en el mercado, 2,02ml, 3,16g, 16,71mmol) y carbonato de potasio (3,46g, 25,06mmol) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después se añadió éter dietílico y la solución se lavó con agua, NaOH 1M y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), filtró y evaporó para proporcionar el compuesto del título (4,74g, 92%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 8,0 (M, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,5-7,3 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 5,3 (s, 2H).

10

Descripción 70: (2S)-5-(3-Ciano-4-([(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2-([(1,1-dimetil-etil]oxi]carbonil]amino)-4-pentinoato de metilo (D70)

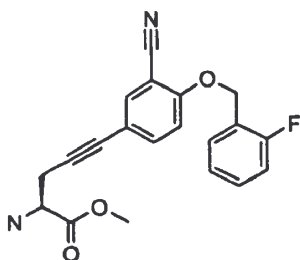
15



20

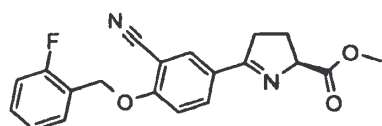
El compuesto del título (65mg, 32%) se sintetizó de un modo análogo al descrito en la Descripción 65 a partir de 5-bromo-2-([(2-fluorofenil)metil]oxi}benzonitrilo (D69, 161 mg, 0,53mmol). UPLC: Rt=0,86min, MS: (ES/+) m/z: 453 [MH]⁺, C₂₅H₂₅FN₂O₅ requiere 452.

Descripción 71: (2S)-2-Amino-5-(3-ciano-4-([(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-4-pentinoato de metilo (D71):



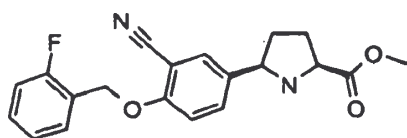
Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (225ul, 248mg, 3,16mmol) a una solución de (2S)-5-(3-ciano-4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-2-([1,1-dimetiletil]oxi)-carbonil}amino)-4-pentinoato de metilo (D70, 286mg, 0,631 mmol), preparado por un procedimiento análogo al descrito aquí más arriba, en acetato de etilo seco (10ml) y metanol seco (2ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se evaporó el disolvente, se añadieron agua (10ml) y dioxina (10ml) y el pH se ajustó a 10 usando NH₃ al 28% en agua. La mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y evaporaron. El producto bruto se usó en la etapa siguiente. MS: (ES/+) m/z: 353 [MH⁺], C₂₀H₁₇FN₂O₃ requiere 352.

10 **Descripción 72: (2S)-5-(3-ciano-4-[[2-fluorofenil]-metil]oxi}fenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D72):**



El (2S)-5-(3-ciano-4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D72, 70mg) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Descripción 67 usando : (2S)-2-Amino-5-(3-ciano-4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-4-pentinoato de metilo (D71). UPLC: Rt = 0,72min, MS: (ES/+) m/z: 353 [MH⁺], C₂₀H₁₇FN₂O₃ requiere 352.

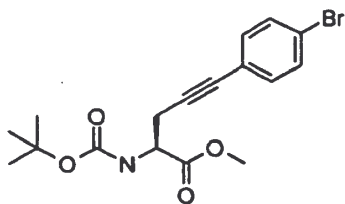
Descripción 73: (5R)-5-(3-Ciano-4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinato de metilo (D73):



20 Una suspensión de (2S)-5-(3-ciano-4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D72, 70mg, 0,198mmol) y Pt (5% sobre carbono) en acetato de etilo (10ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La filtración sobre celite y la evaporación subsiguiente dieron el compuesto del título (64mg, 91%).

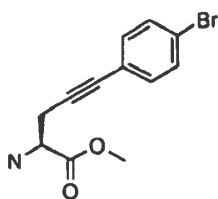
25 El material obtenido se usó sin purificar en la siguiente etapa. UPLC: Rt = 0,55min, MS: (ES/+) m/z: 355 [MH⁺], C₂₀H₁₉FN₂O₃ requiere 354.

Descripción D74: (2S)-5-(4-Bromofenil)-2-([1,1-dimetiletil]oxi)carbonil}amino)-4-pentinoato de metilo (D74)



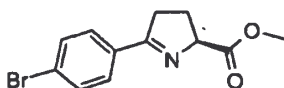
Una solución de (2S)-2-((1,1-dimethylethoxy)carbonyl)amino)-4-pentinoato de metilo (D64, 1,020g, 4,49mmol), preparado por un procedimiento análogo al descrito aquí más arriba, 4-yodo-bromobenceno (1,524g, 5,38mmol), dietilamina (2,28ml, 1,62g, 22,12mmol), CuI (84mg, 0,441mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (156mg, 0,22mmol) en éter dietílico (10ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24h. Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de amonio, se secó (Na₂SO₄), filtró y evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo (98:2 to 80:20) para proporcionar el compuesto del título (1,199g, 69%). MS: (ES/+) m/z: 404, 406 [MH⁺], C₁₇H₂₀BrNO₄ requiere 404. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7,56 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 1,40 y 1,38 (2xs, 9H).

Descripción D75: (2S)-2-Amino-5-(4-bromofenil)-4-pentinoato de metilo (D75)



A una solución de (2S)-5-(4-bromofenil)-2-((1,1-dimethylethoxy)carbonyl)amino)-4-pentinoato de metilo (D74, 1,199g, 3,136mmol) en EtOAc seco (18ml) y metanol seco (2ml) se añadió AcCl (1,14ml, 1,25g, 15,98mmol). Una vez separado el disolvente el residuo se purificó usando un cartucho SCX proporcionando el compuesto del título (849mg, 95%). UPLC: Rt 0,51 min, MS: (ES/+) m/z: 282, 284 [MH⁺], C₁₂H₁₂BrNO₂ requiere 282.

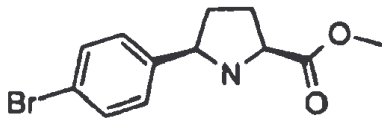
Descripción D76: (2S)-5-(4-Bromofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D76)



Una solución de (2S)-2-amino-5-(4-bromofenil)-4-pentinoato de metilo (D75, 849mg, 3,009mmol) y triflato de plata(I) en acetonitrilo (30ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después se añadió salmuera y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y

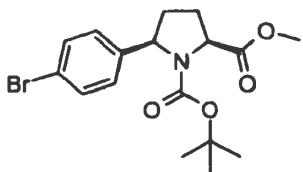
evaporaron para proporcionar el compuesto del título (874mg, 96%). UPLC: Rt 0,70min; MS: (ES/+) m/z: 282, 284 [MH⁺], C₁₂H₁₂BrN₂O₂ requiere 282.

Descripción D77: (5R)-5-(4-Bromofenil)-L-prolinato de metilo (D77)



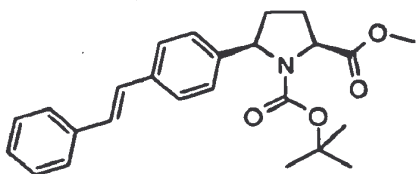
- 5 Una solución de (2S)-5-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D76, 799mg, 2,83mmol) y Pt/C (50mg) se agitó bajo hidrógeno (1atm) durante una noche. Después se añadió TFA (0,25ml) y se continuó la hidrogenación otras 2h. Después se añadió más Pt/C (100mg) y la mezcla se agitó durante 9 h más bajo hidrógeno (1atm). Después de eso, se añadió más catalizador (100mg) y TFA (0,25ml)
- 10 y se continuó la agitación otras 5h bajo atmósfera de hidrógeno. Después se añadió más catalizador (100mg). Después de 4 h más la reacción finalizó y la solución se filtró sobre celite, se evaporó y se purificó usando un cartucho SCX para proporcionar el compuesto del título (641mg, 79%). UPLC: Rt 0,47min; MS: (ES/+) m/z: 284, 286 [MH⁺]. C₁₂H₁₄BrN₂O₂ requiere 284.

- 15 **Descripción D78: (2S,5R)-5-(4-Bromofenil)-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (D78)**



- Una solución de (5R)-5-(4-bromofenil)-L-prolinato de metilo (D77, 641mg, 2,25mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (517mg, 2,37mmol) en DCM seco (10ml) se agitó durante 6,5h a temperatura ambiente. La reacción se evaporó y purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente de acetato de etilo / ciclohexano (5:95 a 40:60) para proporcionar el compuesto del título (636mg, 73%). UPLC: Rt 0,92min; MS: (ES/+) m/z: 384, 386 [MH⁺], C₁₇H₂₂BrNO₄ requiere 384.
- 20

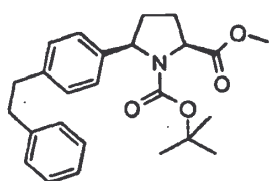
- 25 **Descripción 79: (2S,5R)-5-{4-[(E)-2-Feniletetil]fenil}-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (D79)**



A un vial que contenía (2S,5R)-5-(4-bromofenil)-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (D78, 100mg, 0,26mmol), carbonato de sodio (138mg,

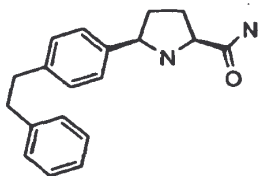
1,30mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-[(*E*)-2-feniletetil]-1,3,2-dioxaborolano (90mg, 0,39mmol) y Pd(PPh₃)₄ (30mg, 0,026mmol), se añadieron dioxano (2ml) y agua (1ml). La mezcla se agitó durante 2h a 80°C. Después de enfriar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se filtró por un tubo separador de fases y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo (1:0 a 9:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (90mg, 85%). R_t (HPLC): 7,02 min; MS: (ES/+) m/z: 308 (MH-Boc) C₂₅H₂₉NO₄ requiere 407.

Descripción 80: (2*S*,5*R*)-5-[4-(2-Feniletetil)fenil]-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletileto) y 2-metilo (D80)



A una solución de (2*S*,5*R*)-5-[4-[(*E*)-2-feniletetil]fenil]-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletileto) y 2-metilo (D79, 50mg, 0,12mmol) en metanol se añadió paladio (10mg, 10 % en peso como materia seca sobre carbono activo) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 4h. Se necesitó una carga más de catalizador (20mg) para que la reacción fuera completa (como lo demostro la HPLC). El catalizador se separó por filtración, el disolvente se separó a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (45mg, 92%). R_t (HPLC): 7,04 min; MS: (ES/+) m/z: 432 [M+Na] C₂₅H₃₁NO₄ requiere 409.

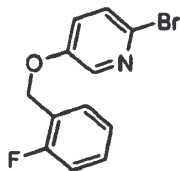
Descripción 81: (5*R*)-5-[4-(2-Feniletetil)fenil]-L-prolinamida (D81)



A una solución de (2*S*,5*R*)-5-[4-(2-feniletetil)fenil]-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletileto) y 2-metilo (D80, 43mg, 0,1mmol) en acetato de etilo (0,9ml) y metanol (0,1ml) a 0°C se añadió AcCl (86μl, 1,20mmol) y la mezcla se agitó durante seis horas a partir de 0°C a t.a. El disolvente se separó a vacío y el residuo se filtró a través de un cartucho SCX y después se disolvió en una solución 7N de amoníaco en metanol. Esta solución se agitó durante 18h a t.a. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (30mg, cuantitativo). R_t (HPLC): 3,84 min; MS: (ES/+) m/z: 295 [MH]⁺ C₁₉H₂₂N₂O requiere 294; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7,45-7,69 (sa, 1H); 7,28-7,35(m,4H); 7,16-7,25(m,5H); 5,31-5,63 (sa, 1H);

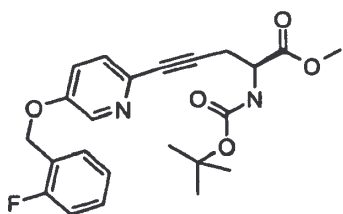
4,30-4,36(m,1H); 3,87-3,93(m,1H); 2,94(s,4H); 2,26-2,39(m,1H); 2,11-2,26(m,2H); 1,63-1,77(m,1H).

Descripción 82: 2-Bromo-5-[(2-fluorofenil)metil]oxi}piridina (D82)



- 5 A una solución de 6-bromo-3-piridinol (fuente comercial, 0,870g, 5,0mmol) en acetona (20ml) se añadieron carbonato de potasio (1,04g, 7,5mmol) y 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (Aldrich, 1,2ml, 10,0mmol) y la mezcla se agitó durante tres horas a t.a. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), filtró y evaporó. El residuo se purificó por
- 10 cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo (1:0 a 98:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,28g, 90%). MS: (ES/+) m/z: 282,284 [MH]⁺ C₁₂H₉BrFNO requiere 281,283; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8,12-8,20(m,1H); 7,43-7,53(m,1H); 7,32-7,43(m,2H); 7,16-7,24(m,2H); 7,07-7,16(m,1H); 5,17(s,2H).

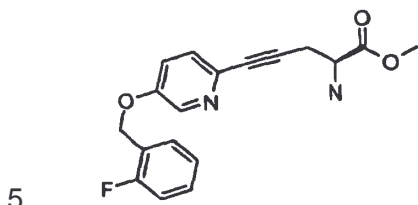
- 15 **Descripción 83: (2S)-2-([(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-5-(5-[(2-fluorofenil)-metil]oxi)-2-piridinil)-4-pentinoato de metilo (D83)**



- A una solución de 2-bromo-5-[(2-fluorofenil)metil]oxi}piridina (D82, 0,60g, 2,13mmol), (2S)-2-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-4-pentinoato de metilo (D64, 1,20g, 5,30mmol), sintetizado por un procedimiento análogo al descrito aquí más arriba, y dietilamina (1,10ml, 10,65mmol) en éter dietílico (20ml) se añadieron yoduro de cobre (0,042g, 0,22mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,077g, 0,11mmol) y la mezcla se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con una solución saturada de cloruro de amonio, se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. La
- 20
- 25 capa orgánica se secó (Na₂SO₄), filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo (9:1 a 8:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,36g, 40%). Rt (HPLC): 5,64 min; MS: (ES/+) m/z: 429 [MH]⁺ C₂₃H₂₅FN₂O₅ requiere 428; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8,28-8,39(m,1H); 7,44-7,53(m,1H); 7,32-7,41(m,2H); 7,16-

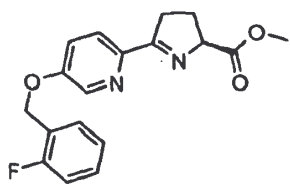
7,25(m,2H); 7,08-7,16(m,1H); 5,37-5,55(m,1H); 5,19(s,2H); 4,46-4,66(m,1H); 3,81(s,3H); 2,91-3,07(m,2H); 1,47(s,9H).

Descripción 84: (2S)-2-amino-5-(5-[(2-fluorofenil)metil]oxi)-2-piridinil)-4-pentinoato de metilo (D84)



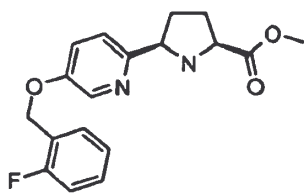
A una solución de (2S)-2-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)-5-(5-[(2-fluorofenil)metil]oxi)-2-piridinil)-4-pentinoato de metilo (D83, 0,43g, 1,0mmol), preparado por un procedimiento análogo al descrito aquí más arriba, en acetato de etilo (4,5ml) y metanol (0,5ml) a 0°C se añadió gota a gota AcCl (0,5ml, 7,0mmol) y la
 10 mezcla se agitó de 0°C a t.a. durante cuatro horas. El disolvente se separó a vacío. El residuo se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó, filtró y evaporó proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo (0,30g, 91%). Rt (HPLC): 3,60 min; MS: (ES/+) m/z: 329 [MH]⁺ C₁₈H₁₇FN₂O₃ requiere 328; 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃)
 15 δ(ppm): 8,30-8,36(m1H); 7,45-7,51(m,1H); 7,31-7,40(m,2H); 7,16-7,24(m,2H); 7,07-7,16(m,1H); 5,19(s,2H); 3,75-3,81(m,1H); 3,79(s,3H); 2,80-2,99(m,2H).

Descripción 85: (2S)-5-(5-[(2-fluorofenil)metil]oxi)-2-piridinil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D85)



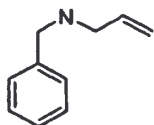
20 A una solución de (2S)-2-amino-5-(5-[(2-fluorofenil)metil]oxi)-2-piridinil)-4-pentinoato de metilo (D84, 300mg, 0,91mmol) en acetonitrilo se añadió triflato de plata (24mg, 0,091mmol) y la mezcla se agitó durante 60 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), filtró y evaporó proporcionando el compuesto del
 25 título como un sólido amarillo (300mg, cuantitativo). Rt (HPLC): 3,58 min; MS: (ES/+) m/z: 329 [MH]⁺ C₁₈H₁₇FN₂O₃ requiere 328.

Descripción 86: (5R)-5-(5-[(2-Fluorofenil)metil]oxi)-2-piridinil)-L-prolinato de metilo (D86)



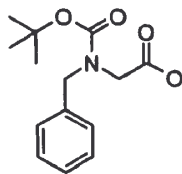
A una solución de (2S)-5-(5-[[2-fluorofenil]metil]oxi)-2-piridinil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D85, 300mg, 0,91mmol) en acetato de etilo se añadió platino sobre carbono activo (70mg, 5% en peso como materia seca *Degussa type* 5 *F101 RAW*) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (P=1atm) durante 4 horas. Después de añadir otra carga de ácido acético (0,4ml) y agitar durante 12 horas la reacción seguía siendo incompleta. Fue necesario añadir más catalizador (70mg) y ácido trifluoroacético para que la reacción finalizara. El catalizador se separó por filtración, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se filtró en un 10 cartucho SCX. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo (7:3 a 6:4) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (180mg, 60%). R_t (HPLC): 3,69 min; MS: (ES/+) m/z: 331[MH]⁺ C₁₈H₁₉FN₂O₃ requiere 330; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8,27-8,43(m,1H); 7,45-7,56(m,1H); 7,38-7,44(m,1H); 7,31-7,38(m,1H); 7,24-7,31(m,1H); 7,15- 15 7,23(m,1H); 7,08-7,15(m,1H); 5,18(s,2H); 4,32-4,41(m,1H); 3,98-4,05(m,1H); 3,79(s,3H); 2,19-2,31(m,2H); 2,04-2,13(m,1H); 1,77-1,90(m,1H).

Descripción 87: N-(Fenilmetil)-2-propen-1-amina (D87)



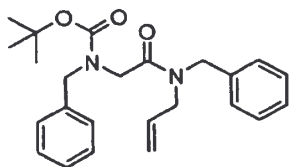
A una solución de bencilamina (5,7ml, 52,2mmol) y yoduro de sodio (38mg, 20 0,25mmol) en DMSO (30ml) se añadió gota a gota bromuro de alilo (2,2ml, 25,4mmol) a 0°C en argón. Después de agitar durante 3h a temperatura ambiente la reacción fue completa como lo indicó la TLC (ciclohexano:acetato de etilo 1:1). Después se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo el producto con éter dietílico (100ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera. El producto bruto se purificó 25 por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (2,1g, 57%) como un aceite claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7,4-7,2 (m, 5H), 6,0-5,9 (m, 1H), 5,3-5,1 (m, 2H), 3,8 (s, 2H), 3,3 (d, 2H), 1,5 (sa, 1H).

Descripción 88: N-[[1,1-Dimetiletil]oxil]carbonil]-N-(fenilmetil)glicina (D88)



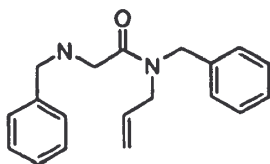
- Una solución de N-(fenilmetil)glicina (990mg, 6,0mmol), trietilamina (1,58ml, 12mmol) y Boc₂O (1,44g, 6,6mmol) en agua/THF (1:1, 30ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1h. El THF se evaporó se añadió HCl al 5% hasta pH=4. El producto
- 5 se extrajo con acetato de etilo y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (1,47g, 92%).

Descripción 89: {2-Oxo-2-[(fenilmetil)(2-propen-1-il)-amino]etil}{fenilmetil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (D89):



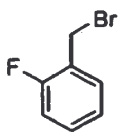
- 10 Una solución de N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-N-(fenilmetil)glicina (D88, 1,06g, 4,0mmol), DIPEA (1,38ml, 8,0mmol) y TBTU (1,61g, 5,0mmol) en DMF seca (8ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30min. Después se añadió N-(fenilmetil)-2-propen-1-amina (D87, 647mg, 4,4mmol) y se continuó la agitación otras 2h. Una vez terminada la reacción, se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se
- 15 lavó con agua y salmuera. El residuo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (1,50g, 95%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7,4-7,2 (m, 10H), 5,8-5,5 (m, 1H), 5,2-5,0 (m, 2H), 4,7-4,3 (m, 4H), 4,1-3,7 (m, 4H), 1,5 (s, 9H); MS: (ES/+) m/z: 295 [M-BOC⁺], C₂₄H₃₀N₂O₃ requiere 394.

Descripción 90: N¹,N²-bis(fenilmetil)-N¹-2-propen-1-ilglicinamida (D90):

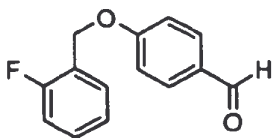


20

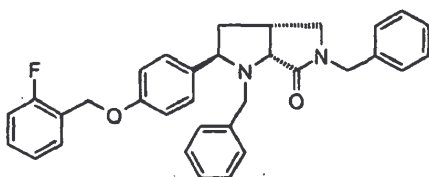
- TFA (3ml) se añadió gota a gota a una solución de {2-oxo-2-[(fenilmetil)(2-propen-1-il)-amino]etil}{fenilmetil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (D89, 1,18g, 3mmol) en diclorometano seco (12ml) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3h el disolvente se evaporó y el residuo se purificó en un cartucho SCX para dar el
- 25 compuesto del título (880mg, cuant.) como un aceite claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7,4-7,2 (m, 10H), 5,9-5,6 (m, 1H), 5,2-5,0 (m, 2H), 4,6, 4,4 (s, 2H), 4,1-3,7 (m, 4H), 3,5 (s, 2H), 2,4 (sa, 1H).

Descripción 91: 1-(Bromometil)-2-fluorobenceno (D91):

A una solución de (2-fluorofenil)metanol (Aldrich, 10,0g, 79,3mmol) y trifenilfosfina (29,1g, 111mmol) en DCM se añadió CBr₄ (31,6g, 95,2mmol) en
 5 pequeñas porciones a 0°C. La mezcla se agitó durante 2h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (ciclohexano:acetato de etilo 95:5) para dar el compuesto del título (14g, 93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7,42 (t, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,17-7,07 (m, 2H), 4,55 (s, 2H).

Descripción 92: 4-[(2-Fluorofenil)metil]oxi}benzaldehído (D92)

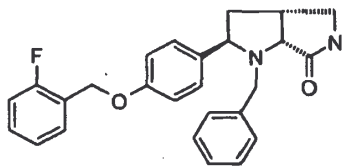
Una suspensión de 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (D91, 11,5g, 60,8mmol), 4-hidroxibenzaldehído (5,3g, 43,3mmol) y K₂CO₃ (12,0g, 86,8mmol) en acetona se
 15 dividió en tres partes iguales y se calentó en un aparato microondas a 80°C durante 40min. Las mezclas se diluyeron con agua y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (ciclohexano:acetato de etilo 95:5) para dar el compuesto del título (7,9g, 79%). R_f (ciclohexano: acetato de etilo 8:2): 0,38.

Descripción 93: rac-(2*R*,3*aR*,6*aR*)-2-(4-[(2-Fluorofenil)metil]oxi}fenil)-1,5-bis(fenilmetil)hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-6(1*H*)-ona (D93)

Una solución de 4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}benzaldehído (D92, 920mg, 4,0mmol), preparado por un procedimiento análogo al descrito aquí más arriba, N¹,N²-bis(fenilmetil)-N1-2-propen-1-ilglicinamida (D90, 588mg, 2,0mmol) y DIPEA (0,68ml, 4,0mmol) en tolueno seco (8ml) se agitó a 120°C durante 72h. Una vez terminada la
 25 reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. El residuo se purificó por cromatografía instantánea proporcionando

el compuesto del título (503mg, 50%) como un racemato. R_f (ciclohexano:acetato de etilo 1:1): 0,57.

Descripción 94: rac-(2*R*,3*aR*,6*aR*)-2-(4-[[2-Fluorofenil]metil]oxi}fenil)-1-(fenilmetil)hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-6(1*H*)-ona (D94)



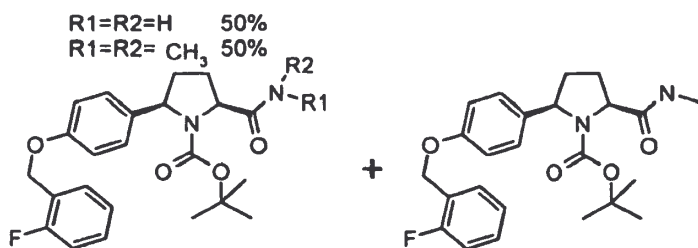
5

Se disolvió rac-(2*R*,3*aR*,6*aR*)-2-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-1,5-bis(fenilmetil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-6(1*H*)-ona (D93, 503mg, 1,0mmol) en DMSO (647mg, 10,0mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después se añadió tBuOK (7,0ml, solución 1M en THF). Después se pasó una corriente de oxígeno a través de la solución, usando un tubo de dispersión de gas durante 30min. Se añadió cloruro de amonio saturado. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (60mg, 20%). ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-*d*) δ ppm 7,48 (t, 1 H), 7,41 (d, 2 H), 7,30 (d, 2 H), 7,24 (t, 3 H), 7,16 (dd, 1 H), 7,13 (t, 1 H), 7,05 (t, 1 H), 6,95 (d, 2 H), 5,48 - 5,59 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,21 (d, 1 H), 3,76 - 3,85 (m, 1 H), 3,71 (d, 1 H), 3,45 - 3,54 (m, 2 H), 3,09 (d, 1 H), 2,88 - 2,97 (m, 1 H), 2,08 - 2,21 (m, 1 H), 1,96 - 2,07 (m, 1 H).

15

Descripción 95, Descripción 96: (2*S*,5*R*)-2-[(dimetilamino)carbonil]-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D95) y (2*R*,5*S*)-2-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-5-[(metilamino)carbonil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D96)

20



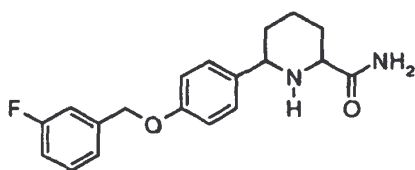
25

A una solución de (2*S*,5*R*)-2-(aminocarbonil)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D14, 80mg, 0,19mmol), preparado usando un procedimiento análogo al descrito aquí más arriba, en N,N-dimetilformamida a 0°C se añadió hidruro de sodio (8,0mg, 0,22mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió yoduro de metilo (18μl, 0,29mmol) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se

lavó con salmuera enfriada con hielo, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. D96 (40mg, 49%). R_t (HPLC): 5,73 min; MS: (ES/+) m/z: 451 [M+Na] $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_4$ requiere 428; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,78-8,02 (sa, 1H); 7,47-7,68(m,3H); 7,34-7,47(m,1H); 7,17-7,33(m,2H); 6,87-6,89(m,2H); 5,12(s,2H); 4,70-4,90 y 4,50-4,70 (m, m, 1H); 4,01-4,28(m,1H); 2,64 y 2,65 (s, s, 3H); 2,11-2,30(m,1H); 1,92-2,11(m,1H); 1,65-1,92(m,2H); 1,31 y 1,06 (s, s, 9H). D95 (20mg) como una mezcla (1:1) del compuesto dimetilico [($R_1=R_2=\text{CH}_3$) R_t (HPLC): 5,96 min; MS: (ES/+) m/z: 343 [MH-Boc] $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_4$ requiere 442] y el material de partida ($R_1=R_2=\text{H}$) [R_t (HPLC): 5,54min; MS: (ES/+) m/z: 315 [MH-Boc] $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_4$ requiere 414].

Ejemplos

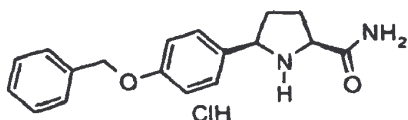
Ejemplo 1, Ejemplo 2: (2,6)-6-(4-{[(3-Fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2-piperidin-carboxamida (enantiómero 1, E1), (2,6)-6-(4-{[(3-Fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2-piperidincarboxamida (enantiómero 2, E2)



Una solución de 6-(4-{[(3-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2-piridincarboxamida (D4, 80mg, 0,26mmol) y PtO_2 (27mg, 0,12mmol) en ácido acético (20ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno (4 atmósferas) durante 16h. El ácido acético se evaporó y el residuo se recogió en DCM y se lavó con una solución de NaHCO_3 . El material bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (40mg, 46%) como una mezcla de enantiómeros y material de partida (D4, 16mg); MS: (ES/+) m/z: 329 [MH^+], $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2$ requiere 328; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,39 - 7,46 (m, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,26 (t, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,05 - 7,11 (m, 1H), 6,88 - 6,98 (m, 3 H), 5,02 - 5,17 (m, 2H), 3,53 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 2,28 - 2,38 (m, 1H), 1,82 (d, 2H), 1,64 (d, 1H), 1,39 - 1,53 (m, 1H), 1,16 - 1,30 (m, 2H).

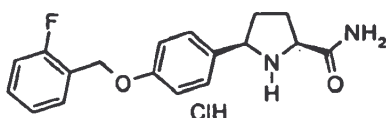
Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral usando una columna Chiralcel OD 10 μm (250 x 4,6 mm, fase móvil: A: n-hexano; B: etanol, gradiente: isocrático 30% B, caudal: 0,8 ml/min, rango de longitud de onda UV: 200-400 nm). E1: R_t =11,99min, 49,9% a/a; E2: R_t =14,95min, 50,1% a/a).

Ejemplo 3: Hidrocloruro de (5R)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinamida (E3):



A una solución de (2*S*,5*R*)-2-(aminocarbonil)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D12, 45mg, 0,113mmol) en una mezcla de acetato de etilo y metanol (9/1, 1ml) se añadió cloruro de acetilo (20 μ l, 0,282mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1,5 h y lentamente se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente. Después de 4h en estas condiciones, se añadió más cloruro de acetilo (20 μ l, 0,654mmol). Después de evaporar el disolvente, el residuo se trituró con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco (25 mg, 66%); Rt (HPLC): 3,55 min; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,50 (sa, 1H); 8,15 (sa, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,42-7,49 (m, 4H); 7,40 (t, 2H); 7,30-7,36 (m, 1H); 7,08 (d, 2H); 5,15 (s, 2H); 4,60 (dd, 1H); 4,30 (dd, 1H); 2,23-2,40 (m, 2H); 2,10-2,20 (m, 1H); 1,95-2,08 (m, 1H).

Ejemplo 5: Hidrocloruro de (5*R*)-5-(4-{[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida (E5):

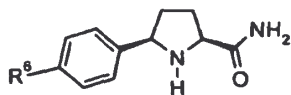


15

Procedimiento 1: A una disolución de (2*S*,5*R*)-2-(aminocarbonil)-5-(4-{[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D14, 51 g, 0,123 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (0,9 ml) y metanol (1 ml) se le añadió cloruro de acetilo (28 μ l, 2,5 eq.) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1,5 h y lentamente se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente, el residuo se trituró con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco (42 mg, cuant.); HPLC quiral: Columna: Chiralcel OD 10 μ m, 250 x 4,6 mm; Fase móvil: A: n-hexano; B: etanol; Gradiente: isocrático, B al 30%; Caudal: 0,8 ml/min; Intervalo de longitud de onda UV: 200-400 nm; Tiempo de análisis: 22 min; Tiempo de ret.: 12,0 min; $[\alpha]_D = -30,5^\circ$. MS: (ES/+) m/z: 315 $[\text{MH}^+]$; $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$ requiere 314; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,19 (sa, 1H), 8,13 (sa, 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, 2H), 2,05 - 2,16 (m, 1H), 1,92 - 2,03 (m, 1H).

Las sales hidrocloruro de los siguientes compuestos de fórmula (If) se prepararon por un procedimiento similar al usado para el Ejemplo 5, Procediminiento

1. Para cada compuesto, se proporciona una referencia a un material de partida. Esto se proporciona meramente como ayuda para el químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote indicado.



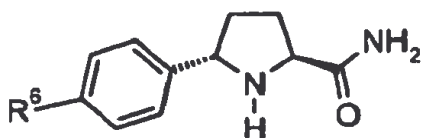
(If)

Nº	SM	R ⁶	Caracterización
E6	D15	3-fluorobenzoxi	MS: (ES/+) m/z: 315 [MH ⁺]. C ₁₈ H ₁₉ FN ₂ O ₂ requiere 314; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,00 (sa, 1H), 8,23 (sa, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 2H), 7,11 (dt, 1H), 7,03 (d, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,47 - 4,60 (m, 1H), 4,15 - 4,30 (m, 1H), 2,18 - 2,36 (m, 2H), 2,04 - 2,17 (m, 1H), 1,88 - 2,04 (m, 1H).
E7	D16	3-cianobenzoxi	R _t (HPLC) 3,40min; MS: (ES/+) 322 m/z: [MH ⁺]. C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ requiere 321; ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm): 1,99 - 2,07 (m, 1H); 2,10 - 2,21 (m, 1H); 2,23 - 2,40 (m, 2H); 4,26 - 4,33 (m, 1H); 4,54 - 4,65 (m, 1H); 5,22 (s, 2H); 7,10 (d, 2H); 7,48 (d, 2H); 7,62 (t, 1H); 7,74 (s, 1H) 7,79 (s, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,93 (s, 1H); 8,12 (sa, 1H); 8,05 (s, 1H); 10,48 (sa, 1H).
E8	D17	4-fluorobenzoxi	R _t (HPLC) 3,65min; MS: (ES/+) 315 m/z: [MH ⁺]. C ₁₈ H ₁₉ FN ₂ O ₂ requiere 314.
E9	D18	2-cianobenzoxi	R _t (HPLC) 3,37min; MS: (ES/+) 322 m/z: [MH ⁺]. C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ requiere 321; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm): 10,47 (sa, 1H), 8,18 (sa, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,69 - 7,80 (m, 3H), 7,58 (dt, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,61 (dd, 1H), 4,28 (dd, 1H), 2,22 - 2,41 (m, 2H), 2,10 - 2,19 (m, 1H), 1,95 - 2,09 (m, 1H).

N°	SM	R ⁶	Caracterización
E10	D19	4-cianobenzoxi	R _t (HPLC) 3,39min; MS: (ES/+) 322 m/z: [MH ⁺]. C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ requiere 321. ,
E11	D20	2-(trifluorometoxi)benzoxi	R _t (HPLC) 4,14min; MS: (ES/+) 381 m/z: [MH ⁺]. C ₁₉ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₃ requiere 380. ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ(ppm): 10,44 (sa, 1H), 8,21 (sa, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,08 (d, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,59 (dd, 1H), 4,29 (dd, 1H), 2,23 - 2,39 (m, 2H), 2,11 - 2,19 (m, 1H), 1,96 - 2,08 (m, 1H).
E12	D21	(1R)-1-feniletiloxi	R _t (HPLC) 3,75min; MS: (ES/+) m/z: 311 [MH ⁺]. C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ requiere 310; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,27 (sa, 1H), 8,17 (sa, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 4H), 7,24 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 5,54 (q, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 4,21 - 4,29 (m, 1H), 2,17 - 2,39 (m, 2H), 2,06 - 2,16 (m, 1H), 1,91 - 2,06 (m, 1H), 1,54 (d, 3H).
E13	D22	4-fluorofenoxi	R _t (HPLC) 3,47 min; MS: (ES/+) m/z: 301 [MH ⁺]. C ₁₇ H ₁₇ FN ₂ O ₂ requiere 300; ¹ H-NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,51 (sa, 1H), 8,28 (sa, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,26 (t, 2H), 7,07 - 7,12 (m, 2H), 7,04 (d, 2H), 4,63 (dd, 1H), 4,31 (dd, 1H), 2,26 - 2,43 (m, 2H), 2,11 - 2,21 (m, 1H), 1,96 - 2,11 (m, 1H).
E14	D23	4-cianofenoxi	R _t (HPLC) 3,31min. MS: (ES/+) 308 m/z: [MH ⁺]. C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ requiere 307.
E15	D24	fenoxi	R _t (HPLC) 3,45min. MS: (ES/+) 283 m/z: [MH ⁺]. C ₁₇ H ₁₈ N ₃ O ₂ requiere 282. ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ(ppm): 10,23 (sa, 1H), 8,22 (sa, 1H), 7,95 - 8,07 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,02

N°	SM	R ⁶	Caracterización
			(d, 2H), 4,63 (dd, 1H), 4,30 (dd, 1H), 2,27 - 2,44 (m, 2H), 2,11 - 2,22 (m, 1H), 1,96 - 2,12 (m, 1H).
E16	D25	3-fluorofenoxi	R _t (HPLC) 3,61min. MS: (ES/+) 301 m/z: [MH ⁺]. C ₁₇ H ₁₇ N ₂ O ₂ requiere 336. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm): 1,98 - 2,11 (m, 1H); 2,11 - 2,22 (m, 1H); 2,28 - 2,42 (m, 2H); 4,27 - 4,35 (m, 1H); 4,61 - 4,70 (m, 1H); 6,85 (d, 1H); 6,88 (dd, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,14 (d, 2H); 7,44 (dd, 1H); 7,58 (d, 2H); 7,73 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,25 (sa, 1H); 10,40 (sa, 1H).
E17	D26	2-cianofenoxi	R _t (HPLC) 3,21min. MS: (ES/+) m/z: 308 [MH ⁺]. C ₁₇ H ₁₇ N ₂ O ₂ requiere 336. ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm): 10,63 (sa, 1H), 8,36 (sa, 1H), 8,03 - 8,11 (m, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (dt, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 4,63 - 4,75 (m, 1H), 4,29 - 4,37 (m, 1H), 2,31 - 2,43 (m, 2H), 2,11 - 2,22 (m, 1H), 1,99 - 2,12 (m, 1H).

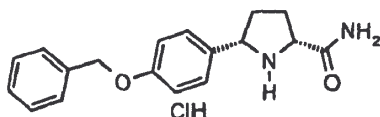
Las sales hidrocloreto de los siguientes compuestos de fórmula (Ig) se prepararon por un procedimiento similar al usado para el Ejemplo 5, Procedimiento 1. Para cada compuesto, se proporciona una referencia a un material de partida. Esto se proporciona meramente como ayuda para el químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote indicado.



(Ig)

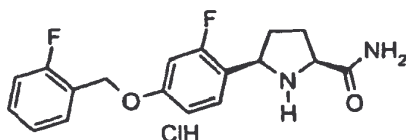
Nº	SM	R ⁶	Caracterización
E18	D29	benzoxi	Rt (HPLC): 3,49 min. MS: (ES/+) m/z: 297 [MH ⁺]. C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ requiere 296. ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm): 9,39-9,14 (sa, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,61 (dd, 1H), 4,31 (t, 1H), 2,57-2,46 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H).

Ejemplo 20: Hidrocloruro de (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-D-prolinamida (E20):



- 5 A una solución de (2R,5S)-2-(aminocarbonil)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D38, 50mg, 0,126mmol) en una mezcla de acetato de etilo (0,9 ml) y metanol (0,1 ml) se añadió cloruro de acetilo (50 µl, 0,63mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 h y lentamente se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente, el
- 10 residuo se trituró con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco (35 mg, 85%); R_t (HPLC): 3,55 min; MS: (ES/+) m/z: 297 [MH⁺], C₁₈H₂₀N₂O₂ requiere 296; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,50 (sa, 1H); 8,15 (sa, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,42-7,49 (m, 4H); 7,40 (t, 2H); 7,30-7,36 (m, 1H); 7,08 (d, 2H); 5,15 (s, 2H); 4,60 (dd, 1H); 4,30 (dd, 1H); 2,23-2,40 (m, 2H); 2,10-2,20 (m, 1H);
- 15 1,95-2,08 (m, 1H).

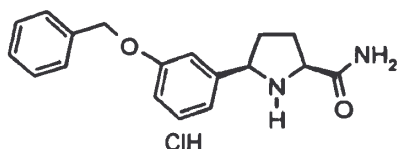
Ejemplo 23: Hidrocloruro de (5R)-5-(2-fluoro-4-{[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida (E23):



- 20 A una solución de (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(2-fluoro-4-{[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D47, 130mg, 0,300mmol) en una mezcla de acetato de etilo (2,3ml) y metanol (0,230 ml) se añadió cloruro de acetilo (64µl, 2,5eq) a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 h y lentamente se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente. Después de evaporar el

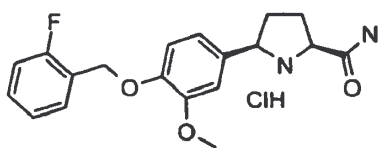
disolvente, el residuo se trituro con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco (101 mg, 92%); R_t (HPLC): 3,66 min; MS: (ES/+) m/z : 333 [MH⁺], C₁₈H₁₈F₂N₂O₂ requiere 332; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,36 (sa, 1H), 8,35 (sa, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 - 7,64 (m, 2H), 7,40 - 7,49 (m, 1H), 7,20 - 7,32 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,81 (dd, 1H), 4,31 (dd, 1H), 2,22 - 2,42 (m, 2H), 2,01 - 2,22 (m, 2H).

Ejemplo 24: Hidrocloruro de (5R)-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinamida (E24):

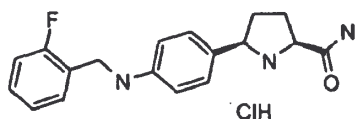


A una solución de (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D54, 142mg, 0,358mmol) en una mezcla de acetato de etilo (2,3 ml) y metanol (0,23 ml) se añadió cloruro de acetilo (64 μ l, 2,5eq) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1,5 h y lentamente se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente, el residuo se trituro con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco (71 mg, 60%); R_t (HPLC): 3,51 min. MS: (ES/+) m/z : 297 [MH⁺], C₁₈H₂₀N₂O₂ requiere 296; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,52 (sa, 1H), 8,41 (sa, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,31 - 7,50 (m, 6 H), 7,26 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,62 (dd, 1H), 4,32 (dd, 1H), 2,24 - 2,44 (m, 2H), 2,09 - 2,23 (m, 1H), 1,93 - 2,09 (m, 1H).

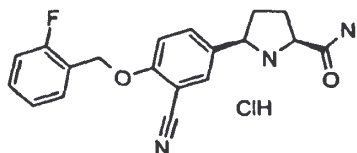
Ejemplo 25: Hidrocloruro de (5R)-5-[4-[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-L-prolinamida (E25)



El compuesto del título se sintetizó por un procedimiento análogo al descrito como procedimiento 2 para el Ejemplo 4 usando (5R)-5-[4-[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-L-prolinato de metilo (D62, 95mg, 0,264mmol). La base libre se purificó por cromatografía instantánea usando diclorometano con MeOH (2% a 20%) y se convirtió como se describe en el Ejemplo 4 por el procedimiento 2 en la sal hidrocloruro. MS: (ES/+) m/z : 344 [MH⁺], C₁₉H₂₁FN₂O₃ requiere 344. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,79 (sa, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,55 (t, 1 H), 7,42 (q, 1 H), 7,19 - 7,33 (m, 3 H), 7,12 (d, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 4,49 - 4,62 (m, 1 H), 4,20 - 4,30 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 1,91 - 2,45 (m, 4 H).

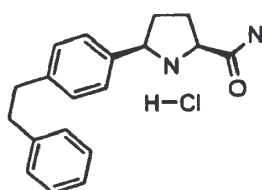
Ejemplo 26: Hidrocloruro de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]amino}fenil)-L-prolinamida (E26):

El compuesto del título se sintetizó por un procedimiento análogo al descrito como procedimiento 2 para el Ejemplo 5 usando (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]amino}fenil)-L-prolinato de metilo (D68, 36mg, 0,109mmol). La base libre se purificó por cromatografía instantánea usando diclorometano con MeOH (2% a 20%) y se convirtió como se describe en el Ejemplo 4 por el procedimiento 2 en la sal hidrocloruro. MS: (ES/+) m/z: 314 [MH⁺], C₁₈H₂₀FN₃O requiere 313; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,17 - 10,32 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,77 - 7,91 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,35 - 7,45 (m, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 1 H), 7,24 (d, 2 H), 7,12 - 7,23 (m, 2 H), 6,65 (d, 2 H), 4,40 - 4,55 (m, 1 H), 4,35 (s, 2 H), 4,20 - 4,31 (m, 1 H), 2,26 - 2,42 (m, 1 H), 2,09 - 2,25 (m, 2 H), 1,91 - 2,08 (m, 1 H)

Ejemplo 27: Hidrocloruro de (5R)-5-(3-ciano-4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida (E27):

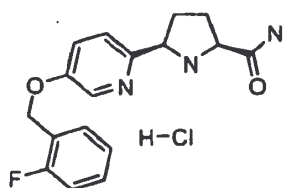
Una solución de (5R)-5-(3-ciano-4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinato de metilo (D73, 64mg, 0,180mmol) en NH₃ 7M/MeOH (2ml) se agitó 10,5h a 40°C. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea usando a DCM/MeOH (98:2 a 8:2) para dar (5R)-5-(3-ciano-4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida (44mg, 72%) en forma de base libre. El compuesto del título (32mg) se preparó como se ha descrito para el ejemplo 4 en el procedimiento 2. MS: (ES/+) m/z: 340 [MH⁺], C₁₉H₁₈FN₃O₂ requiere 339. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,37 (sa, 1 H), 8,54 (sa, 1 H), 8,04 (sa, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,85 (dd, 1 H), 7,74 (sa, 1 H), 7,63 (td, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,43 - 7,55 (m, 1 H), 7,25 - 7,36 (m, 2 H), 5,32 - 5,44 (m, 2 H), 4,56 - 4,82 (m, 1 H), 4,21 - 4,42 (m, 1 H), 2,22 - 2,43 (m, 2 H), 1,94 - 2,26 (m, 2 H).

Ejemplo 28: Hidrocloruro de (5R)-5-[4-(2-feniletil)fenil]-L-prolinamida (E28)



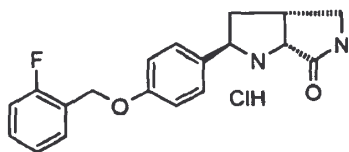
A una suspensión de (5*R*)-5-[4-(2-feniletil)fenil]-L-prolinamida (D81, 30mg, 0,1 mmol) en éter dietílico (2ml) se añadió ácido clorhídrico (1N en Et₂O, 150μl) y la mezcla se trituró. El disolvente se separó a vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (30mg, 91%). R_t (HPLC): 3,81 min; MS: (ES/+) m/z: 295 [M]⁺ C₁₉H₂₂N₂O requiere 294; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 8,15-8,98 (sa, 2H); 8,01(s,1H); 7,71(s,1H); 7,43(d,2H); 7,30(d,2H); 7,26(d,2H); 7,24(t,2H); 7,17(t,1H); 4,51-4,65(m,1H); 4,23-4,33(m,1H); 2,81-2,95(m,4H); 2,25-2,39(m,2H); 2,08-2,20(m,1H); 1,92-2,06(m,1H).

Ejemplo 29: Hidrocloruro de (5*R*)-5-(5-[(2-fluorofenil)metil]oxi)-2-piridinil)-L-prolinamida (E29)



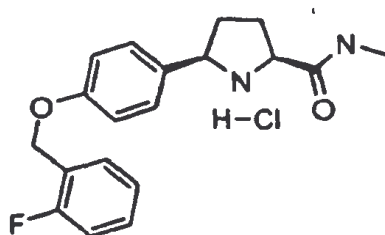
Se disolvió (5*R*)-5-(5-[(2-fluorofenil)metil]oxi)-2-piridinil)-L-prolinato de metilo (D86, 50mg) en amoníaco 7M en metanol (2ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se separó a vacío; el residuo se disolvió en éter dietílico (1ml) y se añadió ácido clorhídrico (0,35ml, solución 1 M en Et₂O). La suspensión se trituró y el disolvente se separó proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (38mg, 72%). R_t (HPLC): 3,34 min; MS: (ES/+) m/z: 316 [MH]⁺ C₁₇H₁₈FN₃O₂ requiere 315; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,43-10,64(m,1H); 8,37(d,1H); 8,29-8,41(m,1H); 8,00-8,06(m,1H); 7,72-7,77(m,1H); 7,59(dd,1H); 7,54(t,1H); 7,46(t,1H); 7,36-7,44(m,1H); 7,18-7,26(m,2H); 5,21(s,2H); 7,71-4,89(m,1H); 4,20-4,37(m,1H); 2,25-2,45(m,2H); 1,91-2,09(m,1H); 1,67-1,89(m,1H).

Ejemplo 30: Hidrocloruro de rac-(2*R*,3*aR*,6*aR*)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]-oxi)fenil)hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-6(1*H*)-ona (E30)



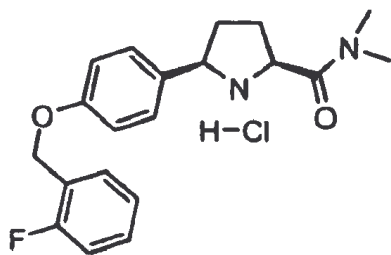
Se disolvió rac-(2R,3aR,6aR)-2-(4-((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-1-(fenilmetil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-6(1H)-ona (D94, 42mg, 0,1mmol) en MeOH seco (12ml), se añadieron algunas gotas de AcOH y 42mg de Pd/C (10%) y la solución se agitó a temperatura ambiente bajo 1 atm de hidrógeno durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida por masas para dar la base libre del compuesto del título (15mg). La base libre se convirtió en la sal hidrocloreuro a través de un procedimiento análogo al descrito aquí más arriba para dar el compuesto del título.

Ejemplo 31: Hidrocloreuro de (5R)-5-(4-((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-N-metil-L-prolinamida (E31)



A una solución de (2R,5S)-2-(4-((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-5-[(metil-amino)carbonil]-1-pirrolidincarbonato de 1,1-dimetiletilo (D96,40mg, 0,09mmol) en acetato de etilo (0,9ml) y metanol (0,1ml) a 0°C se añadió AcCl (40μl, 0,56mmol) y la mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. El disolvente se separó bajo una corriente de nitrógeno y el residuo se trituroó con Et₂O. El disolvente se separó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (28mg, 85%). R_t (HPLC): 3,74 min; MS: (ES/+) m/z: 329[MH⁺] C₁₉H₂₁FN₂O₂ requiere 328; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,03-10,78 (sa, 1H); 8,56 (q,1H); 7,95-8,46 (sa, 1H); 7,55(dt,1H); 7,49(d,2H); 7,39-7,46(m,1H); 7,20-7,29(m,2H); 7,09(d,2H); 5,16(s,2H); 4,58(dd,1H); 4,28(dd,1H); 2,70(d,3H); 2,21-2,37(m,2H); 1,98-2,17(m,2H).

Ejemplo 32: Hidrocloreuro de (5R)-5-(4-((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-N,N-dimetil-L-prolinamida (E32)



A una solución de la mezcla D95 (20mg) en N,N-dimetilformamida a 0°C se añadió hidruro de sodio (10,0mg, 0,25mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió yoduro de metilo (20µl, 0,3mmol) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera enfriada con hielo, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (16mg). Este residuo se disolvió en acetato de etilo (0,45ml) y metanol (0,05ml) a 0°C, se añadió AcCl (16µl) y la mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. El disolvente se separó bajo una corriente de nitrógeno y el residuo se trituró con Et₂O. El disolvente se separó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10mg, 85%). R_t (HPLC): 3,84 min; MS: (ES/+) m/z: 343 [MH]⁺ C₂₀H₂₃FN₂O₂ requiere 342; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): las señales anchas de los protones ácidos en el intervalo entre 7,50 y 11,50; 7,55(dt,1H); 7,49(d,2H); 7,39-7,46(m,1H); 7,21-7,29(m,2H); 7,10(d,2H); 5,18(s,2H); 4,68-4,79(m,1H); 4,52-4,65(m,1H); 3,04(s,3H); 2,92(s,3H); 1,90-2,48(m,4H).

Ensayo biológico

20 Protocolo de ensayo de canales de Na

Puede determinarse la capacidad de los compuestos de la invención para modular el canal de sodio con apertura por voltaje de subtipo NaV 1,3 mediante el siguiente ensayo.

Biología celular

25 Se crearon líneas celulares estables que expresan canales hNav1,3 transfectando células CHO con el vector pCIN5-hNav1,3 utilizando el método de transfección de lipofectamina (Invitrogen). El pCIN5 es un vector bicistrónico para la creación de líneas celulares de mamífero que predisponen a todas las células resistentes a la neomicina a que expresen una proteína recombinante (véase Rees S., 30 Coote J., Stable J., Goodson S., Harris S. y Lee M.G. (1996), Biotechniques, 20, 102-112) porque un ADNc recombinante está enlazado al ADNc del marcador

seleccionable de neomicina cadena abajo del promotor CMV (para los detalles completos véase Chen Y.H., Dale T.J., Romanos M.A., Whitaker W.R., Xie X.M., Clare J.J., Cloning, distribution and functional analysis of the type III sodium channel from human brain, Eur. J. Neurosci., diciembre 2000, 12, 4281-4289). Las células se

5 cultivaron en medio de Dulbecco modificado de Iscove (Invitrogen) que contiene suero bovino fetal al 10%, L-glutamina al 1%, penicilina-estreptomicina al 1% (Invitrogen), aminoácidos no esenciales al 1%, suplemento H-T al 2%, y G418 al 1% (Invitrogen), y se mantuvieron a 37°C en un medio humidificado que contiene CO₂ al 5% en aire. Las células se liberaron del matraz de cultivo T175 para la transferencia y recogida

10 utilizando Versene (Invitrogen).

Preparación de las células

Las células se cultivaron hasta una confluencia de 60-95% en un matraz T75. Las células se alzaron retirando el medio de crecimiento e incubando con 1,5 ml de Versene (Invitrogen, 15040-066) calentado (37 °C) durante 6 min. Las células alzadas

15 se suspendieron en 10 ml de PBS (Invitrogen, 14040-133). La suspensión celular entonces se colocó en un tubo de centrífuga de 10 ml y se centrifugó durante 2 min a 700 rpm. Después de la centrifugación, el sobrenadante se retiró y el sedimento celular se resuspendió en 3 ml de PBS.

Electrofisiología

20 Las corrientes se registraron a temperatura ambiente (21–23°C) utilizando la tecnología de electrofisiología de disposición planar IonWorksHT (Molecular Devices Corp.). Los protocolos de estimulación y la adquisición de datos se realizaron utilizando un microordenador (Dell Pentium 4). Para determinar las resistencias de hueco de electrodo planar (R_p), a 10 mV, se aplicó una diferencia de potencial de 160

25 ms a lo largo de cada hueco. Estas medidas se realizaron antes de la adición de las células. Después de la adición de las células se realizó un ensayo de sellado antes de la circulación del antibiótico (amfotericina) para lograr el acceso intracelular. Se restaron las pérdidas en todos los experimentos aplicando un prepulso hiperpolarizante de 160 ms (10 mV) 200 ms antes de los pulsos de ensayo para medir

30 la conductancia de las pérdidas. Los pulsos de ensayo que avanzan desde el potencial de cebado de -90 mV a 0 mV se aplicaron durante 20 ms y se repitieron 10 veces con una frecuencia de 10 Hz. En todos los experimentos, el protocolo de pulsos de ensayo se realizó en ausencia (prelectura) y en presencia (poslectura) de un compuesto. Las pre- y poslecturas se separaron mediante la adición de un compuesto, seguido de una

35 incubación de 3-3,5 min.

Disoluciones y fármacos

La disolución intracelular contenía lo siguiente (en mM): K-gluconato 100, KCl 40 mM, MgCl₂ 3,2, EGTA 3, HEPES 5, ajustado a pH 7,25. La anfotericina se preparó como una disolución madre 30 mg/ml y se diluyó hasta una concentración final de trabajo de 0,1 mg/ml en disolución de tampón interno. La disolución externa era PBS de Dulbecco (Invitrogen) y contenía lo siguiente (en mM): CaCl₂ 0,90, KCl 2,67, K₃PO₄ 1,47, MgCl₂ 0,50, NaCl 138, Na₃PO₄ 8,10, con un pH de 7,4. Los compuestos se prepararon en DMSO como disoluciones madre 10 mM y se realizaron posteriores diluciones en serie 1:3. Por último, los compuestos se diluyeron 1:100 en disolución externa, produciendo una concentración final de DMSO de 1%.

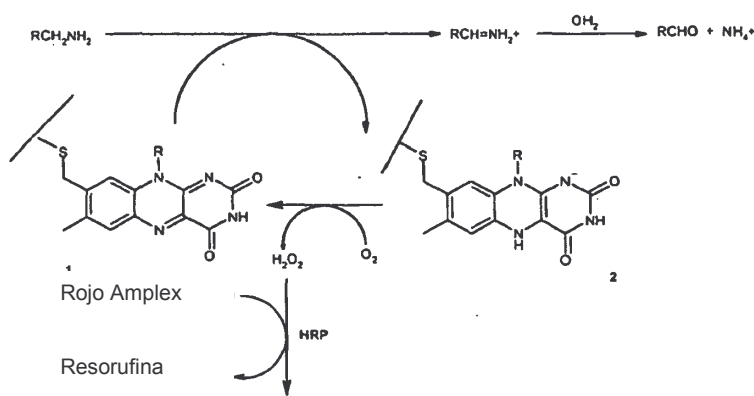
10 **Análisis de los datos**

Los registros se analizaron y se filtraron utilizando la resistencia de sellado (>40 MΩ) y el pico de amplitud de corriente (>200 pA) en ausencia del compuesto, para eliminar a las células no adecuadas del posterior análisis. Se utilizaron comparaciones apareadas entre las adiciones prefármaco y posfármaco para determinar el efecto inhibidor de cada compuesto. Se determinaron las concentraciones de compuestos requeridas para inhibir en 50% la corriente producida por el primer pulso despolarizante (pIC₅₀ tónico) ajustando la ecuación de Hill a los datos de concentración-respuesta. Además, se determinaron las propiedades inhibitoras dependientes del uso de los compuestos evaluando el efecto de los compuestos sobre el décimo pulso despolarizante frente al primero. La razón entre el décimo pulso al primero se calculó en ausencia y presencia del fármaco, y se calculó el porcentaje de inhibición dependiente del uso. Los datos se ajustaron utilizando la misma ecuación que el pIC₅₀ tónico, y se calculó la concentración que produce 15% de inhibición (pUD₁₅ dependiente del uso).

25 Los compuestos de los Ejemplos 1 a 3 y 5 a 32 se ensayaron en el ensayo anterior y dieron valores de pUD₁₅ de 4,5 o mayores.

Protocolo de ensayo de la Monoamina Oxidasa-B

El protocolo describe el ensayo para ensayar la inhibición de MAO-B. Se trata de un ensayo de punto final basado en fluorescencia usando bencilamina como sustrato. La oxidación del sustrato por MAO-B conduce a la liberación de peróxido de hidrógeno, y este producto es utilizado después por peroxidasa para convertir Amplex Red(TM) no fluorescente en resorufina fluorescente. La reacción global es:



Así la inhibición de la enzima por un compuesto de ensayo conduce a fluorescencia reducida.

El ensayo usa monoamina oxidasa humana recombinante B que está presente
 5 en microsomas de células de insecto infectadas con baculovirus (suministradas por Sigma). Los compuestos se ensayan a lo largo de un amplio intervalo de concentraciones para determinar la concentración que causa inhibición semi-máxima de la actividad enzimática en el ensayo (CI50). Se usa pargilina (Sigma) como control positivo en el ensayo, dando una CI50 en el intervalo de 0,4 - 2 μ M.

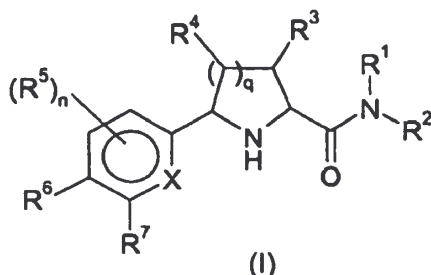
10 Se dispensan 0,1 μ l de compuesto de ensayo en DMSO neto en una placa de 384 pocillos negros de pequeño volumen Greiner. Se añaden 5 μ l de solución de sustrato (bencilamina 400 μ M (Sigma), Amplex Red 50 μ M (Molecular Probes), fosfato de potasio 50mM, pH 7,4). Se añaden 5 μ l del tampón de ensayo (fosfato de potasio 50mM, pH 7,4) a pocillos usados como blanco. Se añaden 5 μ l de la solución de
 15 enzima (0,23 UI/ml de monoamina oxidasa B recombinante humana, 1 UI/ml de peroxidasa de rábano picante de tipo XII (Sigma), fosfato de potasio 50mM, pH 7,4) a los demás pocillos. Se sacude para garantizar una mezcla apropiada. Se incubaba durante 60 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Se lee la fluorescencia usando Analyst / Gemini (Molecular Devices; Resorufina: Ex530/Em580/Dichr561
 20 (Analyst) - Ex555/Em590/Cutoff570 (Gemini)).

El efecto de un compuesto dado se calcula como:

% Inh = $100 \times [(\text{dato} - \text{control1}) / (\text{control2} - \text{control1})]$, donde control1 corresponde a la enzima que muestra su actividad máxima (es decir, no inhibida) y control2 corresponde a la fluorescencia mínima de la enzima en ausencia de HRP.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I), una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable



5 en donde

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; o dichos R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo saturado de 3, 4, 5 o 6 miembros, no sustituido;

q es 1 o 2;

10 R^3 y R^4 son hidrógeno; o cuando q es 1, R^3 y R^4 , junto con los átomos de interconexión, pueden formar un anillo de ciclopropano; o dichos R^3 y R^4 , junto con los átomos de interconexión pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros saturado o insaturado;

X es carbono o nitrógeno;

15 n es 0, 1 o 2, en donde, cuando está presente, cada R^5 se selecciona independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} ;

uno cualquiera de R^6 o R^7 es $-O-R^8$, $-OCH(R^9)R^8$, $-NCH_2R^8$ o $-(CH_2)_2R^8$ en donde el otro R^6 o R^7 es hidrógeno o R^5 ; y en donde R^8 es un anillo de fenilo o en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} ; y

R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} .

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde X es C.

25 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde q es 1.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^6 es $-O-R^8$ o $-OCH(R^9)R^8$, y R^7 es hidrógeno o R^5 ; y en donde R^8 es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados

independientemente de la lista que consiste en alquilo C₁₋₃, halógeno, ciano, haloalquilo C₁₋₃, hidroxilo, alcoxi C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R³ y R⁴ son hidrógeno.

5 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R³ y R¹, junto con los átomos de interconexión pueden formar un anillo de 5 miembros saturado o insaturado.

7. Un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:

- (2S,6R)-6-(4-[(3-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2-piperidincarboxamida;
 10 (2R,6S)-6-(4-[(3-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2-piperidincarboxamida;
 (5R)-5-{4-[(fenilmetil)oxi}fenil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-[(3-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-[(3-cianofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-[(4-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
 15 (5R)-5-(4-[(2-cianofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-[(4-cianofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
 (5R)-5-{4-[(2-[(trifluorometil)oxi}fenil]metil)oxi}fenil}-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-[(1R)-1-feniletil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
 (5R)-5-{4-[(4-fluorofenil)oxi}fenil]-L-prolinamida;
 20 (5R)-5-{4-[(4-cianofenil)oxi}fenil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-{4-(feniloxi)fenil}-L-prolinamida;
 (5R)-5-{4-[(3-fluorofenil)oxi}fenil}-L-prolinamida;
 (5R)-5-{4-[(2-cianofenil)oxi}fenil}-L-prolinamida;
 (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi}fenil}-L-prolinamida;
 25 (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi}fenil}-D-prolinamida;
 (5R)-5-(2-fluoro-4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
 (5R)-5-{3-[(fenilmetil)oxi}fenil}-L-prolinamida;
 (5R)-5-{4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}-3-(metiloxi)fenil}-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]amino}fenil)-L-prolinamida;
 30 (5R)-5-(3-ciano-4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida;
 (5R)-5-{4-(2-feniletil)fenil}-L-prolinamida;
 (5R)-5-(5-[(2-fluorofenil)metil]oxi}-2-piridinil)-L-prolinamida;
 (2S,3aS,6aS)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-6(1H)-ona;
 (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-N-metil-L-prolinamida; y
 35 (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-N,N-dimetil-L-prolinamida;
 o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia.

10. Uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno ddepresivo o emocional, o un trastorno relacionado con sustancias.

11. Uso según la reivindicación 10, en donde el trastorno depresivo o emocional es un trastorno bipolar.

12. Uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir epilepsia.

13. Uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el trastorno de la conducta alimentaria compulsiva o el trastorno de la conducta alimentaria excesiva.

14. Uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el dolor inflamatorio o el dolor neuropático.

15. Uso según la reivindicación 14 para tratar o prevenir el dolor neuropático.