

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 894 903**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 213/40 (2006.01)

A61K 31/4402 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2014** **E 19166031 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.09.2021** **EP 3564234**

54 Título: **Profármacos antagonistas de NMDA**

30 Prioridad:

05.11.2013 US 201361899903 P

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

16.02.2022

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:

NORDVALL, GUNNAR;
HÖGDIN, KATHARINA;
MALMBORG, PER JONAS;
KERS, ANNIKA;
WEIGELT, DIRK;
BERNSTEIN, PETER;
QUIRK, MICHAEL y
BALESTRA, MICHAEL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 894 903 T3

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

DESCRIPCIÓN

Profármacos antagonistas de NMDA

- 5 La presente invención se dirige a profármacos de un antagonista de NMDA, (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina y se desvela en el presente documento su uso en el tratamiento de la depresión y de trastornos depresivos, particularmente trastorno depresivo mayor (MDD) y también para el tratamiento del dolor (tales como el dolor neuropático). Los profármacos de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina también pueden usarse para tratar el Síndrome de Rett, ideación suicida, trastorno bipolar (incluyendo depresión bipolar), trastorno obsesivo compulsivo, envenenamiento por gas sarín y estados epilépticos. Se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden los profármacos y procesos para prepararlos.

15 El dolor en una forma u otra es una parte de la vida humana que lo impregna todo. El dolor por lesiones y el dolor post-quirúrgico a menudo son temporales, pero pueden ser graves y pueden persistir. El dolor neuropático tal como la neuralgia diabética y la neuralgia post-herpética impactan gravemente en quienes lo padecen. Cada año, decenas de millones de personas en todo el mundo, incluyendo pacientes al final de sus vidas, padecen dolor con tratamiento inadecuado.

20 La depresión afecta aproximadamente a 120 millones de personas en todo el mundo. Los síntomas de la depresión incluyen, pero no se limitan a, estado de ánimo deprimido, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o baja autoestima, sueño o apetito perturbados, baja energía y escasa concentración o cualquier combinación de los mismos. Estos problemas pueden ser crónicos o recurrentes y pueden dar lugar a un deterioro sustancial de una capacidad de un individuo para cuidar de sus responsabilidades del día a día. La depresión es la causa principal de discapacidad según se mide por Años Vividos con una Discapacidad (YLD) y el cuarto contribuyente a la carga global de enfermedad según se mide por Años de Vida Ajustados por Discapacidad (DALY; es decir, la suma de los años de vida potencial perdidos debido a la mortalidad prematura y los años de vida productiva perdidos debido a la discapacidad) en 2000. Por el año 2020, se proyecta que la depresión alcance el segundo lugar en la clasificación de DALY calculada para todas las edades, tanto en hombres como en mujeres. En la actualidad, la depresión ya es la segunda causa de DALY en la categoría de edad de 15-44 años para ambos sexos combinados.

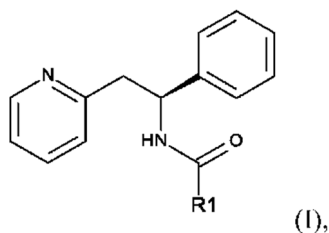
30 Se ha desvelado el diclorhidrato de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina para el tratamiento de MDD a través de tratamiento por infusión intravenosa (Gerard Sanacora et al, póster presentado el 6 de diciembre de 2012 en el 51st Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology en Hollywood, Florida, EE.UU. Otras divulgaciones relacionadas incluyen los documentos WO1993/020052, WO2000/056324 y WO2000/63175. Por conveniencia sería útil ser capaz de administrar este fármaco como una forma de dosificación oral. Sin embargo, una preocupación con una forma de dosificación oral tal de diclorhidrato de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina sería que podría abrirse para su mal uso intravenoso, por ejemplo, aplastando un comprimido de una forma de dosificación oral de diclorhidrato de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina seguido de la inyección inmediata de la forma de dosificación oral aplastada resultante de diclorhidrato de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina. Se predice que los profármacos de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina se reducen en un cuerpo humano para proporcionar (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina, de modo que, cuando los profármacos de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina se administran por vía oral, se reducirían para liberar una dosis terapéuticamente eficaz de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina. Pero si un profármaco de la presente invención se administra por vía intravenosa se predice que el profármaco liberaría (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina para dar una C_{máx} menor, a una velocidad más lenta, que si se hubiera administrado por vía intravenosa la dosis correspondiente de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina. El uso de profármacos de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina se predeciría que mejoraría el perfil de seguridad clínico de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina (por ejemplo en condiciones sobredosis o abuso de drogas (por ejemplo, aplastando píldoras)). Por consiguiente, en resumen, poner (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina directamente en una formulación oral podría dar lugar a abusos. Los compuestos de la presente invención se metabolizan *in vivo* para dar (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina, pero a una velocidad más lenta que cuando se administra (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina por vía venosa y por lo tanto no alentaría el abuso potencial de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina.

Descripción de los dibujos

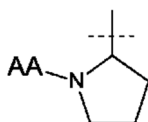
- 55 La Figura 1a y 1b ilustra la conversión de profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina (Ejemplo 5) a (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina durante un periodo de incubación en el fluido intestinal humano. En particular, la figura 1a ilustra la concentración del profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina (Ejemplo 5) (concentraciones iniciales de 30, 100, 300 y 600 μ M), conforme se transforma en (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina, durante un periodo de incubación en el fluido intestinal humano. La Figura 1b ilustra la concentración de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina, conforme se convierte desde profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina (Ejemplo 5, concentraciones iniciales de 30, 100, 300 y 600 μ M), durante un periodo de incubación en el fluido intestinal humano.

Sumario de la invención

- 65 El alcance de la invención se define en las reivindicaciones. Por consiguiente, la invención reivindicada se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I):



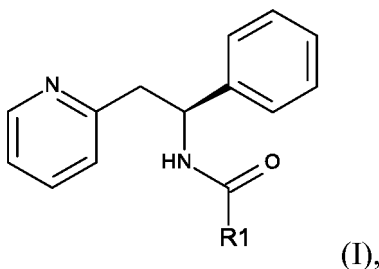
en la que R1 es:



en donde AA es un aminoácido natural enlazado con enlaces peptídicos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- En otros aspectos, la invención proporciona comprimidos y cápsulas como se definen en las reivindicaciones, que comprenden composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para administración oral.

También se desvelan en el presente documento compuestos adicionales de fórmula (I):



en la que R1 es alquil $C_{1-6}C(O)O$ (alcoxi C_{1-6}), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

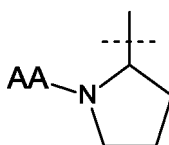
- Alquilo es una cadena lineal o ramificada y contiene 1-6, por ejemplo, 1-4, átomos de carbono. Alquilo es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo o *terc*-butilo.

Alcoxi es una cadena lineal o ramificada y contiene 1-6, por ejemplo, 1-4, átomos de carbono. Alcoxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, iso-butoxi o *terc*-butoxi.

Descripción detallada de la invención

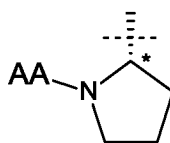
Se desvelan en el presente documento compuestos de fórmula (I) en donde R1 es alquil $C_{1-6}C(O)O$ (alcoxi C_{1-6}), por ejemplo es alquil $C_{1-4}C(O)O$ (alcoxi C_{1-4}). Los ejemplos incluyen: $(CH_3)_2CHC(O)OCH_2O$, $(CH_3)_2CHC(O)OCH(CH(CH_3)_2)O$, $CH_3C(O)OCH(CH_3)O$ o $(CH_3)_2CHC(O)OCH(CH_3)O$.

Las composiciones reivindicadas comprenden un compuesto de fórmula (I) en donde R1 es



y AA es un aminoácido natural enlazado con enlaces peptídicos.

En otro aspecto las composiciones reivindicadas comprenden un compuesto de fórmula (I) en donde R1 es



(por lo que el centro quiral * tiene configuración absoluta S).

- 5 En un aspecto adicional las composiciones reivindicadas comprenden un compuesto de fórmula (I) en donde AA es, por ejemplo, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cisteína, cistina, metionina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina, lisina, hidroxilisina, arginina, histidina, fenilalanina, tirosina, triptófano, prolina o hidroxiprolina. En un aspecto adicional más AA se selecciona del grupo que consiste en tirosina, triptófano, fenilalanina, leucina, arginina, histidina, lisina y valina. En otro aspecto AA se selecciona del grupo que consiste en
- 10 tirosina, arginina, histidina, lisina y valina. En un aspecto más adicional AA es valina.

Una sal farmacéuticamente aceptable es, por ejemplo, una sal de adición de ácidos tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, bisulfato, bencenosulfonato, etanosulfonato, malonato, xinafoato, ascorbato,

15 oleato, nicotinato, sacarinato, adipato, formiato, glicolato, L-lactato, D-lactato, aspartato, malato, L-tartrato, D-tartrato, estearato, 2-furoato, 3-furoato, napadisilato (naftalen-1,5-disulfonato o naftalen-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonato), edisilato (etan-1,2-disulfonato o etan-1-(ácido sulfónico)-2-sulfonato), isetionato (2-hidroxietilsulfonato), 2-mesitilensulfonato, 2-naftalensulfonato, D-mandelato, L-mandelato, 2,5-diclorobencenosulfonato, cinamato o benzoato.

20

También se desvelan en el presente documento compuestos adicionales de fórmula (I) que es:

- Isobutirato de (S)-(1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoilo)metilo;
 Isobutirato de 2-metil-1-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoilo)propilo;
 25 Diastereómero 1 de isobutirato de 2-metil-1-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoilo)propilo;
 Diastereómero 2 de isobutirato de 2-metil-1-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoilo)propilo;
 Acetato de 1-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoilo)etilo;
 Diastereómero 1 de acetato de 1-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoilo)etilo;
 Diastereómero 2 de acetato de 1-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoilo)etilo;
 30 Isobutirato de 1-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoilo)etilo;
 Diastereómero 1 de isobutirato de 1-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoilo)etilo; o
 Diastereómero 2 de isobutirato de 1-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoilo)etilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los anteriores.

35

En un aspecto adicional, las composiciones reivindicadas comprenden un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

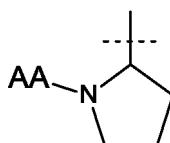
- (S)-1-((S)-2-Amino-3-metilbutanoil)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida;
 40 (S)-1-((S)-2,6-Diaminohexanoil)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-((S)-2-Amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida;
 2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-Amino-3-(4-hidroxifenil)propanoil)pirrolidin-2-carboxamido)-2-feniletil)piridina;
 2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-Amino-3-(1H-indol-3-il)propanoil)pirrolidin-2-carboxamido)-2-feniletil)piridina;
 45 (S)-1-((S)-2-Amino-3-fenilpropanoil)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida; y
 (S)-1-((S)-2-Amino-4-metilpentanoil)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los anteriores.

Tales compuestos pueden prepararse adaptando métodos descritos en la técnica o adaptando métodos descritos en los Ejemplos. El compuesto (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina puede prepararse, por ejemplo, por la metodología de

50 proceso del documento EP-0633879.

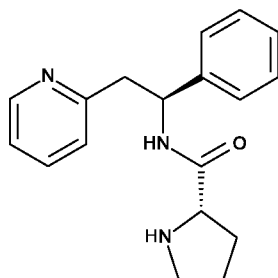
Los compuestos de las composiciones de la presente invención en donde R1 es



55

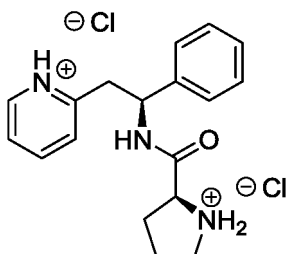
pueden sintetizarse usando un proceso químico que avanza a través de un intermedio 2-((S)-2-fenil-2-((S)-pirrolid-2-incarboxamido)etil)piridina.

Por consiguiente, se desvela además en el presente documento el compuesto 2-((S)-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-incarboxamido)etil)piridina:



5 o una sal del mismo, en donde dicha sal es, por ejemplo, una sal de clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, acetato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, formiato o benzoato.

10 Se desvela además en el presente documento el compuesto intermedio cloruro de 2-((S)-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-iocarboxamido)etil)piridinio



15 Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento de depresión (tales como trastorno depresivo mayor, por ejemplo, tratamiento de trastorno depresivo mayor resistente).

20 Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento de dolor (tales como dolor neuropático, dolor crónico, dolor del miembro fantasma, dolor nociceptivo, dolor psicogénico, dolor incidental o dolor irruptivo).

Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento de Síndrome de Rett, ideación suicida, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, envenenamiento por gas sarín o estados epilépticos.

25 Se describen en el presente documento composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en las reivindicaciones para su uso en terapia. Por lo tanto, el término "profármaco" como se usa en el presente documento puede referirse a un compuesto de fórmula (I) en forma de una sal o en forma de una base libre.

30 Se describe en el presente documento el uso de las composiciones reivindicadas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en las reivindicaciones en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia.

35 Se describe también en el presente documento un método de administración de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina a un paciente, comprendiendo dicho método administrar las composiciones reivindicadas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en las reivindicaciones, a un paciente en donde dicho compuesto de fórmula (I) se metaboliza en dicho paciente para producir (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina.

40 En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis" salvo que haya indicaciones específicas al contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben construirse en consecuencia.

45 Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante al tratamiento de personas que han padecido un episodio previo de, o de otra manera se considera que están en un riesgo aumentado de, la enfermedad o afección en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular incluyen generalmente aquellas que tienen un historial familiar de la enfermedad o afección, o a aquellas que se han identificado mediante un ensayo genético o pruebas de detección como que son particularmente susceptibles a desarrollar la enfermedad o afección.

Se desvela además en el presente documento un método de tratamiento de depresión que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones reivindicadas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en las reivindicaciones.

- 5 Se desvela además en el presente documento un método de tratamiento de MDD que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones reivindicadas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en las reivindicaciones.

- 10 Se desvela además en el presente documento un método de tratamiento de dolor que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones reivindicadas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en las reivindicaciones.

- 15 Se desvela además en el presente documento un método de tratamiento de dolor neuropático, dolor crónico, dolor del miembro fantasma, dolor nociceptivo, dolor psicogénico, dolor incidental o dolor irruptivo que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones reivindicadas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en las reivindicaciones.

- 20 Se desvela además en el presente documento el uso de las composiciones reivindicadas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en las reivindicaciones para el tratamiento de depresión.

- 25 Se desvela además en el presente documento el uso de las composiciones reivindicadas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en las reivindicaciones para el tratamiento de dolor.

- 30 Para los usos terapéuticos anteriormente mencionados la dosificación administrada, por supuesto, variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosificación diaria del compuesto de la invención, si se inhala, puede estar en el intervalo de 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg). Como alternativa, si el compuesto se administra por vía oral, entonces la dosificación diaria del compuesto de la invención puede estar en el intervalo de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

- 35 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse solos pero se administrarán en forma de una composición farmacéutica en donde el compuesto/la sal de fórmula (I) (principio activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas en, por ejemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

- 40 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente del 0,05 al 99 % (por ciento en peso), más preferentemente del 0,05 al 80 % en peso, aún más preferentemente del 0,10 al 70 % en peso y aún más preferentemente del 0,10 al 50 % en peso, de principio activo, basándose todos los porcentajes en peso en la composición total. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un 0,5 % en peso de principio activo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un 20 % en peso de principio activo.

- 50 La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en las reivindicaciones, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

- Se desvela además en el presente documento un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en las reivindicaciones con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

- 55 En un aspecto, para la administración oral, el compuesto se mezcla con un adyuvante o un vehículo, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato magnésico, estearato de calcio, polietilenglicol, una cera, parafina y similares y después se comprime en comprimidos. Si se requieren comprimidos recubiertos, los núcleos, preparados como se ha descrito anteriormente, pueden recubrirse con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y dióxido de titanio. Como alternativa, el comprimido puede recubrirse con un polímero adecuado disuelto en un disolvente orgánico fácilmente volátil.

- 65 Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda, el compuesto de la invención puede mezclarse con, por ejemplo, un aceite vegetal o un polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto usando cualquiera de los excipientes anteriormente mencionados para comprimidos. También pueden cargarse formulaciones

líquidas o semisólidas del compuesto de la invención en las cápsulas de gelatina dura.

Las composiciones reivindicadas que comprenden los compuestos de la invención también pueden administrarse junto con otros compuestos usados para el tratamiento de las afecciones anteriores.

5 Los siguientes Ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención. En los Ejemplos se usaron ciertas técnicas y estas se describen a continuación.

10 La cromatografía líquida de alta presión (HPLC) se realizó en una columna de fase inversa (RP). Se aplicó un gradiente lineal usando por ejemplo fase móvil A (ácido fórmico al 0,1 % en H₂O MiliQ o NH₃ al 0,1 % en H₂O MiliQ o NH₄OAc 10 mM y CH₃CN al 5 % en H₂O MiliQ, o ácido trifluórico al 0,05 % en H₂O MiliQ o NH₄HCO₃ en H₂O MiliQ (10 mM)) y B (CH₃OH o CH₃CN). Los análisis de espectrómetro de masas (EM) se realizaron en modo iónico positivo y/o negativo usando ionización por electropulverizado (ESI+/-), foto ionización a presión atmosférica (APPI+/-) y/o ionización química a presión atmosférica (APCI+/-).

15 La cromatografía de gases (GC) se realizó en un GC equipado con un espectrómetro de masas (EM) o un detector de ionización a la llama (FID). La fuente iónica de EM fue impacto de electrones (EI) o bien una ionización química (CI, gas reactivo: metano). Para la separación se usó una columna capilar, por ejemplo DB-5MS (J&W Scientific). Se aplicó un gradiente de temperatura lineal.

20 Se realizó una cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) en una columna de fase recta. Se aplicó un flujo isocrático usando la fase móvil A (CO₂) y por ejemplo la fase móvil B (MeOH, EtOH o IPA).

25 Como alternativa, la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) se realizó en una columna de fase recta. Se aplicó un gradiente lineal o un flujo isocrático usando por ejemplo la fase móvil A (heptano) y B (EtOH o IPA).

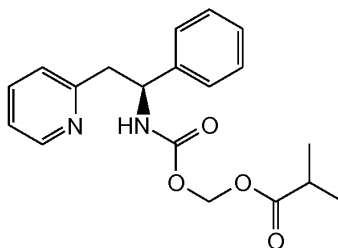
30 Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro de RMN de 300 MHz (o campo más alto) equipado con una sonda de configuración adecuada. Los espectros se registraron a temperatura ambiente salvo que se indique de otra manera. Los desplazamientos químicos se dan en ppm campo abajo y arriba a partir de TMS (0,00 ppm). Se usaron las siguientes señales de referencia: TMS δ 0,00, o la señal de disolvente residual de DMSO-d₆ δ 2,49, CD₃OD δ 3,30, acetona-d₆ 2,04, CDCl₃ δ 7,25 o D₂O δ 4,79 (salvo que se indique de otra manera). Las multiplicidades de resonancia se denotan s, d, t, q, m, a y ap para singlete, doblete, triplete, cuádruplete, multiplete, amplio y aparente, respectivamente.

35 Lista de abreviaturas

DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DEA	Dietilamina
DIPEA	Diisopropil etil amina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOAc	Acetato de etilo
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanaminio
IPA	iso-propanol
MTBE	Metil <i>tert</i> -butil éter
ta	a temperatura ambiente o temperatura ambiental, aproximadamente 20-25 °C
sat	saturado
T3P	Anhídrido fosfónico de propano

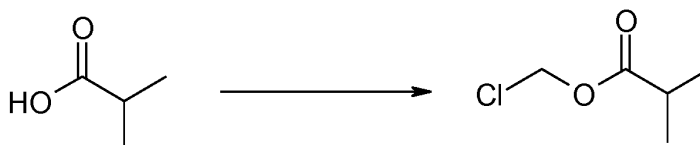
Ejemplo de referencia 1

40 Isobutirato de (S)-(1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoiloxi)metilo



Etapa A

Isobutirato de clorometilo

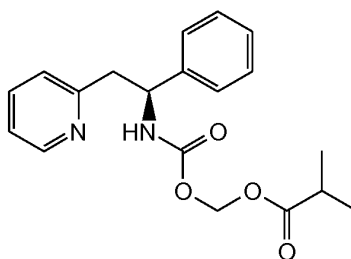


A ácido isobutírico (0,600 ml, 6,47 mmol) en DCM (6 ml) se añadió bicarbonato sódico (2092 mg, 24,91 mmol), hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (220 mg, 0,65 mmol) y agua (6 ml). Con agitación rápida, se añadió sulfoclorhidrato de clorometilo (0,767 ml, 7,44 mmol) a t.a. y la mezcla de reacción se agitó después a t.a. durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó después con DCM (10 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar isobutirato de clorometilo (746 mg, 84 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,17 (m, 6 H), 2,62 (m, 1 H), 5,72 (s, 2 H).

Etapa B

Isobutirato de (S)-(1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoilo)metilo



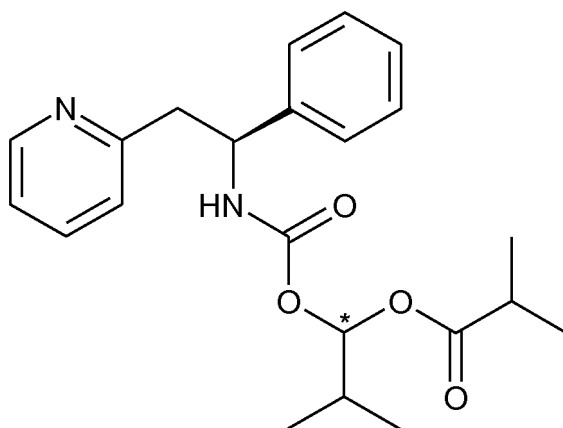
Se añadieron carbonato de cesio (1543 mg, 4,74 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (1749 mg, 4,74 mmol) a (S)-(1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina (313 mg, 1,58 mmol) en DMF anhidro (8 ml) a ta. Se burbujeó dióxido de carbono gaseoso a la mezcla de reacción durante 30 min, seguido de la adición de isobutirato de clorometilo (647 mg, 4,74 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. con burbujeo continuado de CO₂ gaseoso durante toda la noche y se continuó agitando durante el fin de semana sin adición de CO₂ gaseoso adicional. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación se realizó por cromatografía en columna usando un gradiente de EtOAc en heptano (0-60 %) para dar el compuesto del título (239 mg, 44,2 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 (m, 6 H), 2,46 (m, 1 H, parcialmente oculto en DMSO-d₆), 3,09 (m, 2 H), 5,04 (m, 1 H), 5,52 (m, 2 H), 7,17 - 7,24 (m, 3 H), 7,27 - 7,34 (m, 4 H), 7,65 (td, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 8,49 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 2

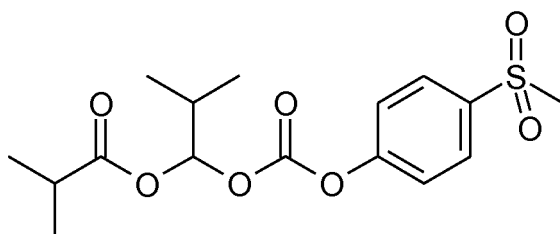
Isobutirato de 2-metil-1-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoilo)propilo

Hay dos diastereómeros diferentes del Ejemplo de referencia 2 debido a las dos posibles configuraciones en el átomo de carbono identificado con *. Estos se denominan diastereómero 1 del Ejemplo de referencia 2 y diastereómero 2 del Ejemplo de referencia 2. Sus configuraciones absolutas no se han determinado.



Etapa A

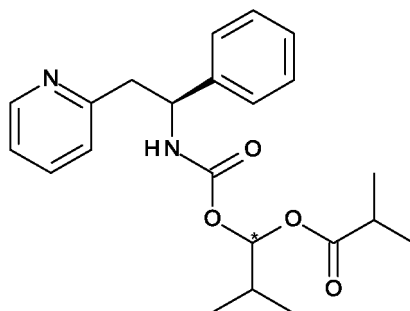
- 5 Isobutirato de 2-metil-1-((4-(metilsulfonil)fenoxi)carboniloxi)propilo.



- 10 (i) Se tomó 4-(metilmercapto)fenol (8,46 g, 57,30 mmol) en DCM (60 ml) y después el matraz de reacción se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de carbonoclorhidrato de 1-cloro-2-metilpropilo (4,27 mg, 28,65 mmol). Se añadió una solución de 4-metilmorfolina (7,87 g, 71,63 mmol) en DCM (40 ml) gota a gota, durante 50 min a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 5 minutos y se agitó finalmente a t.a. durante 150 minutos. La mezcla de reacción se lavó con agua (2x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar carbonato de 1-cloro-2-metilpropil 4-(metiltio)fenilo (13,84 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15 (ii) Una mezcla de carbonato de 1-cloro-2-metilpropil 4-(metiltio)fenilo (3,50 g, 12,74 mmol), óxido de plata(I) (2,95 g, 12,74 mmol) y ácido isobutírico (13,00 ml, 140,12 mmol) en una atmósfera de argón se calentó a 95 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se agitó a t.a. durante toda la noche, después se diluyó con MTBE, se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con más MTBE. Los filtrados combinados se lavaron con agua (4x25 ml), bicarbonato sódico sat. ac. (2x25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para dar 3,56 g de isobutirato de 2-metil-1-((4-(metiltio)fenoxi)carboniloxi)propilo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20 (iii) Isobutirato de 2-metil-1-((4-(metiltio)fenoxi)carboniloxi)propilo (3,56 g, 10,91 mmol) se tomó en una mezcla de acetona (30 ml) y agua (7,50 ml), seguido de la adición de oxona (13,41 g, 21,81 mmol) en porciones durante 5 min, después se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con MTBE (2x50 ml), el volumen se redujo a 50 ml (destilando la acetona) y después la mezcla resultante se separó entre MTBE y agua. La capa acuosa se extrajo con MTBE y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar 1,89 g del compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Etapa B:

Isobutirato de 2-metil-1-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoi)oxi)propilo



A una mezcla agitada de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina (0,215 g, 1,08 mmol) y bicarbonato sódico (0,182 g, 2,17 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió isobutirato de 2-metil-1-((4-(metilsulfonyl)fenoxi)carboniloxi)propilo (0,389 g, 1,08 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y la reacción se agitó a t.a. durante 2 horas. Separada entre EtOAc y NaHCO₃ sat. ac., la

5 capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. ac., se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 413 mg de material, que se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de EtOAc en heptano (0-50 %) para dar 235 mg como una mezcla de los dos diastereómeros de isobutirato de 2-metil-1-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoiloxi)propilo.

10 El análisis y la separación de los diastereómeros se realizó en Chiralpak AD-H, 4,6*250 mm; 5 µm, usando MeOH al 10 %/CO₂ al 90 % a un flujo de 3 ml/min y Chiralpak AD-H, 20*250 mm; 5 µm, usando MeOH al 10 %/CO₂ al 90 % a un flujo de 50 ml/min, respectivamente.

Ejemplo de referencia 2, diastereómero 1

15 Se obtuvieron 105 mg de diastereómero 1 por separación quiral como el primer diastereómero que eluye con una pureza óptica del 99 %. Mezcla de rotámeros:

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,66 - 1,07 (m), 1,86 (m), 2,39 (m), 2,98 - 3,21 (m), 5,01 (m), 6,31 (m), 7,10 - 7,26 (m), 7,26 - 7,37 (m), 7,56 - 7,73 (m), 8,10 (d), 8,43 - 8,55 (m). N.º total de protones en el espectro: 28. Relación de rotámeros mayor/menor: 1/0,15.

EM (ES+APCI+) m/z = 385 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 2, diastereómero 2

25 Se obtuvieron 104 mg de diastereómero 2 como el segundo diastereómero que eluye. Mezcla de rotámeros:

30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,48 - 0,69 (m), 0,75 - 0,87 (m), 0,87 - 1,07 (m), 1,73 (m), 1,85 (m), 2,40 (m), 2,98 (m), 3,03 - 3,18 (m), 4,97 (m), 6,22 - 6,38 (m), 7,13 - 7,26 (m), 7,26 - 7,37 (m), 7,65 (m), 7,78 (d), 8,06 (d), 8,48 (m). N.º total de protones en el espectro: 28. Relación de rotámeros mayor/menor: 1/0,17.

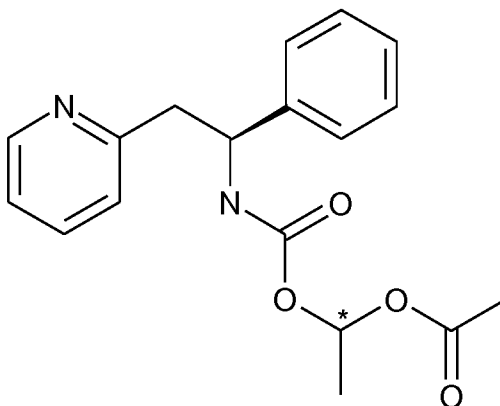
EM (ES+APCI+) m/z = 385 (M+H)⁺.

Pureza óptica = 99 %.

35 Ejemplo de referencia 3

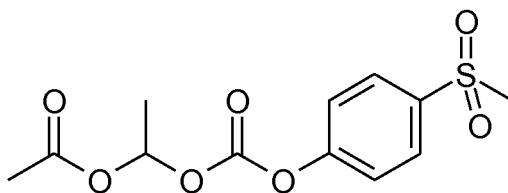
Acetato de 1-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoiloxi)etilo

40 Hay dos diastereómeros diferentes del Ejemplo de referencia 3 debido a las dos posibles configuraciones en el átomo de carbono identificado con *. Estos se denominan diastereómero 1 del Ejemplo de referencia 3 y diastereómero 2 del Ejemplo de referencia 3. Sus configuraciones absolutas no se han determinado.



45 Etapa A:

Acetato de 1-((4-(metilsulfonyl)fenoxi)carboniloxi)etilo

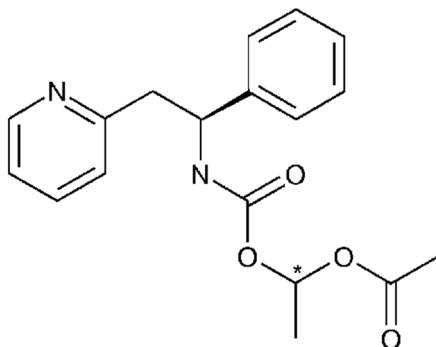


(i) Una mezcla de carbonato de 1-cloroetil 4-(metiltio)fenilo (4,6 g, 18,65 mmol), óxido de plata (I) (4,32 g, 18,65 mmol) y ácido acético (11,75 ml, 205,1 mmol) en una atmósfera de argón se calentó a 95 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con MTBE, se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con más MTBE. Los filtrados combinados se lavaron con agua (4 x 25 ml), bicarbonato sódico sat. ac. (2 x 25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para dar 1,79 g de acetato de 1-((4-(metiltio)fenoxi)carbonyloxi)etilo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(ii) Acetato de 1-((4-(metiltio)fenoxi)carbonyloxi)etilo (1,79 g, 6,62 mmol) se tomó en una mezcla de acetona (16 ml) y agua (4,00 ml). Se añadió oxona (8,14 g, 13,24 mmol) en porciones durante 5 min, después se agitó a t.a. durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con MTBE (2x50 ml), el volumen se redujo a aproximadamente 50 ml (destilando la acetona). El producto se separó entre MTBE y agua. La capa acuosa se extrajo con MTBE y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar 832 mg del compuesto del título y se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B:

Acetato de 1-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoiloxi)etilo



A una mezcla agitada de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina (198 mg, 1 mmol) y bicarbonato sódico (168 mg, 2,00 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió acetato de 1-((4-(metilsulfonyl)fenoxi)carbonyloxi)etilo (302 mg, 1,00 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y la reacción se agitó a t.a. durante 4 horas. La mezcla de reacción se separó después entre EtOAc y NaHCO₃ sat. ac., la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. ac., salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Esta mezcla se pre-purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de EtOAc en heptano (0-50 %) para dar 160 mg del compuesto del título como una mezcla de sus dos diastereómeros.

El análisis y la separación de los diastereómeros se realizó en Phenomenex LuxC4, 4,6*250 mm; 5 µm, usando MeOH+DEA al 30 %/CO₂ al 70 % a un flujo de 3 ml/min y Phenomenex LuxC4, 20*250 mm; 5 µm, usando MeOH+DEA al 25 %/CO₂ al 75 % a un flujo de 50 ml/min, respectivamente.

Ejemplo de referencia 3, diastereómero 1

Se obtuvieron 29 mg de diastereómero 1 por separación quiral como el primer diastereómero que eluye con una pureza óptica del 99 %.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 (d, 3 H), 1,92 (s, 3 H), 3,00 - 3,16 (m, 2 H), 5,00 (td, 1 H), 6,52 (q, 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 3 H), 7,30 (d, 4 H), 7,65 (t, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,50 (d, 1 H). Las señales en el espectro se ampliaron y no pudo verse la división de la señal de DMSO.

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-d₆) δ 19,6, 20,7, 44,6, 54,9, 88,7, 121,6, 123,8, 126,4, 126,9, 128,3, 136,2, 143,0, 149,0, 153,2, 158,0, 168,6 ppm. EM (ES⁺) m/z 328 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 3, diastereómero 2

Se obtuvieron 39 mg de diastereómero 2 como el segundo diastereómero que eluye.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (d, 3 H), 1,95 (s, 3 H), 3,01 - 3,18 (m, 2 H), 5,00 (td, 1 H), 6,53 (q, 1 H), 7,13 - 7,24 (m, 3 H), 7,29 (d, 4 H), 7,65 (t, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 8,49 (d, 1 H). Las señales en el espectro se ampliaron y

no pudo verse la división de la señal de DMSO.

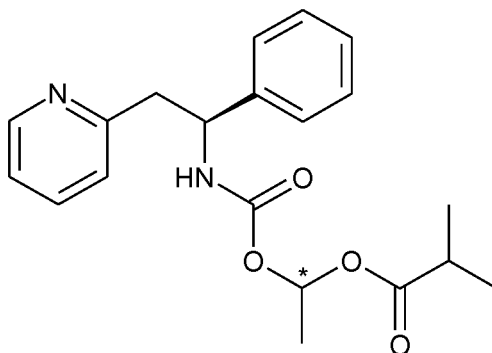
RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6) δ 19,6, 20,7, 44,4, 54,9, 88,6, 121,6, 123,7, 126,4, 126,9, 128,3, 136,2, 143,0, 149,0, 153,1, 158,0, 168,5 ppm. EM (ES+) m/z 329 (M+H) $^+$.

Pureza óptica 98 %.

Ejemplo de referencia 4

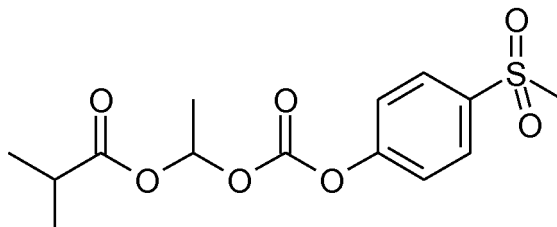
Isobutirato de 1-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoilo)xi)etilo

Hay dos diastereómeros diferentes del Ejemplo de referencia 4 debido a las dos posibles configuraciones en el átomo de carbono identificado con *. Estos se denominan diastereómero 1 del Ejemplo de referencia 4 y diastereómero 2 del Ejemplo de referencia 4. Sus configuraciones absolutas no se han determinado.



Etapas A:

Isobutirato de 1-((4-(metilsulfonil)fenoxi)carbonilo)xi)etilo



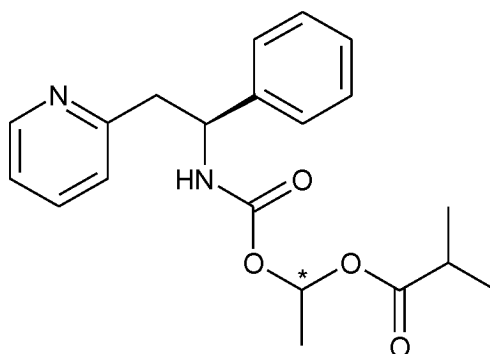
(i) Se tomó 4-(metilmercapto)fenol (4,91 g, 35,00 mmol) en DCM (100 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloroformiato de 1-cloroetil (1,888 ml, 17,50 mmol). Una solución de 4-metilmorfolina (4,81 ml, 43,74 mmol) en DCM (20 ml) se añadió gota a gota durante 10 min a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 180 min, después se diluyó con DCM, se lavó con agua (2x), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para dar carbonato de 1-cloroetil 4-(metiltio)fenilo (6,94 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(ii) Una mezcla de carbonato de 1-cloroetil 4-(metiltio)fenilo (2,3 g, 9,32 mmol), óxido de plata (I) (2,160 g, 9,32 mmol) y ácido isobutírico (9,51 ml, 102,55 mmol) en una atmósfera de argón se calentó a 95 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con MTBE, se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con más MTBE. Los filtrados combinados se lavaron con agua (4x25 ml), bicarbonato sódico sat. ac. (2x25 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar 1,16 g de producto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(ii) Isobutirato de 1-((4-(metiltio)fenoxi)carbonilo)xi)etilo (1,16 g, 3,89 mmol) se tomó en una mezcla de acetona (12 ml) y agua (3,00 ml). Se añadió oxona (4,78 g, 7,78 mmol) en porciones durante 5 min, después se agitó a t.a. durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con MTBE (2x50 ml), el volumen se redujo a aproximadamente 50 ml (destilando la acetona), después se repartió entre MTBE y agua. La capa acuosa se extrajo con MTBE y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para dar 531 mg del compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas B

Isobutirato de 1-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoilo)xi)etilo



A una mezcla agitada de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina (0,300 g, 1,51 mmol) y bicarbonato sódico (0,254 g, 3,03 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se añadió isobutirato de 1-((4-(metilsulfonil)fenoxi)carboniloxi)etilo (0,500 g, 1,51 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y la reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla se separó entre EtOAc y NaHCO₃ sat. ac., la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. ac., salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar 0,70 g, que se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de EtOAc en heptano (0-50 %) para dar el compuesto del título (0,309 g, 57,2 %) como mezcla de los dos diastereómeros.

El análisis y la separación de los diastereómeros se realizó en Phenomenex LuxC4, 4,6*250 mm; 5 µm, usando MeOH+DEA al 15 %/CO₂ al 85 % a un flujo de 3 ml/min y Phenomenex LuxC4, 20*250 mm; 5 µm, usando MeOH+DEA al 15 %/CO₂ al 85 % a un flujo de 50 ml/min, respectivamente.

Ejemplo de referencia 4, diastereómero 1

Se obtuvieron 25 mg de diastereómero 1 por separación quiral como el primer diastereómero que eluye con una pureza óptica del 99 %. Mezcla de rotámeros:

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,86 - 1,05 (m), 1,19 (d), 1,32 (d), 2,31 - 2,44 (m), 2,98 - 3,20 (m), 4,94 - 5,07 (m), 6,48 (d), 6,52 (q), 7,15 - 7,25 (m), 7,25 - 7,34 (m), 7,60 - 7,70 (m), 7,77 (d), 8,06 - 8,18 (m), 8,44 - 8,55 (m). N.º total de protones en el espectro: 24. Relación mayor/menor: 1/0,07.

EM (ES+APCI+) m/z = 357 (M+H)⁺.

Pureza de UV = 100 %.

Ejemplo de referencia 4, diastereómero 2

Se obtuvieron 25 mg de diastereómero 2 como el segundo isómero que eluye. Mezcla de rotámeros:

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,82 - 0,94 (m), 0,94 - 1,04 (m), 1,25 (d), 1,32 (d), 2,24 - 2,32 (m), 2,34 - 2,44 (m), 3,00 - 3,17 (m), 5,02 (td), 6,48 (d), 6,52 (q), 7,15 - 7,25 (m), 7,25 - 7,38 (m), 7,55 - 7,77 (m), 8,16 (d), 8,44 - 8,57 (m). N.º total de protones en el espectro: 24. Relación mayor/menor: 1/0,08.

EM (ES+APCI+) m/z = 357 (M+H)⁺.

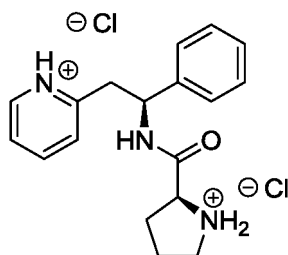
Pureza de UV = 100 %.

Pureza óptica = 99 %.

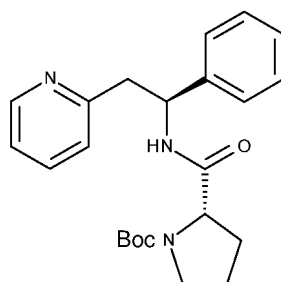
Los ejemplos 5 a 12 usan un intermedio común, la preparación del cual se describe ahora.

Preparación del intermedio común para los Ejemplos 5 a 12

Dicloruro de 2-((S)-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-iocarboxamido)etil)piridinio (que también puede nombrarse como: diclorhidrato de (S)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida)



ETAPA A

5 2-((S)-1-Fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

10 T3P (50 % en peso en DMF, 0,86 ml, 1,47 mmol) se añadió gota a gota a una solución de (1S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etan-1-amina (200 mg, 0,737 mmol), Boc-L-prolina (159 mg, 0,737 mmol) y DIPEA (0,64 ml, 3,69 mmol) en CH₂Cl₂ (7,4 ml) a 0 °C. La reacción se calentó gradualmente a t.a. mientras se agitaba durante toda la noche. la capa orgánica se lavó dos veces con NaHCO₃ ac. al 5 %, una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó usando una columna de ajuste de 50 g, eluyendo con un gradiente de MeOH y CH₂Cl₂ (MeOH al 0 % / CH₂Cl₂ al 100 % → MeOH al 10 % / CH₂Cl₂ al 90 %), produciendo el compuesto del título 305 mg (>100 %).

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): ppm 1,35 (s, 9 H), 1,70 - 1,90 (m, 2 H), 2,05 - 2,19 (m, 2 H), 3,13 (dd, 1 H), 3,29 - 3,39 (m, 1 H), 3,46 - 3,62 (m, 2 H), 4,20 - 4,29 (m, 2 H), 5,39 (q, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 7,09 - 7,14 (m, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 5 H), 7,49 (td, 1 H), 8,45 - 8,59 (m, 1 H).

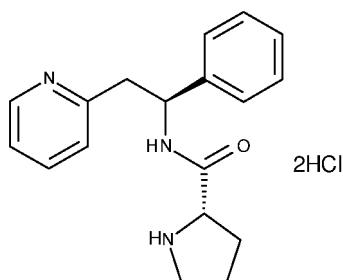
20 Método alternativo:

Se disolvió Boc-L-Pro-OH (2,0 g, 9,29 mmol) en DMF (15 ml). Se añadieron HATU (3,7 g, 9,76 mmol) y base de Hunig (5,3 ml, 30,66 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 minutos. Después, se añadió dicloruro de 2-[(2S)-2-azaniomil-2-feniletíl]piridin-1-io (2,5 g, 9,29 mmol) a la solución y la mezcla se agitó durante 3 horas 30 minutos a ta.
25 Se añadió agua y la mezcla se extrajo 3 x con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó en una columna de SiO₂, eluyendo con un gradiente (MeOH al 0 % / EtOAc al 50 % / heptano al 50 % → MeOH al 0 % / EtOAc al 100 % / heptano al 0 % → MeOH al 10 % / EtOAc al 90 % / heptano al 0 %) y después en una columna C-18, eluyendo con un gradiente de MeOH y agua (0 al 100 % de MeOH), produciendo 2,9 g (78 %) del compuesto del título.

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): ppm 1,35 (s, 9 H), 1,70 - 1,90 (m, 2 H), 2,05 - 2,19 (m, 2 H), 3,13 (dd, J = 13,8, 7,1 Hz, 1 H), 3,29 - 3,39 (m, 1 H), 3,46 - 3,62 (m, 2 H), 4,20 - 4,29 (m, 1 H), 5,39 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,09 - 7,14 (m, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 5 H), 7,49 (td, J = 7,63, 1,8 Hz, 1 H), 8,45 - 8,59 (m, 1 H).

35 Etapa B

Diclorhidrato de (S)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida



A 0 °C, 2-((S)-1-Fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (305 mg, 0,771 mmol) se disolvió en una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (7,7 ml, 30,8 mmol). Se calentó la reacción gradualmente a t.a. mientras se agitaba durante toda la noche. Los volátiles se retiraron al vacío y el producto se trituró en MTBE. El sólido se recuperó por filtración en un embudo Büchner, se lavó con MTBE y se secó al vacío proporcionando 263 mg (93 %) del compuesto del título como sal de diclorhidrato.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): ppm 1,61 - 1,84 (m, 3 H), 2,30 - 2,36 (m, 1 H), 3,05 - 3,11 (m, 2 H), 3,39 - 3,47 (m, 2 H), 4,05 - 4,20 (m, 2 H), 5,34 (q, 1 H), 7,17 - 7,41 (m, 5 H), 8,20 - 8,42 (m, 1 H), 8,67 - 8,75 (m, 1 H), 9,45 - 9,62 (m, 2 H).

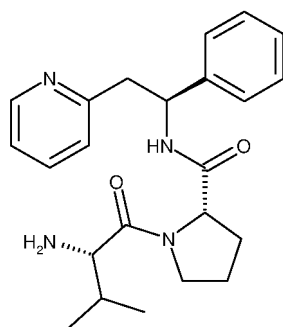
Método alternativo:

(2S)-2-[[[(1S)-1-Fenil-2-(piridin-2-il)etil]carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,9 g, 7,33 mmol) se disolvió en una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (73 ml, 293,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el producto se trituró en MTBE. El sólido se recuperó por filtración en un embudo Büchner, se lavó con MTBE y se secó al vacío proporcionando 2,7 g (100 %) de (2S)-2-[[[(1S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil]carbamoil]pirrolidin-1-ilo].

RMN ¹H (300 MHz, D₂O): ppm 1,66 - 1,83 (m, 3 H), 2,20 - 2,26 (m, 1 H), 3,14 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,34 (dd, J = 14,1, 8,2 Hz, 1 H), 3,51 (dd, J = 14,4, 7,3 Hz, 1 H), 4,18 (dd, J = 8,5, 6,2 Hz, 1 H), 5,11 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,06 - 7,10 (m, 2 H), 7,15 - 7,21 (m, 3 H), 7,61 - 7,70 (m, 2 H), 8,23 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 5,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 5

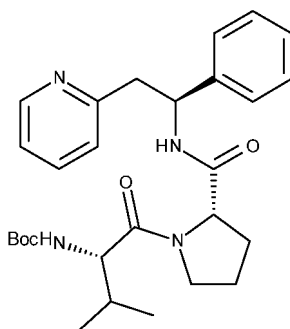
(S)-1-((S)-2-Amino-3-metilbutanoil)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como el diclorhidrato de (S)-1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida

ETAPA A

(S)-3-Metil-1-oxo-1-((S)-2-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoil)pirrolidin-1-il)butan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo



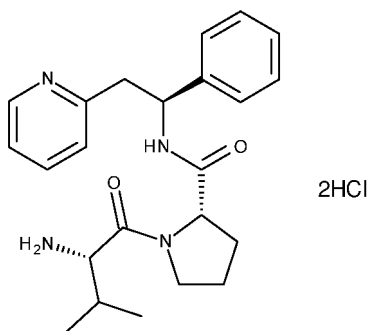
T3P (50 % en peso en DMF, 0,83 ml, 1,42 mmol) se añadió gota a gota a una solución de sal de diclorhidrato de (S)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida (263 mg, 0,714 mmol), Boc-L-Valina (155 mg, 0,714 mmol) y DIPEA (0,62 ml, 3,57 mmol) en DCM (7 ml) a 0 °C. La reacción se calentó gradualmente a t.a. mientras se agitaba durante toda la noche. La capa orgánica se lavó dos veces con NaHCO₃ ac. al 5 %, una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó usando una columna de ajuste de 50 g, eluyendo con un gradiente de MeOH y CH₂Cl₂ (MeOH al 5 % / CH₂Cl₂ al 95 % → MeOH al 10 % / CH₂Cl₂ al 90 %), produciendo el

compuesto del título 258 mg (73 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): ppm 0,91 (d, 3 H), 1,00 (d, 3 H), 1,43 (s, 9 H), 1,85 - 1,99 (m, 2 H), 2,00 - 2,16 (m, 1 H), 2,17 - 2,21 (m, 1 H), 3,12 - 3,27 (m, 2 H), 3,47 - 3,62 (m, 1 H), 3,63 - 3,78 (m, 1 H), 4,32 (dd, 1 H), 4,58 (d, 1 H), 5,23 - 5,35 (m, 2 H), 6,97 (d, 1 H), 7,10 (dd, 1 H), 7,14 - 7,30 (m, 5 H), 7,50 (td, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 8,48 (dd, 1 H).

ETAPA B

Diclorhidrato de (S)-1-((S)-2-Amino-3-metilbutanoil)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida



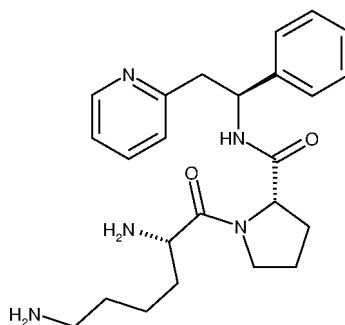
(S)-3-metil-1-oxo-1-((S)-2-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoil)pirrolidin-1-il)butan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (258 mg, 0,522 mmol) se disolvió en una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (5,2 ml, 30,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío y el producto se trituró en EtOAc. El sólido se recuperó por filtración en un embudo Büchner, después se trituró en Et₂O. Después de la filtración en un embudo Büchner, el sólido se secó al vacío proporcionando 200 mg (82 %) del compuesto del título como sal de diclorhidrato. El compuesto del título como la sal de diclorhidrato se convirtió después en la base libre por técnicas conocidas por un experto ordinario en la materia. Como alternativa, el compuesto del título puede prepararse como una sal de fumarato por métodos conocidos por un experto ordinario en la materia.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): ppm 0,97 (d, 3 H), 1,04 (d, 3 H), 1,68 - 1,79 (m, 1 H), 1,86 - 2,05 (m, 2 H), 2,13 - 2,27 (m, 2 H), 3,50 - 3,61 (m, 3 H), 3,68 - 3,75 (m, 1 H), 4,02 (d, 1 H), 4,45 (dd, 1 H), 5,40 (dd, 1 H), 7,31 - 7,43 (m, 5 H), 7,90 (t, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 8,51 (td, 1 H), 8,75 (d, 1 H).

[M+H]⁺ = 395,27

Ejemplo 6

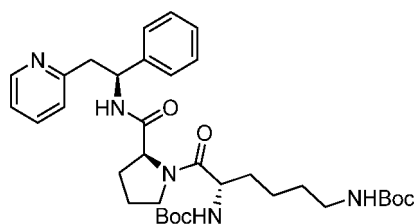
(S)-1-((S)-2,6-Diaminohexanoil)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como el tricloruro, tricloruro de 2-[(2S)-2-[(2S)-1-[(2S)-2,5-diazinioilhexanoil]pirrolidin-2-il]formamido}-2-feniletill]piridin-1-io

ETAPA A

(S)-6-oxo-6-((S)-2-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoil)pirrolidin-1-il)hexan-1,5-diilcarbamato de *terc*-butilo

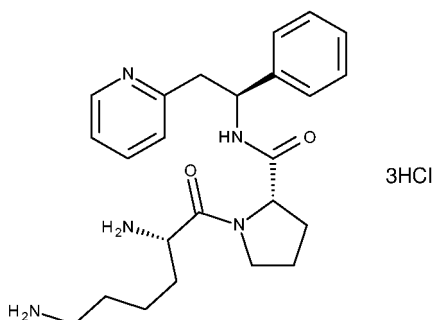


Sal de dicitlohexilamonio de N-alfa,N-épsilon-bis(*terc*-butoxicarbonil)-L-lisina (287 mg, 0,54 mmol) se disolvió en DMF anhidro (4 ml). Se añadieron HATU (217 mg, 0,57 mmol) y DIPEA (0,21 ml, 1,19 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 minutos. Después, se añadió dicloruro de (2S)-2-[[[(1S)-1-fenil-2-(piridin-1-ilo-2-il)etil]carbamoil]pirrolidin-1-ilo (200 mg, 0,54 mmol) a la solución y la mezcla se agitó durante 18 h a ta. Se añadió agua y la mezcla se extrajo 3 x con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó en una columna de SiO₂, eluyendo con un gradiente (MeOH al 0 % / EtOAc al 50 % / heptano al 50 % → MeOH al 0 % / EtOAc al 100 % / heptano al 0 % → MeOH al 10 % / EtOAc al 90 % / heptano al 0 %) después en una columna C-18, eluyendo con un gradiente de MeOH y agua (0 al 100 % de MeOH), produciendo 80 mg (24 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): ppm 1,34 - 1,39 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H), 1,43 (s, 9 H), 1,52 - 1,64 (m, 3 H), 1,68 - 2,02 (m, 4 H), 2,08 - 2,22 (m, 2 H), 3,02 - 3,16 (m, 3 H), 3,20 - 3,28 (m, 1 H), 3,48 - 3,57 (m, 1 H), 3,60 - 3,70 (m, 1 H), 4,40 - 4,51 (m, 1 H), 4,54 - 4,57 (m, 1 H), 4,97 - 5,08 (m, 1 H), 5,29 - 5,39 (m, 2 H), 7,00 (d, 1 H), 7,10 - 7,32 (m, 6 H), 7,52 (td, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 8,49 (d, 1 H).

ETAPA B

Síntesis de tricloruro de 2-[(2S)-2-[(2S)-1-[(2S)-2,5-diaziniloilhexanoil]pirrolidin-2-il]formamido]-2-feniletil]piridin-1-ilo



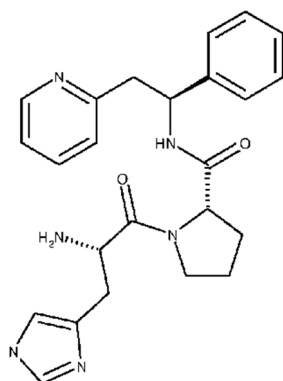
(S)-6-oxo-6-((S)-2-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoil)pirrolidin-1-il)hexan-1,5-diilcarbamatato de *terc*-butilo (80 mg, 0,13 mmol) se disolvió en una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,6 ml, 6,4 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 18 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el producto se trituro en MTBE. El sólido se recuperó por filtración en un embudo Büchner, se lavó con MTBE y se secó al vacío. El sólido se disolvió en agua y se secó por congelación para proporcionar 60 mg (88 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, D₂O): ppm 1,23 - 1,35 (m, 2 H), 1,46 - 1,59 (m, 3 H), 1,65 - 1,80 (m, 4 H), 2,04 - 2,13 (m, 1 H), 2,80 (t, 2 H), 3,31 - 3,43 (m, 2 H), 3,47 - 3,57 (m, 2 H), 4,16 (t, 1 H), 4,28 (t, 1 H), 5,11 (t, 1 H), 7,10 - 7,13 (m, 2 H), 7,16 - 7,26 (m, 3 H), 7,68 - 7,73 (m, 2 H), 8,31 (td, 1 H), 8,42 (dd, 1 H);

[M+H]⁺ = 424,2.

Ejemplo 7

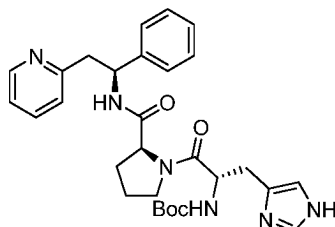
(S)-1-((S)-2-Amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como el tricloruro, tricloruro de 2-[(2S)-2-[(2S)-1-[(2S)-2-azanoil-3-(1H-imidazol-1-
io-4-il)propanoil]pirrolidin-2-il]formamido]-2-fenil etil]piridin-1-io

ETAPA A

(S)-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxo-1-((S)-2-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoyl)pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de
terc-butilo

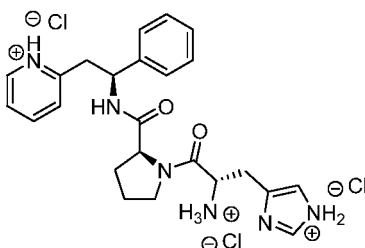


Se disolvió Boc-His-OH (166 mg, 0,65 mmol) en DMF anhidro (4 ml). Se añadieron HATU (260 mg, 0,68 mmol) y
DIPEA (0,38 ml, 2,85 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 minutos. Después, se añadió cloruro de 2-((S)-2-
fenil-2-((S)-pirrolidin-2-iocarboxamido)etil)piridinio (240 mg, 0,65 mmol) y la mezcla se agitó durante 66 horas a ta. Se
añadió agua y la mezcla se extrajo 3x con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se
filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó en una columna de SiO₂, eluyendo con un gradiente de
MeOH y CH₂Cl₂ (0 % a 13 % de MeOH) después en una columna C-18, eluyendo con un gradiente de MeOH y agua
(0 al 100 % de MeOH), produciendo 100 mg (29 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): ppm 1,44 (s, 9 H), 1,77 - 2,00 (m, 3 H), 2,05 - 2,19 (m, 1 H), 3,03 - 3,14 (m, 2 H), 3,23 (dd,
1 H), 3,40 (dd, 1 H), 3,52 - 3,58 (m, 1 H), 4,50 - 4,62 (m, 2 H), 5,43 - 5,50 (m, 2 H), 6,91 - 6,97 (m, 2 H), 7,13 - 7,27 (m,
5 H), 7,53 (t, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,53 (d, 1 H), 8,67 (d, 1 H).

ETAPA B

Tricloruro de 2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-amonio-3-(1H-imidazol-1-io-4-il)propanoil)pirrolidin-2-carboxamido)-2-
feniletil)piridinio



(S)-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxo-1-((S)-2-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoyl)pirrolidin-1-il)butan-2-ilcarbamato de
terc-butilo (100 mg, 0,19 mmol) se disolvió en una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,3 ml, 9,39 mmol). La mezcla
de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el producto se trituró en MTBE. El sólido
se recuperó por filtración en un embudo Büchner, se lavó con MTBE y se secó al vacío. El sólido se disolvió en agua
y se secó por congelación para proporcionar 85 mg (69 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, D₂O): ppm 1,50 - 1,58 (m, 1 H), 1,69 - 1,76 (m, 2 H), 2,07 - 2,14 (m, 1 H), 3,12 - 3,21 (m, 3 H), 3,38

(dd, 7,3 Hz, 1 H), 3,48 - 3,56 (m, 2 H), 4,32 (t, 1 H), 4,43 (t, 1 H), 5,14 (t, 1 H), 7,08 - 7,12 (m, 2 H), 7,15 - 7,23 (m, 3 H), 7,26 (s, 1 H), 7,65 - 7,70 (m, 2 H), 8,26 (td, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 8,49 (d, 1 H);

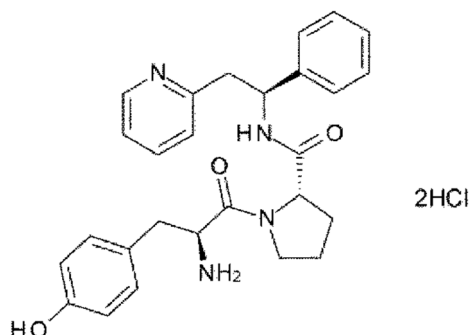
$[M+H]^+ = 433,2$;

5

$[M+Na]^+ = 455,1$.

Ejemplo 8

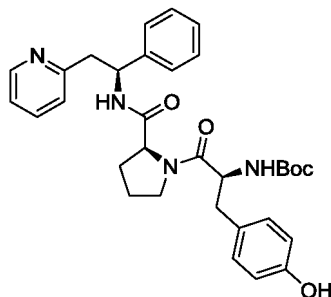
10 Diclorhidrato de 2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoil)pirrolidin-2-carboxamido)-2-feniletil)piridina



15 El compuesto del título también puede nombrarse como: dicloruro de 2-[(2S)-2-[(2S)-1-[(2S)-2-azaniol-3-(4-hidroxifenil)propanoil]pirrolidin-2-il]formamido]-2-feniletil]piridin-1-io

ETAPA A

20 (S)-3-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1-((S)-2-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoil)pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamoato de *terc*-butilo

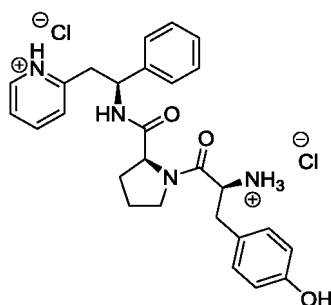


25 Se disolvió Boc-Tyr-OH (229 mg, 0,81 mmol) en DMF anhidro (5 ml). Se añadieron HATU (325 mg, 0,86 mmol) y DIPEA (0,47 ml, 2,69 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 minutos. Después, se añadió cloruro de 2-((S)-2-fenil-2-((S)-pirrolidin-2-iocarboxamido)etil)piridinio (300 mg, 0,81 mmol) a la solución y la mezcla se agitó durante 66 h a ta. Se añadió agua y la mezcla se extrajo 3x con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó en una columna de SiO_2 , eluyendo con un (MeOH al 0 % / EtOAc al 50 % / heptano al 50 % \rightarrow MeOH al 0 % / EtOAc al 100 % / heptano al 0 % \rightarrow MeOH al 15 % / EtOAc al 85 % / heptano al 0 %) después en una columna C-18, eluyendo con un gradiente de MeOH y agua (0 al 100 % de MeOH), produciendo 180 mg (40 %) del compuesto del título.

35 RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 1,44 (s, 9 H), 1,73 - 2,02 (m, 3 H), 2,16 - 2,22 (m, 1 H), 2,92 - 3,09 (m, 4 H), 3,35 - 3,42 (m, 1 H), 3,48 - 3,51 (m, 1 H), 3,53 - 3,68 (m, 1 H), 4,48 - 4,51 (m, 1 H), 4,65 - 4,73 (m, 1 H), 5,06 - 5,14 (m, 1 H), 5,43 (d, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 6,86 (d, 2 H), 6,94 - 6,99 (m, 2 H), 7,08 - 7,26 (m, 6 H), 7,42 (dd, 1 H), 8,49 (d, 1 H), 8,63 (s, 1 H).

ETAPA B:

40 Dicloruro de 2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-amonio-3-(4-hidroxifenil)propanoil)pirrolidin-2-carboxamido)-2-feniletil)piridinio



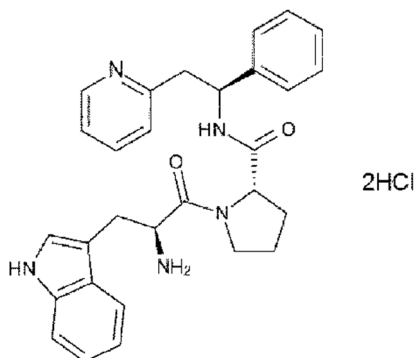
(S)-3-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1-((S)-2-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoyl)pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (180 mg, 0,32 mmol) se disolvió en una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (3,2 ml, 12,89 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 18 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el producto se trituró en MTBE. El sólido se recuperó por filtración en un embudo Büchner, se lavó con MTBE y se secó al vacío. El sólido se disolvió en agua y se secó por congelación para proporcionar 150 mg (88 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, D₂O): ppm 1,48 - 1,57 (m, 1 H), 1,68 - 1,73 (m, 2 H), 1,98 - 2,05 (m, 1 H), 2,68 - 2,76 (m, 1 H), 2,93 - 3,00 (m, 1 H), 3,10 - 3,19 (m, 1 H), 3,40 - 3,63 (m, 3 H), 4,20 - 4,28 (m, 2 H), 5,14 (t, 1 H), 6,65 (d, 2 H), 6,96 (d, 2 H), 7,13 - 7,22 (m, 5 H), 7,63 - 7,66 (m, 2 H), 8,19 - 8,22 (m, 1 H), 8,40 (d, 1 H);

[M+H]⁺ = 459,2.

Ejemplo 9

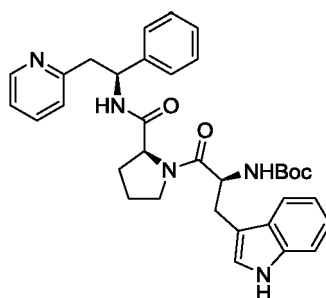
Diclorhidrato de 2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propanoil)pirrolidin-2-carboxamido)-2-feniletil)piridina



El compuesto del título también puede nombrarse: dicloruro de 2-[(2S)-2-[[[(2S)-1-[(2S)-2-azaniol-3-(1H-indol-3-il)propanoil]pirrolidin-2-il]formamido]-2-feniletil]piridin-1-il]

ETAPA A

(S)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxo-1-((S)-2-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoyl)pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



Se disolvió Boc-Trp-OH (207 mg, 0,68 mmol) en DMF anhidro (4 ml). Se añadieron HATU (271 mg, 0,71 mmol) y DIPEA (0,39 ml, 2,24 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 minutos. Después, se añadió dicloruro de (2S)-2-[[[(1S)-1-fenil-2-(piridin-1-il-2-il)etil]carbamoyl]pirrolidin-1-il] (250 mg, 0,68 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas a t.a. Se añadió agua y la mezcla se extrajo 3x con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre

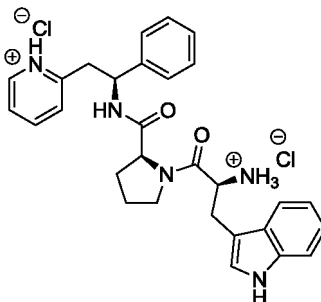
Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó en una columna de SiO₂, eluyendo con un gradiente (MeOH al 0 % / EtOAc al 50 % / heptano al 50 % → MeOH al 0 % / EtOAc al 100 % / heptano al 0 % → MeOH al 15 % / EtOAc al 85 % / heptano al 0 %), produciendo 410 mg (Cuantitativo) del compuesto del título.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): ppm 1,44 (s, 9 H), 1,77 - 1,89 (m, 3 H), 2,14 - 2,24 (m, 1 H), 3,03 - 3,24 (m, 4 H), 3,28 - 3,36 (m, 2 H), 3,54 - 3,65 (m, 1 H), 4,52 - 4,58 (m, 1 H), 4,79 - 4,88 (m, 1 H), 5,12 - 5,27 (m, 1 H), 5,34 - 5,41 (m, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 6,94 - 7,31 (m, 8 H), 7,38 - 7,53 (m, 3 H), 7,62 - 7,67 (m, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 9,87 (s, 1 H).

ETAPA B

10

Dicloruro de 2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-amonio-3-(1H-indol-3-il)propanoíl)pirrolidin-2-carboxamido)-2-feniletíl)piridinio



- 15 (S)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxo-1-((S)-2-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamóil)pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (395 mg, 0,68 mmol) se disolvió en una solución de HCl 1 M en Et₂O (27,0 ml, 27,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 h. El producto se trituroó en Et₂O y el sólido se recuperó por filtración en un embudo Büchner, se lavó con Et₂O y se secó al vacío. El sólido se disolvió en agua y se secó por congelación para proporcionar 175 mg (44 %) del compuesto del título.

20

RMN ¹H (300 MHz, D₂O): ppm 1,41 - 1,53 (m, 1 H), 1,63 - 1,72 (m, 2 H), 1,93 - 2,04 (m, 1 H), 2,85 (dd, 1 H), 2,94 - 3,55 (m, 5 H), 4,19 - 4,31 (m, 2 H), 5,08 (t, 1 H), 6,90 - 7,31 (m, 9 H), 7,38 (d, 1 H), 7,55 - 7,58 (m, 2 H), 8,15 (t, 1 H), 8,31 (d, 1 H);

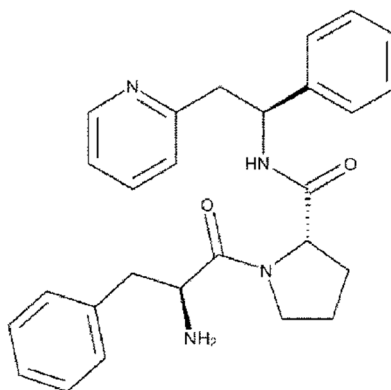
- 25 [M+H]⁺ = 482,2.

[M+Na]⁺ = 504,1.

Ejemplo 10

30

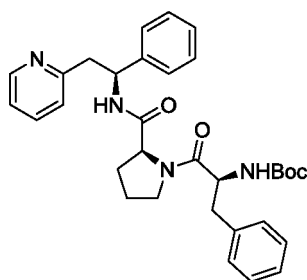
(S)-1-((S)-2-Amino-3-fenilpropanoíl)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida



- 35 El compuesto del título se preparó como dicloruro de 2-[(2S)-2-[[[(2S)-1-[(2S)-2-azanióil-3-fenilpropanoíl]pirrolidin-2-il]formamido]-2-feniletíl]piridin-1-il

ETAPA A

- 40 (S)-1-Oxo-3-fenil-1-((S)-2-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamóil)pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

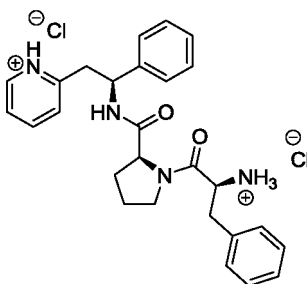


Se disolvió Boc-Phe-OH (180 mg, 0,68 mmol) en DMF anhidro (4 ml). Se añadieron HATU (271 mg, 0,71 mmol) y DIPEA (0,39 ml, 2,24 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 minutos. Después, se añadió dicloruro de (2S)-2-
 5 {[(1S)-1-fenil-2-(piridin-1-ilo-2-ilo)etil]carbamoil}pirrolidin-1-ilo (250 mg, 0,68 mmol) a la solución y la mezcla se agitó durante 18 h a t.a. Se añadió agua y la mezcla se extrajo 3 x con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó en una columna de SiO₂, eluyendo con un gradiente (MeOH al 0 % / EtOAc al 50 % / heptano al 50 % → MeOH al 0 % / EtOAc al 100 % / heptano al 0 % → MeOH al 15 % / EtOAc al 85 % / heptano al 0 %), después en una columna C-18, eluyendo con un
 10 gradiente de MeOH y agua (0 al 100 % de MeOH), produciendo 170 mg (46 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): ppm 1,44 (s, 9 H), 1,73 - 1,91 (m, 3 H), 2,10 - 2,19 (m, 1 H), 3,10 - 3,40 (m, 3 H), 3,45 - 3,61 (m, 2 H), 4,27 - 4,35 (m, 1 H), 4,50 - 4,56 (m, 1 H), 4,60 - 4,69 (m, 1 H), 5,17 - 5,41 (m, 3 H), 6,93 - 7,03 (m, 2 H), 7,06 - 7,32 (m, 9 H), 7,47 - 7,56 (m, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 8,48 (d, 1 H).

ETAPA B

Dicloruro de 2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-amonio-3-fenilpropanoil)pirrolidin-2-carboxamido)-2-feniletil)piridinio



(S)-1-Oxo-3-fenil-1-((S)-2-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-ilo)etilcarbamoil)pirrolidin-1-ilo)propan-2-ilcarbamoato de *tert*-butilo (170 mg, 0,31 mmol) se disolvió en una solución de HCl 1 M en Et₂O (12,5 ml, 12,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 horas. El producto se trituró en Et₂O. El sólido se recuperó por filtración en un embudo Büchner, se lavó con Et₂O y se secó al vacío. El sólido se disolvió en agua y se secó por congelación para proporcionar 150 mg (93 %) del compuesto del título.

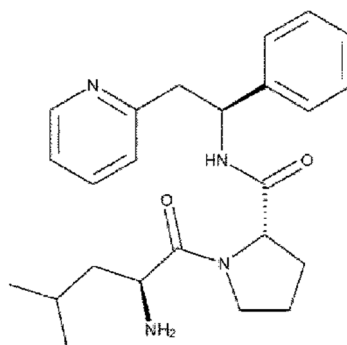
RMN ¹H (300 MHz, D₂O): ppm 1,39 - 1,48 (m, 1 H), 1,58 - 1,65 (m, 2 H), 1,92 - 1,99 (m, 1 H), 2,66 - 2,74 (m, 1 H), 2,95 - 3,10 (m, 2 H), 3,29 - 3,45 (m, 3 H), 4,15 - 4,27 (m, 2 H), 5,09 (t, 1 H), 6,97 - 7,17 (m, 10 H), 7,59 - 7,64 (m, 2 H), 8,18 (t, 1 H), 8,35 (d, 1 H);

[M+H]⁺ = 443,3,

[M+Na]⁺ = 465,2.

Ejemplo 11

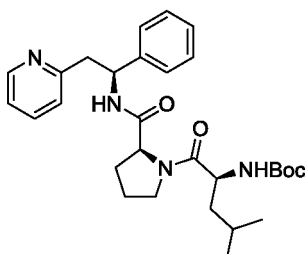
(S)-1-((S)-2-Amino-4-metilbutanoil)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-ilo)etil)pirrolidin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como el dicloruro dicloruro de 2-[(2S)-2-[[[(2S)-1-[(2S)-2-azaniol-4-metilpentanoil]pirrolidin-2-il]formamido]-2-feniletil]piridin-1-io

ETAPA A

(S)-4-Metil-1-oxo-1-((S)-2-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoi)pirrolidin-1-il)pentan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

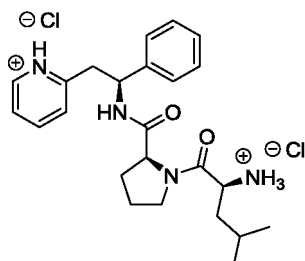


Se disolvió N-(*terc*-butoxicarbonil)-L-leucina (157 mg, 0,68 mmol) en DMF anhidro (4 ml). Se añadieron HATU (271 mg, 0,71 mmol) y DIPEA (0,39 ml, 2,24 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 minutos. Después, se añadió dicloruro de (2S)-2-[[[(1S)-1-fenil-2-(piridin-1-io-2-il)etil]carbamoi]pirrolidin-1-io (250 mg, 0,68 mmol) a la solución y la mezcla se agitó durante 18 horas a ta. Se añadió agua y la mezcla se extrajo 3x con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó en una columna de SiO₂, eluyendo con un gradiente (MeOH al 0 % / EtOAc al 50 % / heptano al 50 % → MeOH al 0 % / EtOAc al 100 % / heptano al 0 % → MeOH al 15 % / EtOAc al 85 % / heptano al 0 %) después en una columna C-18, eluyendo con un gradiente de MeOH y agua (0 al 100 % de MeOH), produciendo 200 mg (58 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): ppm 0,91 (d, 3 H), 0,98 (d, 3 H), 1,34 - 1,52 (m, 1 H), 1,41 (s, 9 H), 1,70 - 1,84 (m, 2 H), 1,85 - 1,96 (m, 3 H), 2,11 - 2,18 (m, 1 H), 3,07 - 3,27 (m, 2 H), 3,47 - 3,56 (m, 1 H), 3,61 - 3,71 (m, 1 H), 4,43 - 4,56 (m, 2 H), 5,14 - 5,18 (m, 1 H), 5,26 - 5,34 (m, 1 H), 6,98 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,08 - 7,25 (m, 5 H), 7,52 (t, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 8,48 (d, 1 H).

ETAPA B

Dicloruro de 2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-amonio-4-metilpentanoil)pirrolidin-2-carboxamido)-2-feniletil]piridinio



(S)-4-metil-1-oxo-1-((S)-2-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etilcarbamoi)pirrolidin-1-il)pentan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,39 mmol) se disolvió en una solución de HCl 1 M en Et₂O (15,7 ml, 15,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. El producto se trituro en Et₂O. El sólido se recuperó por filtración en un embudo Büchner, se lavó con Et₂O y se secó al vacío. El sólido se disolvió en agua y se secó por congelación para proporcionar 130 mg (69 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, D₂O): ppm 0,72 (d, 6 H), 1,31 - 1,49 (m, 4 H), 1,65 - 1,74 (m, 2 H), 1,93 - 2,02 (m, 1 H), 3,23 - 3,49

(m, 4 H), 3,99 - 4,04 (m, 1 H), 4,16 - 4,21 (m, 1 H), 5,07 (t, 1 H), 7,08 - 7,20 (m, 5 H), 7,63 - 7,67 (m, 2 H), 8,22 (td, 1 H), 8,37 (dd, 1 H);

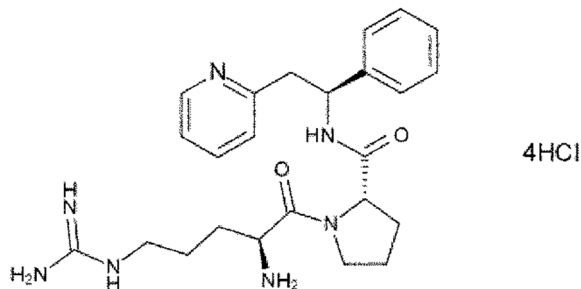
$[M+H]^+ = 409,2$,

5

$[M+Na]^+ = 431,2$.

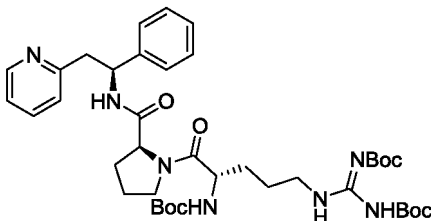
Ejemplo 12

10 Tetracloruro de 2-[(2S)-2-[(2S)-1-[(2S)-2-Azaniol-5-[[azaniol(iminioil)metil]amino]pentanoil]-pirrolidin-2-il]formamido]-2-feniletil]piridin-1-io



15 ETAPA A

N-[(1Z)-{[(4S)-4-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-5-oxo-5-[(2S)-2-[(1S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]pencil]amino}{[(*tert*-butoxi)carbonil]imino})metil]carbamoil de *tert*-butilo



20

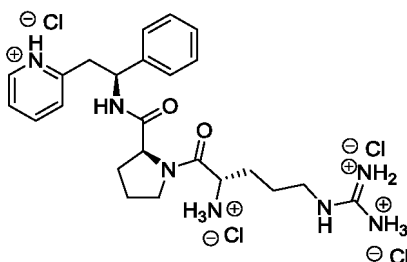
Se disolvió Boc-Arg(Boc)₂-OH (644 mg, 1,36 mmol) en DMF anhidro (7 ml). Se añadieron HATU (542 mg, 1,43 mmol) y DIPEA (0,78 ml, 4,48 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 minutos. Después, se añadió dicloruro de (2S)-2-[[[(1S)-1-fenil-2-(piridin-1-io-2-il)etil]carbamoil]pirrolidin-1-io (500 mg, 1,36 mmol) a la solución y la mezcla se agitó durante 18 h a ta. Se añadió agua y la mezcla se extrajo 3x con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó en una columna de SiO₂, eluyendo con un gradiente (MeOH al 0 % / EtOAc al 50 % / heptano al 50 % → MeOH al 0 % / EtOAc al 100 % / heptano al 0 % → MeOH al 10 % / EtOAc al 90 % / heptano al 0 %) después en una columna C-18, eluyendo con un gradiente de MeOH y agua (0 al 100 % de MeOH), produciendo 200 mg (20 %) del compuesto del título.

30

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): ppm 1,43 (s, 9 H), 1,46 (s, 9 H), 1,51 (s, 9 H), 1,57 - 1,76 (m, 4 H), 1,86 - 1,99 (m, 3 H), 2,12 - 2,25 (m, 1 H), 3,11 (dd, 1 H), 3,23 - 3,30 (m, 1 H), 3,58 - 3,95 (m, 4 H), 4,42 (t, 1 H), 4,56 (d, 1 H), 5,31 - 5,38 (m, 2 H), 6,98 (d, 1 H), 7,17 - 7,33 (m, 5 H), 7,54 (t, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 8,56 (d, 1 H).

35 ETAPA B

Tetracloruro de 2-[(2S)-2-[(2S)-1-[(2S)-2-azamumil-5-[[azaniol(iminioil)metil]amino]pentanoil]-pirrolidin-2-il]formamido]-2-feniletil]piridin-1-io



40

N-[(1Z)-{[(46)-4-[(*terc*-butoxi)carbonil]amino)-5-oxo-5-[(2S)-2-[(1S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]pentil]amino}{[(*terc*-butoxi)carbonil]imino})metil]carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,27 mmol) se disolvió en una solución de HCl 1 M en Et₂O (5,3 ml, 10,64 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 18 horas. El producto se trituró en Et₂O. El sólido se recuperó por filtración en un embudo Büchner, se lavó con Et₂O y se secó al vacío. El sólido se disolvió en agua y se secó por congelación para proporcionar 140 mg (88 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, D₂O): ppm 1,31 - 1,57 (m, 3 H), 1,66 - 1,78 (m, 4 H), 2,00 - 2,10 (m, 1 H), 2,99 (t, 2 H), 3,28 - 3,40 (m, 4 H), 4,16 (t, 1 H), 4,26 (t, 1 H), 5,09 (t, 1 H), 7,10 - 7,13 (m, 2 H), 7,16 - 7,21 (m, 3 H), 7,67 - 7,71 (m, 2 H), 8,27 (t, 1 H), 8,40 (d, 1 H);

[M+H]⁺ = 452,2.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Los profármacos descritos en el presente documento se contemplan para administrarse por vía oral por aquellos que padecen depresión o dolor.

Ejemplo de referencia 13

Este ejemplo ilustra que diferentes profármacos de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina, en donde R1 es alquil C₁₋₆ C(O)O(alcoxi C₁₋₆), pueden usarse para lograr diferentes velocidades de conversión (es decir, lenta o rápida) en (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina para asegurar un perfil de PK adecuado. Por lo tanto, variar R1 para producir diferentes profármacos da como resultado diferentes perfiles farmacocinéticos de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina. Además, este Ejemplo ilustra que no se espera pérdida en la exposición oral cuando un profármaco se convierte en una base libre. La conversión de un profármaco en donde R1 es alquil C₁₋₆C(O)O(alcoxi C₁₋₆), en (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina se espera que se produzca a través de una hidrólisis enzimática inicial de un grupo funcional, tales como un éster, seguido de una conversión espontánea en (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina. Las enzimas implicadas se espera que sean varias esterasas no específicas de alta capacidad, que puedan mostrarse inhibiendo la conversión con un inhibidor de esterasa no selectivo pero no inhibiendo la conversión usando inhibidores selectivos. Se espera que tales esterasas se distribuyan a lo largo de todo el cuerpo humano. El fluido intestinal humano (HIF), la fracción S9 de hígado humano y la sangre entera humana se han usado para examinar las propiedades farmacocinéticas de los profármacos de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina así como la velocidad de formación y el grado de formación de la (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina en diferentes compartimentos corporales. La velocidad de formación de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina a partir de diferentes profármacos de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina difiere marcadamente en todos los ensayos probados, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

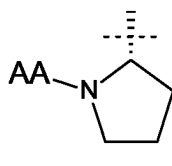
Compuesto de ejemplo	Ensayo de HIF		Ensayo de hígado hum		Ensayo de sangre hum	
	Velocidad de formación HIF (k ⁻¹)	Grado de formación HIF (%)	Profármaco Clint Hígado Hum S9 (ml/min/mg)	Grado de formación Hígado Hum S9 (%)	Velocidad de formación Sangre Hum (k ⁻¹)	Grado de formación Sangre Hum (%)
Ejemplo 1*	8,4	100	2300	100	45	100
Ejemplo 2* Diastereómero 1	11	99	1700	96	0,4	76
Ejemplo 2* Diastereómero 2	0,5	100	1900	92	0,2	71
Ejemplo 3* Diastereómero 1	0,3	100	240	96	No medido	No medido
Ejemplo 3* Diastereómero 2	8,9	100	1600	94	1,2	100
Ejemplo 4* Diastereómero 1	2,4	72	1200	57	No medido	No medido
Ejemplo 4* Diastereómero 2	7,5	93	1900	52	2,6	100
* Ejemplo de referencia						

Los resultados *in vitro* mostrados en la Tabla 1 muestran que pueden lograrse diferentes perfiles farmacocinéticos en plasma de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina usando diferentes profármacos de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina.

Por lo tanto, la selección de un profármaco particular permitirá que se logren diferentes perfiles farmacocinéticos de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina, esto es, pueden usarse diferentes profármacos para lograr una conversión lenta o rápida en (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina. Los ensayos de fluido intestinal humano (HIF), hígado humano y sangre humana usados para generar los resultados mostrados en la Tabla 1 se han descrito en Malmberg J & Ploeger BA, J Pharmacol Toxicol Methods (2013) May-Jun 67(3) 203-13, que se incorpora por referencia en el presente documento.

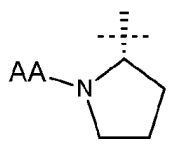
Ejemplo 14

Este ejemplo ilustra que diferentes profármacos de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina, en donde R1 es



pueden usarse para lograr diferentes velocidades de conversión (es decir, lenta o rápida) en (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina para asegurar un perfil de PK adecuado. Por lo tanto, variar R1 para producir diferentes profármacos da como resultado diferentes perfiles farmacocinéticos de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina. Además, este Ejemplo ilustra que no se espera pérdida en la exposición oral cuando un profármaco se convierte en una base libre.

La conversión de un profármaco en (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina de un compuesto de fórmula (I) en donde R1 es:



se espera que se produzca a través de hidrólisis enzimática en el C-terminal de la prolina, liberando un dipéptido y (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina. La enzima implicada se espera que sea dipeptidil peptidasa IV (DPPIV), que puede mostrarse inhibiendo la conversión con un inhibidor selectivo de esta enzima. Se espera que DPPIV se distribuya a lo largo de todo el cuerpo humano. El fluido intestinal humano (HIF), la fracción S9 de hígado humano y la sangre entera humana se han usado para examinar las propiedades farmacocinéticas de los profármacos de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina así como la velocidad de formación y el grado de formación de la (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina en diferentes compartimentos corporales. Las células Caco-2 se han usado para evaluar la permeabilidad y la absorción potenciales de los profármacos de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina. La velocidad de formación de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina a partir de diferentes profármacos de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina difirió en los ensayos probados, especialmente en sangre humana, como se muestra en la Tabla 2. La permeabilidad diferente mostrada por diferentes profármacos de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina sugiere que la exposición sistémica de profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina variará dependiendo del profármaco elegido.

Tabla 2

	Ensayo de HIF		Ensayo de hígado hum		Ensayo de sangre hum		Caco-2
Ejemplo	Velocidad de formación HIF (k ⁻¹)	Grado de formación HIF (%)	Profármaco Clint Hígado Hum S9 (ml/min/mg)	Grado de formación Hígado Hum S9 (%)	Velocidad de formación Sangre Hum (k ⁻¹)	Grado de formación Sangre Hum (%)	Caco-2 Papp (10 ⁻⁶ cm/s)
5	4,1	88	120	87	6,5	93	1,4
6	2,7	72	73	88	4,5	90	0,07
7	2,3	86	33	83	1,1	59	1,6
8	2,6	97	51	94	1,1	86	3,2
12	3,8	87	69	100	8,9	93	8,6

Los ensayos *in vitro* muestran que pueden lograrse diferentes perfiles farmacocinéticos en plasma de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina usando diferentes profármacos. Por lo tanto, pueden lograrse diferentes perfiles farmacocinéticos de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina mediante el uso de diferentes profármacos.

Ejemplo 15

Este ejemplo ilustra que las dosis orales de profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina tienen un perfil farmacocinético similar a una infusión IV de 1 hora de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina.

Basándose en datos *in vitro*, se proyecta que (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina (lanicemina) tenga buena biodisponibilidad oral (> 75 %) en el hombre, pero una $C_{\text{máx}}$ más alta que aceptable cuando se da como un bolo intravenoso (con respecto a su perfil de seguridad como una infusión de 1 h). Un criterio de selección usado para evaluar la utilidad y la adecuabilidad de un profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina fue el potencial del profármaco de preservar las características de la infusión oral / 1 h iv de la (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina (por ejemplo, $T_{\text{máx}}$, $C_{\text{máx}}$, AUC) mientras se embota la $C_{\text{máx}}$ del resto activo cuando el profármaco se administra directamente en el torrente sanguíneo atenuando de esta manera el mal uso potencial (por ejemplo, responsabilidad de abuso) y / o preocupaciones de seguridad dirigidas por $C_{\text{máx}}$. Como un medio de identificación de profármacos con perfiles farmacocinéticos apropiados en el hombre, se construyeron modelos farmacocinéticos multicompartmentales con base fisiológica (PBPK) tanto para (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina como para cada profármaco en consideración. Los modelos de PBPK se validaron usando un conjunto de profármacos para los que había datos de PK humano disponibles (véase Malmberg J & Ploeger BA, J Pharmacol Toxicol Methods (2013) May-Jun 67(3) 203-13, que se incorpora en el presente documento por referencia). Las constantes de velocidad usadas en el modelo se basaron en estudios de estabilidad *in vitro* (es decir, fluido intestinal, sangre humana, etc.) llevados a cabo tanto con fármacos como (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina (valores de ejemplo mostrados en las Tablas 1 y 2).

La Tabla 3 muestra predicciones farmacocinéticas clave para el Ejemplo 5 - uno de los profármacos escindió DPPIV. Como se ejemplifica en la Tabla 3 la exposición $C_{\text{máx}}$ de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina se predice que aumente en >2x cuando una forma de dosis oral dada se aplaste y se administre ilícitamente como una administración en bolo i.v. Por el contrario, la (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina liberada de un profármaco administrado oral tiene un perfil de PJ similar a una infusión de 1 h de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina sin que doble la $C_{\text{máx}}$ cuando se da como un bolo i.v. Además, dado que la conversión a (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina se dirige selectivamente por DPPIV, puede usarse un inhibidor de DPPIV para detener la conversión en el caso de mal uso a propósito o inadvertido - un rasgo de seguridad añadido dentro del diseño de profármaco de DPPIV.

En la Tabla 3 el Compuesto 1 es (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina. En la Tabla 3 todas las dosis se seleccionan para contener cantidades equivalentes de Compuesto 1 [base libre de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina,] es decir, cada dosis contiene la misma cantidad de Compuesto 1 dentro y está potencialmente disponible en forma de la base libre (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina. Por consiguiente, las concentraciones $C_{\text{máx}}$ modeladas de Compuesto 1 de base libre pueden compararse directamente a través de diferentes administraciones de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina y profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina, como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

	Predicciones de modelo de Compuesto 1 (infusión IV 1 h)	Predicciones de modelo de Compuesto 1 (bolo IV)	Predicciones de modelo de Compuesto 1 a partir de profármaco (bolo IV)	Predicciones de modelo de Compuesto 1 (oral)	Predicciones de modelo de Compuesto 1 a partir de profármaco (oral)
Dosis	100 mg	114 mg	270 mg	114 mg	270 mg
$T_{\text{máx}}$	1 h	0,11 h	0,47 h	0,88 h	1,1 h
$C_{\text{máx}}$	825 ng/ml	1821 ng/ml	825 ng/ml	825 ng/ml	825 ng/ml
AUC	7590	8723	9089	6967	8251

Ejemplo 16

Este ejemplo ilustra que cuando se administraron dosis de profármaco de diclorhidrato de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina (Ejemplo 5) y diclorhidrato de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina a perros, el riesgo de convulsiones, según se representa por NOEL y LOEL, fue menor con el profármaco.

El diclorhidrato de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina y el vehículo se administraron una vez al día por sonda oral (agua). Las formulaciones se prepararon dos veces, una vez a la semana. Las formulaciones de dosificación se almacenaron y se refrigeraron (2-8 °C) en recipientes de vidrio ámbar hasta que se requiriera para su dosificación. Se preparó un intervalo de concentraciones de diclorhidrato de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina en vehículo para mantener el volumen de dosis para todas las dosis (1 ml/kg). Las dosis individuales se basaron en los pesos corporales más recientes de los perros usados en el estudio.

Un profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina como sal de fumarato (ejemplo 5) y vehículo se administraron

una vez al día durante 14 días a través de sonda oral en aproximadamente el mismo momento cada día (± 1 hora), (el vehículo es ácido glucónico 0,3 M pH 3,0). Se preparó un intervalo de concentraciones de profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina como sal de fumarato en vehículo (por ejemplo 3, 10 y 30 mg/ml de profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina) para mantener el volumen de dosis para todas las dosis (2 ml/kg). Las formulaciones de dosificación se calentaron a temperatura ambiente agitando durante al menos 30 minutos antes de la dosificación y continuamente a lo largo de todo el procedimiento de administración. Las dosis individuales se basaron en los pesos corporales más recientes de los perros usados en el estudio.

En la Tabla 4 el Compuesto 1 es (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina. La Tabla 4 ilustra los niveles en sangre más altos en los que no se producen convulsiones (Límite de Efecto No Observado, NOEL) y los niveles en sangre más bajos en los que se producen convulsiones (Límite de Efecto Observado Más bajo, LOEL), después de la administración de diclorhidrato de Compuesto 1 y después de la administración de un profármaco de sal de fumarato de Compuesto 1. En cada caso se mide la concentración en sangre más alta (C_{máx}) de base libre (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina. En el primer caso, la base libre (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina se genera directamente del Compuesto 1, administrado como la sal de diclorhidrato. En el segundo caso, la base libre (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina se genera a través de la conversión *in vivo* a partir de un profármaco de Compuesto 1, administrado como la sal de fumarato. El NOEL para las convulsiones fue más alto cuando se administró el profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina como sal de fumarato en comparación con cuando se administró (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina como sal de diclorhidrato.

Tabla 4

Tratamiento administrado	Convulsiones NOEL en perros C _{máx} Compuesto 1 (Dosis administrada)*	Convulsiones LOEL en perros C _{máx} Compuesto 1 (Dosis administrada)*
Compuesto 1, como sal di-HCl	3-6 uM (10 mg/kg)	6-8 uM (20 mg/kg)
Profármaco de Compuesto 1, como sal de fumarato	10 uM (20 mg/kg)	20-36 uM (60 mg/kg)

* Todas las dosis administradas (en paréntesis) reflejan la concentración de base libre.

Ejemplo 17

Este ejemplo ilustra que las dosis en aumento de profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina, Ejemplo 5, produce aumentos menos que proporcionales en la concentración de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina en fluido intestinal humano, como se muestra en la Figura 1a y la Figura 1b. Como consecuencia, hace más difícil obtener concentraciones altas de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina a partir de la administración de un profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina con respecto a la administración de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina directamente, que se busca para el abuso de drogas. Sin pretender quedar ligados a teoría alguna, los profármacos de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina, en donde R1 es, se escinden principalmente por DPPIV. Hay una posibilidad de modulación endógena y / o exógena de DPPIV que impacte en la conversión del profármaco en (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina.

Las soluciones madre de profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina (0,33, 1, 3 y 6 mmol/l) se prepararon añadiendo un volumen (8,25, 25, 75 y 150 μ l) de solución 20 mmol/l de profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina disuelto en DMSO, a FaSSiF-v2 (491,75, 475, 425 y 350 μ l). Posteriormente, se añadieron 10 μ l de solución madre de profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina al sobrenadante (90 μ l HIF) en un vial de vidrio, se mezcló durante 1 min y se inyectó en el sistema LC-UV. La concentración inicial en las incubadoras fue 33, 100, 300 y 600 μ mol/l y las muestras se tomaron a 5, 20, 35, 65 y 125 min desde el inicio de la incubación. Se usó un experimento de incubación con (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina μ mol/l como la muestra patrón (calibración de un punto) para determinar la velocidad de formación y la concentración de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina. El análisis se realizó en un detector de matriz de fotodiiodo (la longitud de onda analítica usada fue 261 nm) acoplado a UPLC Waters Acquity. La columna usada fue una BEH C-18, 1,7 μ m, 2,1 X50 mm ID mantenida a 40 °C y usando un pre-filtro en línea de 0,2 μ m. Las fases móviles usadas consistieron en A: TFA al 0,03 % en H₂O (v/v) y B: TFA al 0,03 % en acetonitrilo (v/v). Gradiente de ejemplo: El 1 % de B inicial se subió en rampa al 95 % de B durante 7 min y después se mantuvo al 95 % de B durante 0,4 min a un caudal de 0,6 ml/min. La velocidad de conversión de profármaco a (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina se determinó ajustando las concentraciones medidas de profármaco y (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina frente al tiempo.

Ejemplo 18

Consistente con las observaciones *in vitro* a partir del Ejemplo 17, los estudios *in vivo* (Ejemplo 18 a continuación) en ratas ilustran que las exposiciones C_{máx} de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina, como se ha descrito anteriormente, aumentan menos que proporcionalmente tras la transición entre las dosis terapéuticas y supra-terapéuticas de un

profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina. Los resultados de estos estudios *in vivo* se tabulan en la Tabla 5.

A 52 ratas macho y 52 ratas hembra se administró bien (a) un profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina como una sal de fumarato en vehículo (Ácido Glucónico 0,3 M, pH 3,0) o (b) vehículo (Ácido Glucónico 0,3 M, pH 3,0) una vez al día durante 14 días en aproximadamente el mismo momento cada día (09:26 +/-124 minutos). Las dosis (30, 100 y 300 mg/kg de profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina) se administraron en un volumen de dosis de 10 ml/kg. Después de 14 días, las muestras de sangre se recogieron 24 horas post-dosis a partir de la vena lateral de la cola en animales restringidos. Las muestras de sangre se recogieron usando tubos capilares POCT Sarstedt Minivette neutros de 50 ul. La sangre se transfirió después a tubos pre-enfriados que contienen citrato sódico enfriado en hielo, se agitaron 5-10 veces a mano y se congelaron en hielo seco tras 10 segundos de recogida. Las muestras de sangre completa se enviaron congeladas en hielo seco a Covance Laboratories Inc. para su análisis. Las muestras se analizaron para las concentraciones de profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina y (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina. Todo el trabajo analítico se llevó a cabo por Covance Laboratories, Inc., Madison, Wisconsin usando un método analítico CL/EM/EM desarrollado y validado por ese laboratorio.

La Tabla 5 ilustra parámetros toxicocinéticos siguiendo la administración de dosis terapéuticas y supra-terapéuticas de profármaco de (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina a ratas.

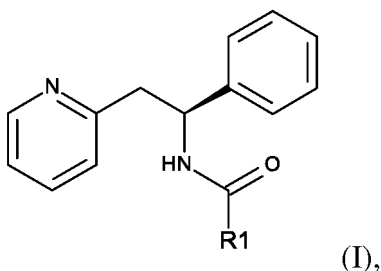
Tabla 5

Parámetros toxicocinéticos medios para (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina en ratas después de la administración oral de fumarato de (S)-1-((S)-2-Amino-3-metilbutanoil)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo 5) durante 14 días

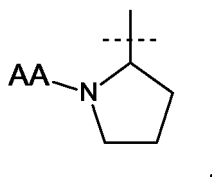
(S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina - Macho (Día 14)			
Dosis	30 mg/kg/día (75 µmol/kg/día)	100 mg/kg/día (250 µmol/kg/día)	300 mg/kg/día (750 µmol/kg/día)
C _{máx} (nmol/l)	9980 ± 890	20700 ± 7660	50700 ± 18700
AUC _{0-t} (nmol·h/l)	133000 ± 11100	305000 ± 96600	784000 ± 180000
T _{máx} (horas)	3,33 ± 2,52	3,00 ± 0	1,54 ± 1,27
(S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina - Hembra (Día 14)			
Dosis	30 mg/kg/día (75 µmol/kg/día)	100 mg/kg/día (250 µmol/kg/día)	300 mg/kg/día (750 µmol/kg/día)
C _{máx} (nmol/l)	11900 ± 1990	32400 ± 2750	83800 ± 8810
AUC _{0-t} (nmol·h/l)	14600 ± 10000	402000 ± 14000	1150000 ± 319000
T _{máx} (horas)	3,00 ± 0	1,67 ± 1,15	2,67 ± 2,89

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I):



en la que R1 es



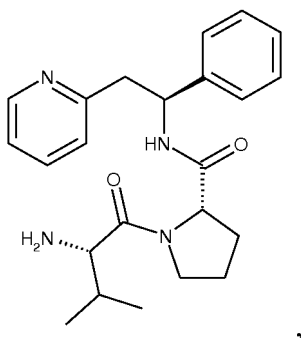
en la que AA es un aminoácido natural enlazado con enlaces peptídicos,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en asociación con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(S)-1-((S)-2-Amino-3-metilbutanoil)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida;
(S)-1-((S)-2,6-Diaminohexanoil)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida;
(S)-1-((S)-2-Amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida;
2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-Amino-3-(4-hidroxifenil)propanoil)pirrolidin-2-carboxamido)-2-feniletil)piridina;
2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-Amino-3-(1H-indol-3-il)propanoil)pirrolidin-2-carboxamido)-2-feniletil)piridina;
(S)-1-((S)-2-Amino-3-fenilpropanoil)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida; y
(S)-1-((S)-2-Amino-4-metilpentanoil)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida,

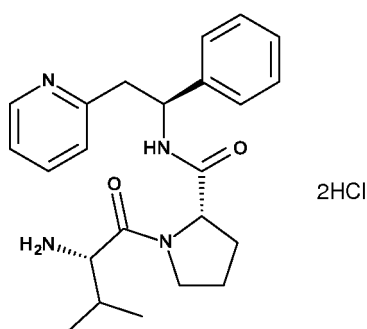
o una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los anteriores.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es (S)-1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida:

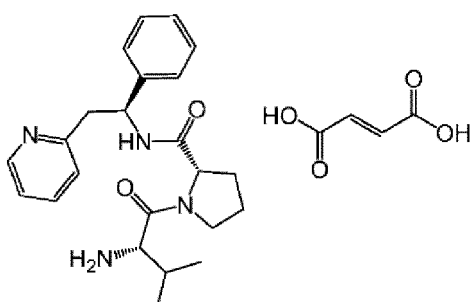


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es la sal de diclorhidrato de (S)-1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida:



5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es la sal de fumarato de (S)-1-((S)-2-amino-3-metilbutanoil)-N-((S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-carboxamida:



6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde una enzima DPPIV puede escindir R1 del compuesto para formar (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la escisión de R1 del compuesto para formar (S)-1-fenil-2-(piridin-2-il)etanamina puede modularse mediante el uso de un inhibidor de DPPIV.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición farmacéutica es adecuada para la administración oral.

9. Un comprimido adecuado para administración oral que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 y, que comprende opcionalmente un almidón, un derivado de celulosa, un aglutinante y/o un lubricante.

10. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el comprimido es un comprimido recubierto.

11. El comprimido recubierto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el núcleo del comprimido está recubierto con una solución concentrada de azúcar, en donde la solución concentrada de azúcar puede contener goma arábica, gelatina, talco y/o dióxido de titanio.

12. El comprimido recubierto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el núcleo del comprimido está recubierto con un polímero.

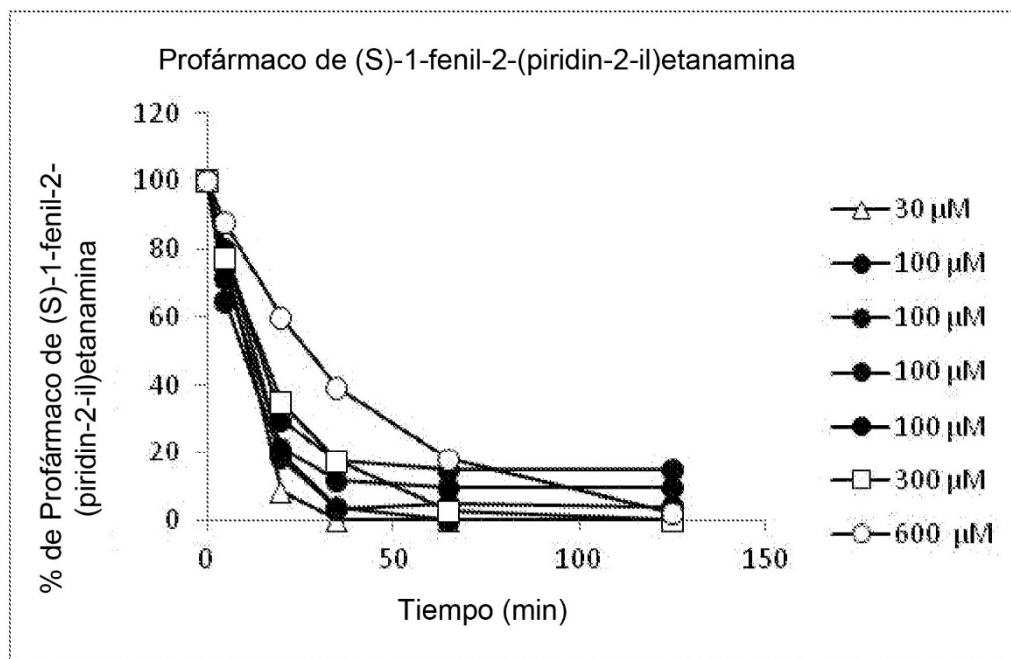
13. Una cápsula adecuada para administración oral que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8.

14. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la cápsula es una cápsula de gelatina blanda y en donde la cápsula puede comprender un aceite vegetal o polietilenglicol.

15. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la cápsula es una cápsula de gelatina dura y en donde la cápsula puede contener

- a) gránulos,
 - b) formulaciones líquidas y/o
 - c) formulaciones semisólidas
- del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0001] Figura 1a



[0002] Figura 1b

