



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 343 624**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/401** (2006.01)

**C07D 207/16** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03751192 .0**

(96) Fecha de presentación : **22.10.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1558246**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**

(54) Título: **Derivados de prolina que tienen afinidad por la subunidad alfa-2-delta del canal de calcio.**

(30) Prioridad: **31.10.2002 GB 0225379**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.08.2010**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.08.2010**

(73) Titular/es: **Pfizer Inc.**  
**235 East 42nd Street**  
**New York, New York 10017, US**

(72) Inventor/es: **Rawson, David James**

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

## DESCRIPCIÓN

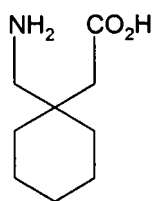
Derivados de prolina que tienen afinidad por la subunidad alfa-2-delta del canal de calcio.

5 **Campo de la invención**

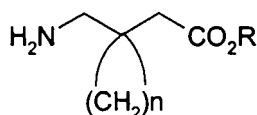
La presente invención se refiere a derivados de prolina útiles como agentes farmacéuticos y para el tratamiento en los estados patológicos citados más adelante, a procedimientos para su producción, a composiciones farmacéuticas que los contienen.

10 **Antecedentes de la invención**

Gabapentina (Neurontin®) es un agente anticonvulsivante que es útil en el tratamiento de epilepsia y que ha demostrado recientemente ser un posible tratamiento para el dolor neurogénico. Es ácido 1-(aminometil)-ciclohexilacético de fórmula estructural:



Gabapentina es una de una serie de compuestos de fórmula



en la que R es hidrógeno o un radical alquilo inferior y n es 4, 5 ó 6. Estos compuestos se describen en el documento US-A-4024175 y su patente divisional US-A-4087544. Gabapentina es útil en el tratamiento de una serie de enfermedades, incluyendo dolor y epilepsia

Gabapentina y los compuestos relacionados, tales como pregabalina, pueden ser denominados ligandos alfa-2-delta. Un ligando del receptor alfa-2-delta es cualquier molécula que se una a cualquier subtipo de la subunidad alfa-2-delta del canal de calcio humano. La subunidad alfa-2-delta del canal de calcio comprende una serie de subtipos que se han descrito en la bibliografía:

por ejemplo, N. S. **Gee**, J. P. **Brown**, V. U. **Dissanayake**, J. **Offord**, R. **Thurlow** y G. N. **Woodruff**, *J. Biol. Chem.* 271 (10):5768-76, 1996, (tipo 1);

**Gong**, J. **Hang**, W. **Kohler**, Z. **Li**, and T-Z, **Su**, *J. Membr. Biol.* 184 (1):35-43, 2001, (tipos 2 y 3);

E. **Marais**, N. **Klugbauer**, y F. **Hofmann**, *Mol. Pharmacol.* 59 (5):1243-1248, 2001, (tipos 2 y 3): y

N. **Quin**, S. **Yagel**, M. L. **Momplaisir**, E. E. **Codd**, y M. R. **D'Andrea**. *Mol. Pharmacol.* 62 (3):485-496 2002, (tipo 4). A estas moléculas también se las conoce como análogos de GABA.

# ES 2 343 624 T3

Las solicitudes de patente internacional números WO0230871 y WO0222568 describen compuestos del tipo de I y del tipo II respectivamente,



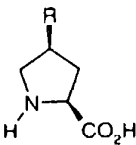
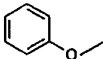
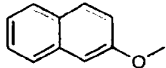
que también presentan afinidad por el sitio de unión de gabapentina, y poseen actividades fisiológicas similares a gabapentina, en particular con respecto a la analgesia.

La solicitud de patente internacional nº WO0119817 describe compuestos de 3-pirrolidiniloxi-3'-piridil-éter que son útiles para controlar la liberación de neurotransmisores.

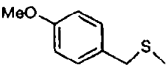
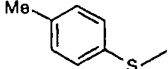
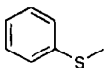
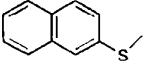
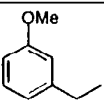
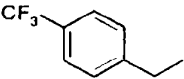
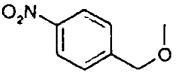
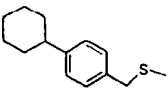
La solicitud de patente internacional nº WO0222575 describe derivados de benzamidina que son inhibidores de serina-proteasa.

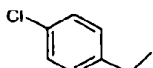
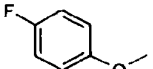
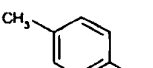
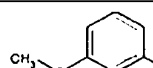
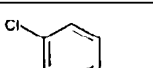
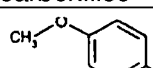
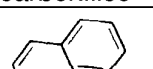
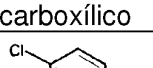
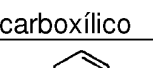
Algunos de los compuestos comprendidos en la fórmula más amplia de la presente invención se han divulgado en relación con utilidades no relacionadas con la presente invención, en particular de acuerdo con la Tabla 1:

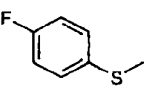
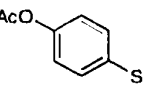
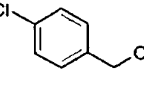
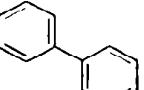
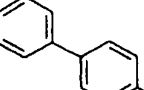
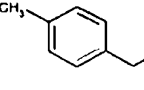
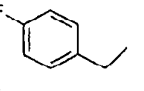
TABLA 1

|                                                     |                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| R                                                                                                                                      | Ref                                                                             |
| Ácido BnO-(2S,4S)-4-(benciloxi)pirrolidina-2-carboxílico                                                                               | Acta Chem Scand, 1990, 243-51                                                   |
| Ácido BnO-(2S,4S)-4-(benciltio)pirrolidina-2-carboxílico                                                                               | Chem Pharm Bull, 1972, 543-49 J. Med. Chem., 1993, 1902-13 JOC, 1981, 4182-4187 |
| <br>Ácido (2S,4S)-4-fenoxipirrolidina-2-carboxílico | J. Med Chem, 1988, 1148-60                                                      |
| <br>Ácido (2S,4S)-4-fenoxipirrolidina-2-carboxílico | J. Med Chem, 1988, 1148-60                                                      |

# ES 2 343 624 T3

|    |                                                                                     |                                                  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 5  |    | JOC, 1970, 1924-1927 J Med Chem, 1993, 1902-1912 |
| 10 | Ácido (2S,4S)-4-[(4-metoxibencil)tio]pirrolidina-2-carboxílico                      |                                                  |
| 15 |    | J Med Chem, 1993, 1402-13                        |
| 20 | Ácido (2S,4S)-4-[(4-metilfenil)tio]pirrolidina-2-carboxílico                        |                                                  |
| 25 |    | J Med Chem, 1988, 1148-60                        |
| 30 | Ácido (2S,4S)-4-(feniltio)pirrolidina-2-carboxílico                                 |                                                  |
| 35 |    | J Med Chem, 1988, 1148-60                        |
| 40 | Ácido (2S,4S)-4-(2-naftiltio)pirrolidina-2-carboxílico                              |                                                  |
| 45 | Ácido Bn-(2S,4S)-4-bencilpirrolidina-2-carboxílico                                  | J Med Chem, 1988, 1148-60 JOC, 1995, 2925-30     |
| 50 |  | JOC, 1995, 2925-30                               |
| 55 | Ácido (2S,4S)-4-(3-metoxibencilo)pirrolidina-2-carboxílico                          |                                                  |
| 60 |  | JOC, 1995, 2925-30                               |
| 65 | Ácido (2S,4S)-4-[4-(trifluorometilo)bencilo]pirrolidina-2-carboxílico               |                                                  |
|    |  | Solicitud de Patente Japonesa N.º JP 04154731    |
|    | Ácido (2S,4S)-4-[(4-nitrobencilo)oxi]pirrolidina-2-carboxílico                      |                                                  |
|    |  | Solicitud de Patente Japonesa N.º JP 10265456    |
|    | Ácido (2S,4S)-4-[(4-ciclohexilbencilo)tio]pirrolidina-2-carboxílico                 |                                                  |

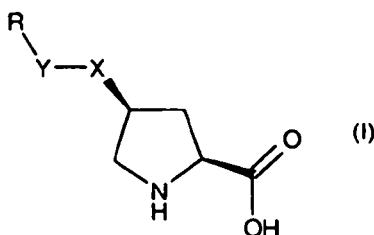
|    |                                                                                     |                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 5  |    | Solicitud de Patente del Reino Unido N.º GB 2078733 |
| 10 |    | Patente de los Estados Unidos N.º 4316906           |
| 15 |    | Patente de los Estados Unidos N.º 4316906           |
| 20 |    | Patente de los Estados Unidos N.º 4316906           |
| 25 |   | Patente de los Estados Unidos N.º 4316906           |
| 30 |  | Patente de los Estados Unidos N.º 4316906           |
| 35 |  | Patente de los Estados Unidos N.º 4316906           |
| 40 |  | Patente de los Estados Unidos N.º 4316906           |
| 45 |  | Patente de los Estados Unidos N.º 4316906           |

|                                                                                                                                                     |                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Ácido (2S,4S)-4-(3-trifluorometilfeniltio)pirrolidina-2-carboxílico                                                                                 |                                                     |
| <br>Ácido (2S,4S)-4-(4-fluorofeniltio)pirrolidina-2-carboxílico    | Solicitud de Patente del Reino Unido N.º GB 2028327 |
| <br>Ácido (2S,4S)-4-(4-acetiloxifeniltio)pirrolidina-2-carboxílico | Solicitud de Patente del Reino Unido N.º GB 2028327 |
| <br>Ácido (2S,4S)-4-(4-clorobenciloxi)pirrolidina-2-carboxílico    | Patente de los Estados Unidos N.º 4311705           |
| <br>Ácido (2S,4S)-4-(4-fenil-fenoxi)pirrolidina-2-carboxílico      | Patente de los Estados Unidos N.º 4311705           |
| <br>Ácido (2S,4S)-4-(4-fenil-feniltio)pirrolidina-2-carboxílico  | Patente de los Estados Unidos N.º 4311705           |
| <br>Ácido (2S,4S)-4-(4-metil-benciloxi)pirrolidina-2-carboxílico | Patente de los Estados Unidos N.º 4462943           |
| <br>Ácido (2S,4S)-4-(4-fluorobencilo)pirrolidina-2-carboxílico   | Patente de los Estados Unidos N.º 4462943           |

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona derivados de prolina y sus sales, solvatos y formas polimórficas farmacéuticamente aceptables, útiles en el tratamiento de diversos trastornos que incluyen epilepsia, crisis de desmayos, hipocinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, depresión, ansiedad, pánico, dolor, fibromialgia, trastornos del sueño, osteoartritis, artritis reumatoide y trastornos neuropatológicos. Los compuestos proporcionados también pueden ser útiles en el tratamiento de dolor visceral, trastornos funcionales del intestino tales como reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable y síndrome de dolor abdominal funcional y enfermedades intestinales inflamatorias tales como enfermedad de Crohn, ileitis y colitis ulcerativa, y otros tipos de dolor visceral asociado con dismenorrea, dolor pélvico, cistitis y pancreatitis. También se pueden usar para el tratamiento del síndrome premensual.

Así, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I):



en la que:

X es bien O, bien S, bien NH o bien CH<sub>2</sub> e Y es CH<sub>2</sub> o un enlace directo, o bien Y es O, S o NH y X es CH<sub>2</sub>; y

R es un cicloalquilo de 3-12 miembros, 2,3-dihidrobencofuranilo, arilo o heteroarilo, donde cualquier anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, hidroxycarbonilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perfluoro-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tiocarbo-  
nilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tioxo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminosulfonilo, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminosulfonilo, cicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-8 miembros, fenilo y heteroarilo monocíclico;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de dolor.

Se puede usar un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en el que esta implicado el receptor alfa-2-delta. De manera adecuada, un trastorno en el que el receptor alfa-2-delta esta implicado se selecciona de epilepsia, crisis de desmayos, hipocinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, depresión, ansiedad, pánico, dolor, fibromialgia, síndrome del intestino irritable, trastornos del sueño, osteoartritis, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, dolor visceral, trastornos funcionales del intestino, enfermedades intestinales inflamatorias, dolores asociados con dismenorrea, dolor pélvico, cistitis y pancreatitis.

De acuerdo con la fórmula (I), convenientemente X es O, S o CH<sub>2</sub> e Y es CH<sub>2</sub> o un enlace directo, o X es CH<sub>2</sub> e Y es O. Preferentemente, -Y-X- es un enlace metileno, metilenoxi, metilentio, oximetileno, amino, tio u oxi. De manera particularmente preferida, -Y-X- en un enlace oxi, metileno u oximetileno.

De acuerdo con la fórmula (I), R es convenientemente un heteroarilo, arilo, 2,3-dihidrobencenofuranilo o cicloalquilo de 3-12 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perfluoroalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y heteroarilo monocíclico. R más convenientemente es un arilo, 2,3 dihidrobenceno furanico heterocicloalquilo de 4-8 miembros o cicloalquilo de 3-12 miembros, opcionalmente sustituidos. R preferentemente es fenilo, ciclohexilo, 2,3-dihidrobencofuranilo o isoquinolilo, opcionalmente sustituidos. R más preferentemente es fenilo opcionalmente sustituido. Los más preferentemente, R es fenilo, sustituido en posición meta y opcionalmente disustituido.

De acuerdo con la fórmula (I), los sustituyentes opcionales adecuados en R, preferentemente al menos en posición meta, se seleccionan de manera independiente de hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o halógeno, preferentemente metoxi, fluoro, cloro o bromo, lo más preferentemente fluoro o cloro.

Los compuestos particularmente preferidos de la invención incluyen los compuestos en los que cada una de las variables de la Fórmula (I) se selecciona de los grupos adecuados de cada una de las variables. Los compuestos aun más preferidos de la invención incluyen aquellos compuestos en los que cada una de las variables de la Fórmula (I) se selecciona de los grupos preferidos o más preferidos de cada una de las variables.

Se entenderá que algunos compuestos descritos en la Fórmula (I), que incluyen aquellos compuestos que en el presente documento se describen de manera específica, son nuevos y, por tanto, de manera individual y colectiva constituyen un aspecto más de la presente invención.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) se seleccionan de:

Ácido (2S,4S)-4-(bencilsulfanil)-pirrolidin-2-carboxílico:

## ES 2 343 624 T3

Ácido (2S,4S)-4-[(4-clorobencil)oxi]-pirrolidin-2-carboxílico;

Ácido (2S,4S)-4-[(4-bromofenil)tio]-pirrolidin-2-carboxílico;

5 Ácido (2S,4S)-4-feniltio-pirrolidin-2-carboxílico;

Ácido (2S,4S)-4-[2-fluorofenoxi]-pirrolidin-2-carboxílico;

10 Ácido (2S,4S)-4-[4-clorofenoxi]-pirrolidin-2-carboxílico;

Ácido (2S,4S)-4-[2-isoquinolinox]-pirrolidin-2-carboxílico;

15 Ácido (2S,4S)-4-(3-cloro-fenoxi)-pirrolidin-2-carboxílico;

Ácido (2S,4S)-4-(benciloxi)-pirrolidin-2-carboxílico;

20 Ácido (2S,4S)-4-(3-fluoro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico;

Ácido (2S,4S)-4-(2,3-difluoro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico;

25 Ácido (2S,4S)-4-(2,5-difluoro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico;

Ácido (2S,4S)-4-ciclohexilmetil-pirrolidin-2-carboxílico;

Ácido (2S,4S)-4-(3-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico;

30 Ácido (2S,4S)-4-(3-fluoro-fenoximetil)-pirrolidin-2-carboxílico;

Ácido (2S,4S)-4-(3-cloro-fenoximetil)-pirrolidin-2-carboxílico;

35 Ácido (2S,4S)-4-(2,3-dihidro-benzofuran-6-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico;

Ácido (2S,4S)-4-(3-cloro-fenilamino)-pirrolidin-2-carboxílico;

40 Ácido (2S,4S)-4-(2,5-difluoro-fenoximetil)-pirrolidin-2-carboxílico;

Ácido (2S,4S)-4-(2,3-difluoro-fenoximetil)-pirrolidin-2-carboxílico; y

45 Ácido (2S,4S)-4-(3-metoxi-fenoximetil)-pirrolidin-2-carboxílico.

Los compuestos aun más preferidos de la fórmula (I) se seleccionan de:

50 Ácido (2S,4S)-4-(3-cloro-fenoxi)-pirrolidin-2-carboxílico;

Ácido (2S,4S)-4-(3-fluoro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico;

55 Ácido (2S,4S)-4-(2,3-difluoro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico;

Ácido (2S,4S)-4-(2,5-difluoro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico;

60 Ácido (2S,4S)-4-ciclohexilmetil-pirrolidin-2-carboxílico;

Ácido (2S,4S)-4-(3-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico;

Ácido (2S,4S)-4-(3-fluoro-fenoximetil)-pirrolidin-2-carboxílico;

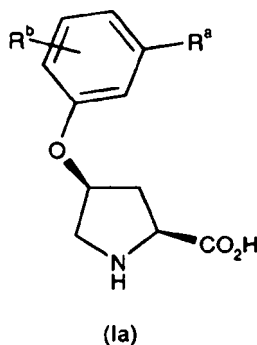
65 Ácido (2S,4S)-4-(2,5-difluoro-fenoximetil)-pirrolidin-2-carboxílico;

## ES 2 343 624 T3

Ácido (2S,4S)-4-(2,3-difluoro-fenoximetil)-pirrolidin-2-carboxílico; y

Ácido (2S,4S)-4-(3-metoxi-fenoximetil)-pirrolidin-2-carboxílico.

Como un aspecto alternativo de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (Ia):



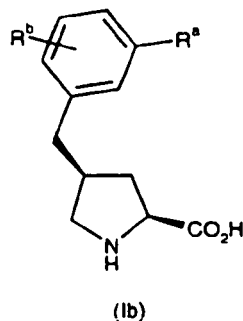
en la que

$R^a$  se selecciona de halógeno, hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_6$ ), ciano, nitro, amino, hidroxycarbonilo, alquilo( $C_1-C_6$ ), alqueno( $C_1-C_6$ ), alquino( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), perfluoroalquilo( $C_1-C_6$ ), perfluoroalcoxi( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )amino, dialquil( $C_1-C_6$ )amino, aminoalquilo( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )aminoalquilo( $C_1-C_6$ ), dialquil( $C_1-C_6$ )aminoalquilo( $C_1-C_6$ ), acilo( $C_1-C_6$ ), aciloxi( $C_1-C_6$ ), aciloxi( $C_1-C_6$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), acil( $C_1-C_6$ )amino, alquil( $C_1-C_6$ )tiocarbonilo, alquil( $C_1-C_6$ )tio, alcoxi( $C_1-C_6$ )carbonilo, alquil( $C_1-C_6$ )sulfonilo, alquil( $C_1-C_6$ )sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil( $C_1-C_6$ )aminosulfonilo, dialquil( $C_1-C_6$ )aminosulfonilo, cicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-8 miembros, fenilo y heteroarilo monocíclico;

$R^b$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_6$ ), ciano, nitro, amino, hidroxycarbonilo, alquilo( $C_1-C_6$ ), alqueno( $C_1-C_6$ ), alquino( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), perfluoroalquilo( $C_1-C_6$ ), perfluoroalcoxi( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )amino, dialquil( $C_1-C_6$ )amino, aminoalquilo( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )aminoalquilo( $C_1-C_6$ ), dialquil( $C_1-C_6$ )aminoalquilo( $C_1-C_6$ ), acilo( $C_1-C_6$ ), aciloxi( $C_1-C_6$ ), aciloxi( $C_1-C_6$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), acil( $C_1-C_6$ )amino, alquil( $C_1-C_6$ )tio, alquil( $C_1-C_6$ )tiocarbonilo, alquil( $C_1-C_6$ )tio, alcoxi( $C_1-C_6$ )carbonilo, alquil( $C_1-C_6$ )sulfonilo, alquil( $C_1-C_6$ )sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil( $C_1-C_6$ )aminosulfonilo, dialquil( $C_1-C_6$ )aminosulfonilo, cicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-8 miembros, fenilo y heteroarilo monocíclico;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Como un aspecto alternativo de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (Ib):



en la que

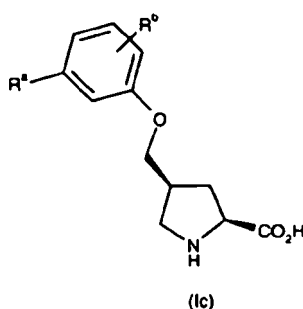
$R^a$  se selecciona de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, hidroxycarbonilo, alquilo( $C_1-C_6$ ), alqueno( $C_1-C_6$ ), alquino( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), perfluoroalcoxi ( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )amino, dialquil( $C_1-C_6$ )amino, aminoalquilo( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )aminoalquilo( $C_1-C_6$ ), dialquil( $C_1-C_6$ )aminoalquilo( $C_1-C_6$ ), acilo( $C_1-C_6$ ), aciloxi( $C_1-C_6$ ), aciloxi( $C_1-C_6$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), acil( $C_1-C_6$ )amino, alquil( $C_1-C_6$ )tio, alquil( $C_1-C_6$ )tiocarbo-

nilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tioxo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminosulfonilo, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminosulfonilo, cicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-8 miembros, fenilo y heteroarilo monocíclico;

5 R<sup>b</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, nitro, amino, hidroxycarbonilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perfluoroalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tiocarbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tioxo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminosulfonilo, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminosulfonilo, cicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-8 miembros, fenilo y heteroarilo monocíclico;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

15 Como un aspecto alternativo de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (Ic):



25 en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, nitro, amino, hidroxycarbonilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perfluoroalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tiocarbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tioxo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminosulfonilo, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminosulfonilo, cicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-8 miembros, fenilo y heteroarilo monocíclico;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

45 Con referencia a la fórmula (Ic), R<sup>a</sup> convenientemente no es hidrógeno.

En las definiciones anteriores, halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo. Los grupos alquilo y alcoxi, que contienen el número requerido de átomos de carbono, salvo en los casos indicados, pueden ser de cadena ramificada o no ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen grupos de cadena lineal y ramificada tales como metilo, etilo n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen grupos de cadena lineal y ramificada tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi. Los grupos alqueno y alquino como se mencionan en el presente documento incluyen grupos alifáticos de anillos lineales y ramificados que contienen un doble enlace o un triple enlace respectivamente. Ejemplos de grupos alqueno y alquino incluyen etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo y etinilo, prop-1-inilo y prop-2-inilo, respectivamente.

55 Un heterocicloalquilo de 4-8 miembros cuando se usa en el presente documento se refiere a un sistema de un solo anillo saturado o parcialmente insaturado que contiene al menos un heteroátomo en el anillo, seleccionado de manera independiente de O, S, y N. Heterocicloalquilo de 4-12 miembros cuando se usa en el presente documento se refiere a un sistema de un solo anillo saturado o parcialmente insaturado o a un sistema de anillos condensados, que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de manera independiente de O, S, y N. Por tanto un sistema policíclico de anillos condensados que contiene uno o más anillos carbocíclicos saturados, parcialmente insaturados o aromáticos condensados está incluido en la definición de heterocicloalquilo de 4-12 miembros siempre que el sistema también contenga al menos un anillo condensado que contenga al menos uno de los heteroátomos anteriormente citados. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofurano, tetrahidropiranilo, piranilo, tiopiranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilenodioxilo, cromenilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, tetrahidroazepinilo, piperazinilo, cromanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo y similares.

Heteroarilo cuando se usa en el presente documento se refiere a un sistema de un solo anillo aromático o a un sistema de anillos aromáticos condensados, convenientemente bicíclicos, que contiene al menos un heteroátomo de anillo, seleccionado de manera independiente de O, S, y N. De este modo tanto un sistema policíclico de anillos condensados, que contiene uno o más anillos carbocíclicos saturados, parcialmente insaturados o aromáticos condensados, está incluido en la definición de heteroarilo siempre que el sistema también contenga al menos un anillo aromático condensado que contenga al menos uno de los heteroátomos anteriormente mencionados. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizínilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazinilo, etc.

Cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) tal y como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillos carbocíclicos saturado o parcialmente insaturado individual. Cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) tal y como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de un solo anillo carbocíclico o un sistema de anillos carbocíclicos condensados que contiene al menos un anillo saturado o parcialmente insaturado, donde el otro anillo en un sistema de anillos condensados puede ser fenilo. Los grupos cicloalquilo adecuados incluyen los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, indano y 1,2,3,4-tetrahidronaftileno.

Arilo cuando se usa en el presente documento se refiere a fenilo o naftilo.

Acilo tal y como se usa en el presente documento se refiere a hidrocarburos alifáticos o cíclicos unidos a un grupo carbonilo a través del que se enlaza el sustituyente.

### Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas. El término “solvato” se utiliza en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término “hidrato” se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Incluidos en el alcance de la invención se encuentran complejos tales como los clatratos, complejos de inclusión fármaco-componente huésped en los que, en contraste con los solvatos anteriormente mencionados, el fármaco y el componente huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También están incluidos complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados, o no ionizados. Para una revisión de esos complejos, véase J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288, de Halebian (Agosto 1975).

Aunque la estereoquímica en el anillo de pirrolidina de la fórmula (I) es fija, ciertos de los compuestos de la fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Donde un compuesto de la fórmula (I) contiene un grupo alquenilo o alquénilo, son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Donde el compuesto contenga, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede tener lugar isomería tautomérica (“tautomería”). De esto se deduce que un único compuesto puede presentar más de un tipo de isomería.

Incluidos en el alcance de la presente invención se encuentran todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I), incluyendo los compuestos que presentan más de un único tipo de isomería, y mezclas de uno o más de dichos compuestos. También se encuentran incluidas sales de adición de ácidos o sales de bases en las que el ion contrario es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de los enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPCL).

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de la fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, un ácido o una base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla de diastereómeros resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereómeros pueden convertirse en el/los enantiómero(s) puro(s) correspondiente(s) por medios bien conocidos por un experto.

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida utilizando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% de isopropanol, típicamente de 2 a 20%, y de 0 a 5% de una alquilamina, típicamente 0,1% de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica -véase por ejemplo "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

La presente invención incluye también todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una variación isotópica de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se define como una en la que al menos un átomo está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada habitualmente en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención, y en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen isótopos de hidrógeno, de carbono, de nitrógeno, de oxígeno, de fósforo, de azufre, de flúor y de cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente.

Ciertos compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, aquellos en los que está incorporado un isótopo radiactivo tal como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en estudios de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono 14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , se prefieren particularmente a la vista de su facilidad de preparación y su fácil medio de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducidos y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$  puede ser útil en estudios de tomografía de emisión de positrones (TEP) para examinar la ocupación del receptor con sustrato.

Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos utilizando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -acetona,  $\text{d}_6$ -DMSO.

Los compuestos de la presente invención son aminoácidos. Debido a que los aminoácidos son anfóteros, las sales farmacológicamente compatibles pueden ser sales de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas no tóxicas apropiados. Sales de adición de ácidos adecuadas son las sales de clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrogenofosfato, acetato, fumarato, aspartato, besilato, bicarbonato/carbonato, cam-silato, D- y L- lactato, D- y L- tartrato, edisilato, mesilato, malonato, orotato, gluceptato, metilsulfato, estearato, glucuronato, 2-napsilato, tosilato, hibenzato, nicotinato, isetionato, malato, maleato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, esilato, trifluoroacetato y pamoato.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales de sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio, cinc, colina, diolamina, olamina, arginina, glicina, trometamina, benzatina, lisina, meglumina y dietilamina. Los compuestos de la invención también pueden formarse como un ion bipolar.

Una sal adecuada para los compuestos de aminoácidos de la presente invención es la sal clorhidrato. Para una revisión sobre sales adecuada, véase Stahl y Wermut, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania (2.002).

También pueden prepararse sales con iones de amonio cuaternarios con, por ejemplo, el ión tetrametilamonio. La investigación científica ha puesto de manifiesto que la absorción oral de ciertos fármacos puede incrementarse mediante la preparación de sales cuaternarias "blandas". La sal cuaternaria se denomina una sal cuaternaria "blanda" debido a que, a diferencia de las sales cuaternarias normales, por ejemplo,  $\text{R-N}^+(\text{CH}_3)_3$ , es capaz de liberar el fármaco activo al hidrolizarse. Las sales cuaternarias "blandas" poseen propiedades físicas útiles en comparación con el fármaco básico o sus sales. La solubilidad en agua puede estar incrementada al compararla con la de otras sales, tales como el clorhidrato, pero lo que es más importante puede haber una absorción incrementada del fármaco desde el intestino. La absorción incrementada se debe probablemente al hecho de que la sal cuaternaria "blanda" posee propiedades tensioactivas y es capaz de formar micelas y pares iónicos no ionizados con ácidos biliares, etc., que son capaces de penetrar el epitelio intestinal de manera más efectiva. El profármaco, después de la absorción, se hidroliza rápidamente con liberación del fármaco parental activo.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) puede prepararse con facilidad mezclando conjuntamente soluciones del compuesto de la fórmula (I) y el ácido o base deseados, según sea más apropiado. La sal puede precipitar a partir de solución y puede recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar desde estar totalmente ionizada hasta estar casi no ionizada.

En adelante, todas las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen referencias a sus sales, solvatos y complejos, y a sus solvatos y complejos de sus sales.

Los compuestos de fórmula (I) según se han definido anteriormente, incluyen sus formas polimórficas, y sus isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos según se definen en adelante y los compuestos de la fórmula (I) marcados isotópicamente.

Según se expone, la invención incluye todas las formas polimórficas de los compuestos de la fórmula (I) según se han definido anteriormente.

Los denominados “profármacos” de los compuestos de la fórmula (I) son ciertos derivados de los compuestos de la fórmula (I) que por sí mismos pueden tener una actividad farmacológica escasa o nula que pueden, cuando se administran dentro de o sobre el organismo, convertirse en compuestos de la fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, a través de una escisión hidrolítica o del metabolismo oxidativo. A esos derivados se les denomina “profármacos”. Información adicional sobre el uso de profármacos puede encontrarse en “Prodrugs as Novel Delivery Systems”, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) y en “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987 (ed. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos pueden producirse, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la fórmula (I) con ciertos restos conocidos por aquellos expertos en la técnica como “pro-restos” como se describe en “Design of ester pro-drugs to enhance oral absorption of poorly permeable compounds”, de K. Beaumont y col., Current Drug Metabolism, 2003, y “Design of Prodrugs”, de H Bundgaard (Elsevier) 1985. Además, ciertos compuestos de la invención pueden actuar como profármacos de otros compuestos de la invención.

Algunos ejemplos de profármacos incluyen;

- (i) un éster de funcionalidad ácido carboxílico (-COOH) del compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, la sustitución del hidrógeno por un alquilo ( $C_1-C_6$ ), o una de sus carboxamidas, por ejemplo, la sustitución del hidroxilo por una función amino (-NH<sub>2</sub>, -NHR o -NRR', siendo R y R' cada uno de ellos independientemente un alquilo ( $C_1-C_6$ ));
- (ii) una amida de la funcionalidad amina secundaria (NRH, donde R ≠ H) del compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, la sustitución del hidrógeno por un alcanóilo ( $C_1-C_6$ ).

Más ejemplos de grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos que se exponen a continuación y más ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las referencias anteriormente mencionadas.

Los ésteres aminoácil-glicólicos y ésteres lácticos son conocidos como profármacos de aminoácidos (Wermuth, C.G., Chemistry and Industry, 1980:433-435). El grupo carbonilo de los aminoácidos puede esterificarse por medios conocidos. En la técnica se conocen profármacos y fármacos blandos (Palomina E., Drugs of the Future, 1990; 15 (4):361-368).

Los presentes compuestos son útiles como agentes para tratar o aliviar los síntomas de trastornos neurodegenerativos. Tales trastornos neurodegenerativos incluyen, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica. Son útiles también tratando los trastornos neurodegenerativos denominados traumatismos cerebrales agudos. Estos trastornos incluyen pero no se limitan a: apoplejía, traumatismo craneal y asfixia. Apoplejía hace referencia a una enfermedad cerebrovascular y también puede denominarse accidente cerebrovascular (CVA) e incluye la apoplejía tromboembólica aguda. La apoplejía incluye una isquemia tanto focal como global. Asimismo, incluye ataques cerebrales isquémicos transitorios y otros problemas cerebrovasculares acompañados de isquemia cerebral. Estos trastornos vasculares pueden tener lugar en un paciente que ha sido sometido, en concreto, a una endoarterectomía carotídea, o en general, a otros procedimientos quirúrgicos cerebrovasculares o vasculares, o a procedimientos diagnósticos vasculares que incluyen la angiografía cerebral y procedimientos similares. Otros casos son el traumatismo craneal, traumatismo de médula espinal o daños resultantes de una anoxia general, hipoxia, hipoglicemia, hipotensión, así como daños similares observados durante procedimientos de embolia, hiperfusión e hipoxia. La presente invención tendrá utilidad en una variedad de casos, por ejemplo, durante una cirugía cardíaca de derivación, en casos de hemorragia intracraneal, en asfixia perinatal, en el paro cardíaco y en el estado epiléptico.

Un médico experto será capaz de determinar la situación apropiada en la que los sujetos son susceptibles a, o están en riesgo de, por ejemplo apoplejía así como la de los que sufren de apoplejía, para administración de compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento general del dolor, en particular del dolor neuropático. El dolor fisiológico es un importante mecanismo protector diseñado para advertir del peligro de estímulos potencialmente dañinos procedentes del entorno externo. El sistema opera a través de un conjunto específico de neuronas sensitivas de primer orden y se activa de manera exclusiva por estímulos nocivos a través de mecanismos transductores periféricos (Millan, 1999, Prog. Neurobio., 57:1-164, en cuanto a una revisión de conjunto). Estas fibras sensitivas se conocen como nociceptores y se caracterizan por tener axones de pequeño diámetro, con velocidades de conducción lentas. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad del estímulo nocivo y, en virtud de sus proyecciones organizadas topográficamente hacia la médula espinal, codifican la localización del estímulo. Los nociceptores se encuentran sobre las fibras nerviosas nociceptoras de las que existen dos tipos principales, fibras A-delta (mielinizadas) y fibras C (no mielinizadas). La actividad generada por la entrada de nociceptores se transfiere después de un procesamiento complejo en el asta dorsal, ya sea directamente o a través de los núcleos de transmisión del tronco cerebral, hacia el tálamo ventrobasal y luego hacia la corteza, en donde se genera la sensación del dolor.

En el dolor intenso agudo y en el dolor crónico pueden estar implicadas las mismas vías dirigidas por procesos patofisiológicos y como tales dejan de proporcionar un mecanismo protector y en lugar de ello contribuyen a los síntomas debilitantes asociados con una amplia variedad de enfermedades. El dolor es una característica de muchos traumatismos y enfermedades. Cuando se produce una lesión importante, a través de una enfermedad o de un traumatismo, en un tejido corporal, las características de activación de los nociceptores se alteran. Se produce una sensibilización en la periferia, a nivel local alrededor de la lesión y a un nivel central en el lugar en donde los nociceptores terminan. Esto conduce a hipersensibilidad en el sitio de daño y en los tejidos normales cercanos. En el dolor agudo estos mecanismos pueden ser útiles y permiten que los procedimientos de reparación tengan lugar y que la hipersensibilidad vuelva a ser la normal una vez curada la lesión. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura aún más allá del proceso de curación y normalmente se debe a una lesión en el sistema nervioso. Esta lesión con frecuencia produce una mala adaptación de las fibras aferentes (Wolf & Salter 2000, Science 288:1765-1768). El dolor clínico se presenta cuando el malestar y una sensibilidad anormal se destacan entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diferentes síntomas dolorosos. Existen varios subtipos de dolor típicos: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, quemante o punzante; 2) las respuestas dolorosas a estímulos nocivos son exageradas (hiperalgesia); 3) el dolor es producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia) (Meyer y col., 1994, Textbook of Pain 13-44). Aunque los pacientes con dolor de espalda, dolores artríticos, traumatismos del CNS, o dolores neuropáticos pueden presentar síntomas similares, los mecanismos subyacentes son diferentes y, por lo tanto, pueden requerir diferentes estrategias del tratamiento. Por lo tanto los dolores pueden dividirse en varias áreas diferentes debido a su patofisiología diferente, e incluyen dolores nociceptivos, inflamatorios, neuropáticos, etc. Debería hacerse notar que algunos tipos de dolores poseen múltiples etiologías y que por lo tanto pueden clasificarse en más de una área, p. ej., los dolores de espalda y los dolores producidos por un cáncer tienen tanto componentes nociceptivos como neuropáticos.

El dolor nociceptivo es inducido por una lesión tisular o por estímulos intensos con potencial para producir una lesión. Las vías aferentes del dolor se activan por transducción de los estímulos producidos por nociceptores en el sitio de la lesión y sensibilizan la médula espinal en el sitio de su terminación. Esto es luego transmitido por las vías medulares hacia el cerebro en donde el dolor se percibe (Meyer y col., 1994, Textbook of Pain, 13-44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielinizadas transmiten de manera rápida y son responsables de las sensaciones dolorosas agudas y punzantes, mientras que las fibras C no mielinizadas transmiten a menor velocidad y conducen el dolor sordo o continuo. El dolor nociceptivo de moderado a intenso es una característica destacada de dolores procedentes de distensiones musculares/esguinces, dolor posquirúrgico (el dolor que sobreviene tras cualquier tipo de intervención quirúrgica), dolor post-traumático, quemaduras, infarto de miocardio, pancreatitis aguda y cólico renal, pero no se limita a ellos. También están incluidos los síndromes de dolor agudo relacionado con cáncer, normalmente debidos a interacciones terapéuticas tales como la toxicidad producida por quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal y radioterapia. El dolor nociceptivo de moderado a intenso es una característica destacada del dolor asociado a un cáncer, que puede ser un dolor relacionado con el tumor (p. ej., dolor de huesos, dolor de cabeza, dolor facial, dolor visceral), o un dolor asociado con el tratamiento del cáncer (p. ej., síndromes posteriores a la quimioterapia, síndromes de dolor posquirúrgico crónico, síndromes post-radiación), dolor de espalda que puede ser debido a discos intervertebrales herniados o rotos o a anomalías de las articulaciones de la faceta lumbar, articulaciones sacroilíacas, de músculos paraespinales o del ligamento longitudinal posterior, pero no se limita a ellos.

El dolor neuropático se define como dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso (definición de IASP). Un daño en el sistema nervioso puede estar causado por traumatismo y por enfermedad y así la expresión "dolor neuropático" abarca muchos trastornos de diversas etiologías. Estos incluyen pero no se limitan a, neuropatía diabética, neuralgia post-herpética, dolor de espalda, neuropatía producida por cáncer, neuropatía producida por HIV, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, alcoholismo crónico, hipotiroidismo, neuralgia de trigémino, uremia o deficiencias vitamínicas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene un papel protector. A menudo se presenta mucho después de que la causa original haya desaparecido, normalmente durando años, disminuyendo de manera significativa la calidad de vida de los pacientes (Wolf y Mannion, 1999, Lancet, 353:1959-1964). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar, debido a que suelen ser heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Wolf y Decosterd, 1999, Pain Supp., 6:S141-S147; Wolf y Mannion, 1999, Lancet, 353:1659-1964). Incluyen dolor espontáneo, que puede ser un continuo, o dolor provocado, paroxístico y anormal, tal como una hiperalgesia (sensibilidad aumentada frente a un estímulo nocivo) y una alodinia (sensibilidad frente a un estímulo normalmente inocuo).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de sucesos bioquímicos y celulares activados en respuesta a una lesión tisular o a la presencia de sustancias extrañas, que producen inflamación y dolor (Levine y Taiwo, 1994: Textbook of Pain 45-56). El dolor artrítico constituye la mayor parte de la población de dolores inflamatorios. La enfermedad reumática es uno de los estados inflamatorios crónicos más comunes en países desarrollados y la artritis reumatoide es una de las causas comunes de discapacidad. La etiología exacta de la RA se desconoce, pero las hipótesis actuales sugieren que factores tanto genéticos como microbiológicos pueden ser importantes (Grennan y Jayson, 1994, Textbook of Pain, 397-407). Se ha estimado que casi 16 millones de americanos presentan osteoartritis (OA) sintomática o enfermedad degenerativa de las articulaciones, muchos de los cuales tienen más de 60 años de edad, y se espera que la cifra aumente hasta 40 millones a medida que la edad de la población aumente, convirtiendo esta enfermedad en un problema de salud pública de enorme magnitud (Houge y Mersfelder 2002, Ann. Pharmacother., 36:679-686; McCarthy y col., 1994, Textbook of Pain 387-395). Muchos de los pacientes con OA solicitan atención médica a causa del dolor. La artritis tiene un impacto importante en la función psicosocial y física y se sabe que es la causa principal que conduce a discapacidad en edades avanzadas. Otros tipos de dolor inflamatorio incluyen pero no se limitan a las enfermedades inflamatorias del intestino (IBD). Otros tipos de dolores incluyen pero no se limitan a:

- Trastornos músculo-esqueléticos que incluyen pero no se limitan a mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías sero-negativas (no reumatoideas), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis, piomiositis.
- Dolor de origen central o “dolor talámico” definido como el dolor causado por una lesión o disfunción del sistema nervioso, que incluye pero no se limitan a dolor post-apoplejía de origen central, esclerosis múltiple, lesión de médula espinal, enfermedad de Parkinson y epilepsia.
- Dolor coronario y vascular que incluyen pero no se limitan a angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodoma, isquemia de músculo esquelético.
- Dolor visceral y trastornos gastrointestinales. Las vísceras comprenden los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen órganos sexuales, bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado con vísceras puede dividirse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) normalmente encontrados incluyen los trastornos funcionales del intestino (FBD) y las enfermedades inflamatorias del intestino (IBD). Estos trastornos GI incluyen un amplio intervalo de estados morbosos que normalmente están solo moderadamente controlados, que incluyen -para FBD, reflujo gastroesofágico, dispepsia, el síndrome del intestino irritable (IBS) y el síndrome de dolor abdominal funcional (FAPS), y, -para IBD, enfermedad de Crohn, ileitis y colitis ulcerosa, todas las cuales producen dolor visceral de manera regular. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con dismenorrea, dolor pélvico, cistitis y pancreatitis.
- Dolores de cabeza que incluyen pero no se limitan a, migraña, migraña con aura, migraña sin aura, cefalea “en racimo”, dolor de cabeza de tipo tensional.
- Dolores orofaciales que incluyen, pero sin limitarse a ellos, dolor dental, dolor temporomandibular miofasial.

También se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de la depresión. La depresión puede ser el resultado de enfermedad orgánica, secundaria a un estrés asociado con pérdida personal, o puede ser de origen idiopático. Existe una fuerte tendencia de presentación familiar de algunas formas de depresión sugiriendo una causa mecánica para al menos algunas formas de depresión. El diagnóstico de depresión se hace en primer lugar a través de la cuantificación de alteraciones en el estado de ánimo de los pacientes. Estas evaluaciones del estado de ánimo generalmente las realiza un médico o las cuantifica un neuropsicólogo usando escalas validadas de valoración, tales como la “Hamilton Depression Rating Scale” o la “Brief Psychiatric Rating Scale”. Se ha desarrollado un gran número de otras escalas para cuantificar y medir el grado de alteraciones del ánimo en pacientes con depresión, tales como insomnio, dificultad de concentración, falta de energía, sentimientos de inutilidad y culpabilidad. Los estándares para el diagnóstico de la depresión así como para todos los diagnósticos psiquiátricos se encuentran recogidos en el “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (cuarta edición), citado como el manual DSM-IV-R, publicado por la American Psychiatric Association, 1994.

Como un aspecto aún adicional, se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad seleccionada de epilepsia, crisis de desmayos, hipocinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, depresión, ansiedad, pánico, dolor, fibromialgia, síndrome del intestino irritable, trastornos del sueño, osteoartritis, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, dolor visceral, trastornos funcionales del intestino, enfermedades inflamatorias del intestino, dolor asociado con dismenorrea, dolor pélvico, cistitis y pancreatitis, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) a un mamífero que necesita dicho tratamiento.

La actividad biológica de los ligandos de alfa-2-delta de la invención puede medirse en un ensayo de unión de un radioligando usando [<sup>3</sup>H]-gabapentina y la subunidad  $\alpha_2\delta$  derivada de tejido cerebral porcino (Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U.K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G.N., J. Biol. Chem., 1966; 271:5879-5776). Los resultados pueden expresarse en términos de la afinidad de unión a  $\alpha_2\delta$  de  $\mu\text{M}$  o  $\text{nM}$ .

## ES 2 343 624 T3

Los compuestos de la invención pueden también administrarse en combinación, de manera independiente, simultánea o secuencial, con uno o más de otros agentes farmacológicamente activos. Los agentes adecuados, en particular para el tratamiento del dolor, incluyen:

- 5 (i) analgésicos opioides, p. ej., morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, codeína, dihidrocodeína, oxycodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfine, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina y pentazocina;
- (ii) antagonistas opioides, p. ej., naloxona, naltrexona.
- 10 (iii) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) (del inglés, “Non Steroidal AntiInflammatory Drugs”), p. ej., aspirina, diclofenaco, diflusinal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindaco, tolmetina, zomepirac y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- 15 (iv) sedantes tipo barbitúricos, p. ej., amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbita, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamital, tiopental, y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- 20 (v) benzodiacepinas que tienen una acción sedante, p. ej., clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- (vi) antagonistas de H<sub>1</sub> con acción sedante, p. ej., difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina, clorciclizina y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- 25 (vii) sedantes misceláneos tales como glutetimida, meprobamato, metacualona, dicloralfenazona y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- 30 (viii) relajantes musculoesqueléticos, p. ej., baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzprina, metocarbamol, orfenadina y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- (ix) antagonistas de receptores para NMDA, p. ej., dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) y su metabolito dextroorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) cetamina, memantina, pirroloquinolina y ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- 35 (x) principios activos alfa-adrenérgicos, p. ej., doxazosina, tamsulosina, clonidina y 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- 40 (xi) antidepresivos tricíclicos, p. ej., desipramina, imipramina, amitriptilina y nortriptilina;
- (xii) anticonvulsivantes, p. ej., carbamazepina y valproato;
- (xiii) inhibidores de la recaptación de serotonina, p. ej., fluoxetina, paroxetina, citalopram y sertralina;
- 45 (xiv) inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina mezclados, p. ej., milnaciprano, venlafaxina y duloxetina;
- (xv) inhibidores de la recaptación de noradrenalina, p. ej., reboxetina;
- 50 (xvi) antagonistas de taquiquininas (NK), en particular los antagonistas de NK-3, NK-2 y NK-1 p. ej. ( $\alpha$ R,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naftidina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitant, dapitant y 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenil-piperidina (2S,3S);
- 55 (xvii) antagonistas muscarínicos, p. ej., oxibutina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropisio y darifenacina;
- (xviii) inhibidores de COX-2, p. ej., celecoxib, rofecoxib y valdecoxib;
- 60 (xix) inhibidores de COX no selectivos (preferentemente con protección de GI), p. ej. nitroflurbiprofeno (HCT-1026);
- 65 (xx) inhibidores de PDEV, p. ej., sildenafil, vardenafil (Bayer), tadalafil (Icos Lilly), 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina, 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-acetidinil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona y 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

- (xxi) analgésicos con coáltar, en particular, paracetamol;
- (xxii) neurolépticos, tales como droperidol;
- 5 (xxiii) agonistas de receptores vainilloides, p. ej. resinferatoxina;
- (xxiv) compuestos beta-adrenérgicos tales como propranolol;
- (xxv) anestésicos locales, tales como mexiletina;
- 10 (xxvi) corticosteroides, tales como dexametasona;
- (xxvii) agonistas y antagonistas de receptores para serotonina;
- 15 (xxviii) analgésicos colinérgicos (nicotínicos); y
- (xxix) agentes misceláneos tales como Tramadol®.

20 Así, la invención proporciona además una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto o una clase de compuestos seleccionados del grupo (i)-(xxix) anterior. Se proporciona también una composición farmacéutica que comprende una combinación tal, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en particular para el tratamiento de una enfermedad en la que un ligando alfa-2-delta esta implicado.

25 Así, como un aspecto adicional, la invención proporciona un producto de combinación combinación que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un inhibidor de PDEV. Preferentemente, el inhibidor de PDEV se selecciona de sildenafil, vardenafil, tadalafil, 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonyl}-4-etilpiperazina, 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-acetidinil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona y 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonyl)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona.

Las combinaciones de los compuestos de la presente invención y otros agentes terapéuticos pueden administrarse de manera independiente, secuencial o simultanea.

35 Siempre que pueda ser conveniente administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o estado particular, está dentro del ámbito de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, de las que al menos una contiene un compuesto según la invención, puedan estar convenientemente combinadas en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

40 Por lo tanto el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas independientes, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, y medios para conservar dichas composiciones de manera independiente, tales como un envase, frasco con divisiones, o envoltura metalizada con divisiones. Un ejemplo de un kit de ese tipo es el envase blister familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y preparaciones similares.

45 El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones independientes en intervalos de dosificación diferentes, o para valorar las composiciones independientes una en comparación con otra. Para ayuda al cumplimiento, el kit típicamente incluye pautas de administración y puede ir provisto de una denominada “ayuda para la memoria”.

50 Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de tapones sólidos, polvos o películas por procedimientos tales como, precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización, o secado por evaporación. El secado por microondas o por radiofrecuencia puede usarse para este fin. Las formulaciones adecuadas de los compuestos de la invención pueden estar en una matriz hidrófila o hidrófoba, formando un complejo de resina de intercambio iónico, en forma recubierta o no recubierta y en otros tipos de forma según se describe en el documento US 6.106.864, según convenga.

60 Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como cualquiera de sus combinaciones). Generalmente, los compuestos de la invención se administraran como una formulación en asociación con uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptables adecuados. El término “excipiente” se utiliza en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto al compuesto de la invención. La elección del excipiente dependerá en una gran medida del modo particular de administración, del efecto del excipiente sobre solubilidad y estabilidad, y de la naturaleza de la forma de dosificación. En caso necesario, pueden añadirse sustancias auxiliares. Las sustancias auxiliares son conservantes, antioxidantes, aromatizantes o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para suministrar los compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación resultaran evidentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Decimonovena Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse oralmente. La administración oral puede implicar la deglución, de manera que el compuesto penetre en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse la administración bucal o sublingual mediante las que el compuesto penetra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen particulados, líquidos, o polvos, multi- y nano-particulados, geles, películas (incluidas mucoadhesivas), polvo, óvulos, elixires, pastillas (incluidas las rellenas de líquido), chicles, soluciones de sólidos, liposomas, suspensiones, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como agentes de relleno en cápsulas blandas o duras y típicamente incluyen un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en forma de dosificación osmótica, o en forma de una dispersión de alta energía o en forma de partículas recubiertas o en una forma de dosificación de rápida solución y de rápida disgregación, según se describe en Expert Opinión in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986, de Liang y Chen (2.001).

En el caso de las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir del 1% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente del 5% en peso al 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un agente disgregante. Los ejemplos de agentes disgregantes incluyen glicolato de sodio almidón, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmellosa sódica, crospovidona, poli(vinilpirrolidona), metil-celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con un alquilo inferior, almidón pregelatinizado y alginato sódico. En general, el agente disgregante comprenderá una proporción del 1% en peso al 25% en peso, preferentemente del 5% en peso al 20% en peso de la forma de dosificación.

Los agentes aglutinantes generalmente se usan para impartir cualidades de cohesión a la formulación en comprimidos. Los agentes aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, poli(vinilpirrolidona), almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidra y formas similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y el dihidrato de fosfato cálcico dibásico.

Los comprimidos también pueden incluir opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80, y agentes deslizantes tales como el dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden constituir del 0,2% en peso al 5% en peso del comprimido, y los agentes deslizantes pueden constituir del 0,2% en peso al 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos generalmente contienen también lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los lubricantes generalmente constituyen del 0,25% en peso al 10% en peso, preferentemente del 0,5% en peso al 3% en peso del comprimido.

Otros posibles componentes incluyen agentes antioxidantes, colorantes, saborizantes, conservantes y enmascaradores del sabor.

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente fármaco al 80%, aglutinante desde aproximadamente el 10% en peso hasta aproximadamente el 90% en peso, diluyente desde aproximadamente el 0% en peso hasta aproximadamente el 85% en peso, disgregante desde aproximadamente el 2% en peso hasta aproximadamente el 10% en peso, y lubricante desde aproximadamente el 0,25% en peso hasta aproximadamente el 10% en peso.

Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o con rodillo para formar los comprimidos. Las mezclas o partes de las mezclas de comprimidos pueden de manera alternativa granularse en húmedo, en seco o en estado fundido, congelarse en estado fundido, o someterse a extrusión, antes del procedimiento de formación de los comprimidos. La formulación final puede contener una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; incluso puede estar encapsulada.

La formulación de comprimidos se trata en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N. Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Las composiciones sólidas para administración oral pueden formularse de manera que sean de liberación inmediata y/o de liberación modificada. Las composiciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, prolongada, pulsada, controlada, dirigida y programada. Composiciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención están descritas en la Patente de EE. UU. N.º 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como las dispersiones de alta energía y las partículas osmóticas y recubiertas se han de buscar en Verma y col., *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 (2.001).

También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar en forma de sustancias de relleno en cápsulas tales como cápsulas de gelatina, almidón o HPMC. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, celulosa, azúcar de leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Pueden emplearse composiciones líquidas como sustancias de relleno en cápsulas duras o blandas tales como cápsulas de gelatina. En el caso de suspensiones acuosas y aceitosas, soluciones, jarabes y/o elixires, los compuestos de la invención pueden combinarse con diferentes agentes edulcorantes o aromatizantes, sustancias de coloración o colorantes, con emulsionantes y/o agentes de suspensión, y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, metilcelulosa, ácido algínico o alginato sódico, glicerina, aceites, agentes hidrocoloidales y sus combinaciones. Además, las formulaciones que contienen estos compuestos y excipientes pueden presentarse en forma de un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por inyección, es decir, intravenosamente, intramuscularmente, intracutáneamente, intraduodenalmente, intraarterialmente, intratecalmente, intraventricularmente, intrauretralmente, intraesternalmente, intracranealmente, intraespinalmente o subcutáneamente, o pueden administrarse por técnicas de infusión, de inyectoras provistas de aguja (incluyendo microagujas), de inyectoras carentes de aguja o de técnicas de inyección de implantes. Para tal administración parenteral se utilizan típicamente en forma de una solución acuosa, suspensión o emulsión estériles (o en forma de un sistema tal que puedan incluir micelas) que pueden contener otras sustancias conocidas en la técnica, por ejemplo, suficientes sales o carbohidratos tales como glucosa para hacer la solución isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deberían estar convenientemente tamponadas (preferentemente a pH de 3 a 9), si es necesario. Para algunas formas de administración parenteral, pueden usarse en forma de un sistema no acuoso estéril, tal como aceites no volátiles, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos, y ácidos grasos incluyendo ácido oleico. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles, por ejemplo por liofilización, se lleva a cabo fácilmente mediante procedimientos farmacéuticos estándar bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado (p. ej., agua estéril y libre de pirógenos) antes de usar.

La solubilidad del compuesto de la fórmula (I) usado en la preparación de las soluciones parenterales puede incrementarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

Las composiciones para la administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o de liberación modificada. De esta manera los compuestos de la invención pueden formularse en una forma más sólida para administración, en forma de un depósito implantado que proporciona liberación a largo plazo del compuesto activo.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también por vía intranasal o por inhalación. Se suministran convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componentes mezclados, por ejemplo, con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverizador de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa los compuestos electrohidrodinámicos para producir una nebulización fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial]) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca comercial]), dióxido de carbono, otro hidrocarburo perfluorado tal como Perflubron (marca comercial) u otro gas adecuado. Para uso intranasal, el polvo puede contener un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión de los compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol (etanol acuoso) o un agente adecuado para dispersión, solubilización o liberación prolongada y propelente(s) como el/los disolvente(s), que puede contener adicionalmente un lubricante, p. ej. trioleato de sorbitán o un ácido oligoláctico.

Antes de usar en forma de una formulación en polvo seco o de una formulación en suspensión para inhalación los compuestos de la invención se micronizaran a un tamaño adecuado para su suministro por inhalación (típicamente considerado menor que 5 micrómetros). La micronización puede realizarse mediante una variedad de procedimientos, por ejemplo molienda en molino de chorro espiral, molienda en molino de chorro en lecho fluidizado, uso de un tratamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, de gelatina o HPMC), envases blister y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse de manera que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de función tal como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma de monohidrato, preferentemente lo último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación de solución adecuada para usar en un atomizador que utiliza los procedimientos electrohidrodinámicos para producir una nebulización fina puede contener de 1  $\mu\text{g}$  a 20 mg de compuesto de la invención por aplicación y el volumen de aplicación puede variar de 1  $\mu\text{l}$  a 100  $\mu\text{l}$ . Una formulación típica puede comprender un compuesto de la invención, propilenoglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenoglicol incluyen glicerol o polietilenoglicol.

Saborizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, pueden añadirse a las formulaciones de la invención destinadas a administración inhalada/intranasal.

Las composiciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, ácido poli(DL)-láctico-coglicólico (PGLA). Las composiciones de la liberación modificada incluyen la liberación retardada, prolongada, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Como alternativa, los compuestos de la invención pueden administrarse tópicamente en piel o mucosas, es decir, dérmicamente o transdérmicamente. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos de talco, vendajes, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, apósitos y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Para tales aplicaciones, los compuestos de la invención pueden estar suspendidos o disueltos en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenoglicol, compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante, aceites no volátiles incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico, agua, monoestearato de sorbitán, un polietilenoglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico, alcoholes tales como etanol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración -véase por ejemplo, J. Pharm. Sci., 88(10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre, 1.999). También pueden utilizarse polímeros, carbohidratos, proteínas, fosfolípidos en forma de nanopartículas (tales como niosomas o liposomas).

Otros medios de administración tópica incluyen el suministro por iontoforesis, electroporación, fonoforesis, sonoforesis e inyección sin aguja o inyección con microaguja (p. ej. Powderject™, Bioject™, etc.).

Las composiciones para administración tópica pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las composiciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, prolongada, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Como alternativa, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorio, pesario o enema. También pueden administrarse por vía vaginal. Por ejemplo, estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con excipiente(s) no irritante(s) adecuado(s), tal(es) como manteca de cacao, ésteres glicéridos sintéticos o polietilenoglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero se hacen líquidos y/o disuelven en la cavidad para liberar el fármaco.

Las composiciones para administración rectal/vaginal pueden formularse de manera que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las composiciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, prolongada, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al ojo o al oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión micronizada o de una solución en solución salina estéril, isotónica, con pH ajustado y estéril. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y auricular incluyen ungüentos, implantes biodegradables (p. ej., esponjas con un gel absorbible, colágeno) o en implantes no biodegradables (p. ej., silicona), obleas, gotas, lentes y sistemas de particulados o sistemas vesiculares tales como niosomas o liposomas. Un polímero, tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero de celulosa (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa) o un polímero de heteropolisacáridos (p. ej., goma gelán) puede incorporarse junto con un conservante, tal como el cloruro de benzalconio. Esas formulaciones también pueden suministrarse usando iontoforesis.

Las composiciones para administración ocular/auricular pueden formularse de manera que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las composiciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y sus derivados adecuados o polímeros que contienen polietilenoglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad, para usar en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados.

Los complejos formados por fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, generalmente son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar tanto complejos de inclusión como complejos de no inclusión. Como una alternativa a la formación de un complejo directo con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, p. ej., como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas alfa, beta y gamma son las más comúnmente utilizadas y ejemplos adecuados de las mismas están descritos en los documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

El término “administrado” incluye la administración por medio de técnicas víricas o no víricas. Los mecanismos de administración vírica incluyen, pero sin limitarse a ellos vectores adenovíricos, vectores víricos adeno-asociados (AAV), vectores víricos de tipo herpes, vectores retrovíricos, vectores lentivíricos y vectores baculovíricos. Los mecanismos de administración no vírica incluyen la transfección mediada por lípidos, liposomas, inmunoliposomas, lipofectina, compuestos anfifílicos catiónicos faciales (CFA) y sus combinaciones. Las vías para estos mecanismos de suministro incluyen, pero sin limitarse a ellas, las vías mucosal, nasal, oral parenteral, gastrointestinal tópica o sublingual.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o formas polimórficas farmacéuticamente aceptables, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

El elemento de la preparación farmacéutica preferentemente se encuentra en forma de dosificación unitaria. En tal forma la preparación esta subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Asimismo, la forma de dosificación unitaria puede ser cápsulas, comprimido, sello o pastillas propiamente dichas, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstos en forma envasada. La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variar o ajustarse desde 0,1 mg hasta 1 g según la aplicación particular y la potencia de los componentes activos. En uso médico el fármaco puede administrarse una a tres veces al día como, por ejemplo, en cápsulas de 100 ó 300 mg. En uso terapéutico, los compuestos utilizados en el procedimiento farmacéutico de esta invención se administran en la dosis inicial de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg/kg por día. Se prefiere un intervalo de dosis diaria de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg/kg.

Las dosificaciones están basadas en un individuo humano medio con un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico podrá determinar con facilidad las dosis correspondientes a individuos cuyos pesos caen fuera de este intervalo, tales como niños pequeños y ancianos. Las dosificaciones, sin embargo, se pueden variar dependiendo de los requerimientos del paciente, de la gravedad de la afección que está tratándose, y de los compuestos que se están utilizando. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular esta dentro de la habilidad en la técnica. Por lo general, el tratamiento se inicia con dosificaciones más bajas que son menores que la dosis óptima de los compuestos. Posteriormente, la dosificación se incrementa a pequeños incrementos hasta que se consigue el efecto óptimo en esas circunstancias. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse por partes durante el día, si así se desea.

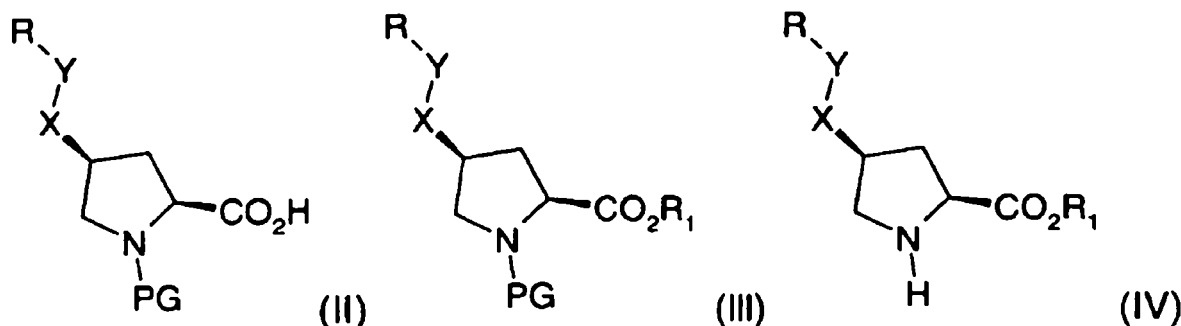
La composición farmacéutica según la presente invención puede, si se desea, contener también uno o más agentes terapéuticos compatibles. En particular, la composición puede combinarse con uno o más compuestos cualquiera útiles en el tratamiento del dolor, tales como los compuestos enumerados anteriormente. Así, la presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), uno o más de otros agentes farmacológicamente activos y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Para evitar toda duda, las referencias que aquí se hacen a un “tratamiento” incluyen las referencias a un tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

### Procedimientos generales

Los compuestos de fórmula (I) se pueden sintetizar usando los diversos procedimientos expuestos a continuación:

De acuerdo con el primer procedimiento, (A), un compuesto de fórmula (I) se puede preparar mediante la desprotección de un compuesto de fórmula (II), (III) o (IV)

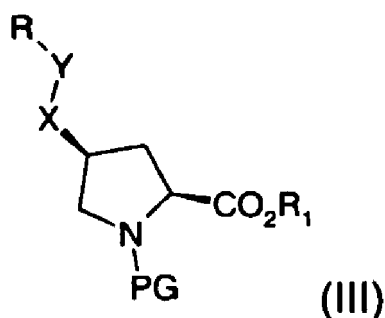


en las que R, X e Y son como se describen para la fórmula (I), R<sub>1</sub> es un grupo protector de ácido carboxílico adecuado, tal como alquilo C<sub>1-6</sub>, y PG es grupo protector adecuado tal como terc-butoxicarbonilo, mediante procedimien-

tos convencionales, por ejemplo, hidrólisis mediada por ácido usando un ácido fuerte, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado, tal como dioxano o diclorometano.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar directamente a partir de los compuestos de fórmula (III) mediante escisión hidrolítica.

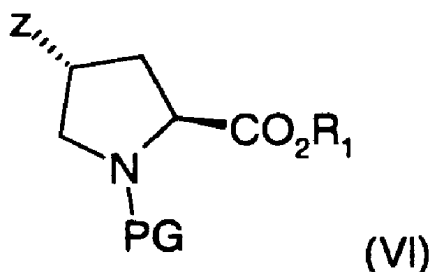
Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante hidrólisis de la funcionalidad éster del compuesto (III),



en la que X, Y, R, PG y R<sub>1</sub> son como se han definido anteriormente y la hidrólisis se facilita por un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, en un disolvente adecuado, tal como dioxano acuoso.

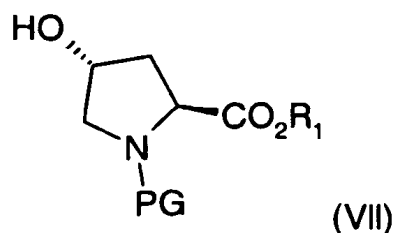
Los compuestos de fórmula (III) se pueden formar mediante los siguientes procedimientos:

i) Reacción de un compuesto de fórmula (VI)



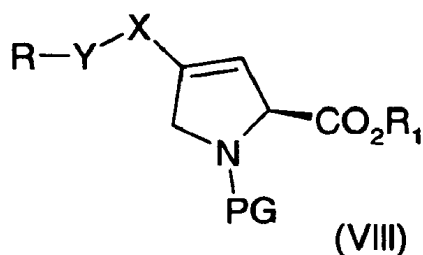
en la que Z es un grupo saliente adecuado, tal como mesilato, tosilato, triflato o halo, con un compuesto RYX-H, que usa una base adecuada, tal como una sal de metal alcalina, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o un hidruro de metal alcalino, tal como NaH, en un disolvente adecuado, tal como DMF, a una temperatura de 20-140°C.

ii) en la que RYX- es ArO-, donde Ar es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, reacción de un compuesto de fórmula (VII)



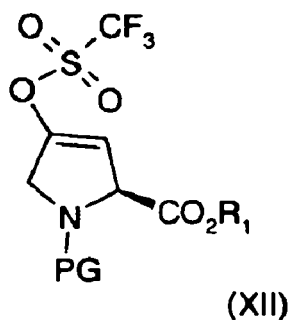
con un compuesto de fórmula ArOH, usando condiciones de Mitsunobu de un azidodicarboxilato adecuado, tal como DIAD y trifenilfosfina o tributilfosfina en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura de 25-60°C.

iii) Hidrogenolisis de un compuesto de fórmula (VIII)



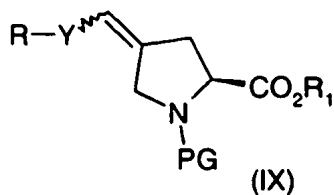
con un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono.

Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XII) mediante la adición de un organometálico en la presencia de un catalizador y aditivos adecuados por ejemplo, adición de bromuro de bencil cinc en la presencia de  $\text{NBu}_4\text{I}$ , un catalizador de paladio y un ligando de fosfina en un disolvente adecuado tal como 1:1 THF : 1-metil-2-pirolidinona.



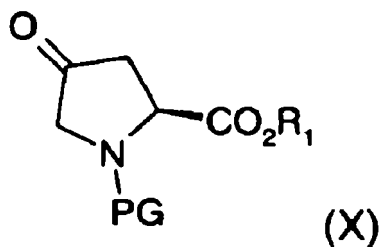
Los compuestos de fórmula (XII) se preparan a partir de compuestos de fórmula (X) mediante la adición de una base adecuada seguido de un agente de triflación por ejemplo, adición de n-butil litio a  $-78^\circ\text{C}$  -  $-20^\circ\text{C}$  en un disolvente adecuado tal como THF seguido de la adición de anhídrido triflico.

iv) en la que X es  $\text{CH}_2$ , Hidrogenolisis de un compuesto de fórmula (IX)

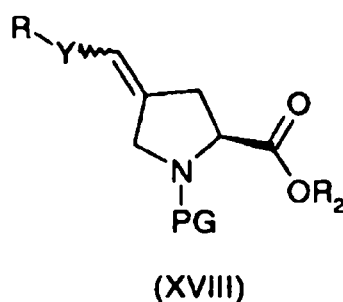
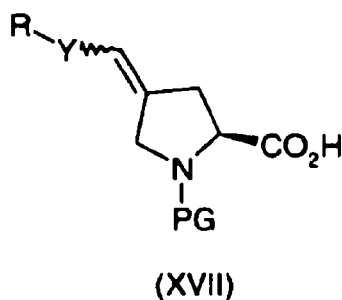


con un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono.

Los compuestos de la fórmula (IX) se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (X) usando la reacción de Wittig en la que el iluro se forma a partir de una sal de fosonio adecuada y una base tal como 1 M *t*BuOK/THF o *t*-amilato de sodio en tolueno o diclorometano a temperatura ambiente.

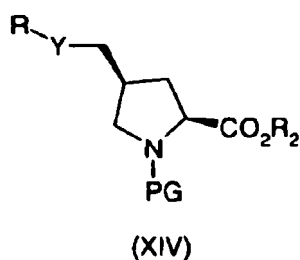


Los compuestos de la fórmula (IX) se hidrolizan a los compuestos de la fórmula (XVII) en condiciones básicas tal como hidróxido de litio acuoso THF/H<sub>2</sub>O. Los compuestos de la fórmula (XVIII) se preparan a partir de (XVII) usando reactivos de acoplamiento convencionales tales como DCC, DMAP y un alcohol adecuado tal como mentol (R<sub>2</sub>) en diclorometano a temperatura ambiente.



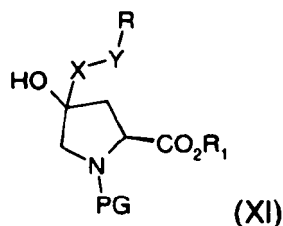
Los compuestos de la fórmula (XVIII) se hidrogenan 1-18 h en una atmósfera de hidrógeno de 15 psi 103,15 (kPa) a temperatura ambiente usando un catalizador adecuado tal como PtO<sub>2</sub> en EtOAc y/o tolueno proporcionando los compuestos de la fórmula (XIV).

Los compuestos de la fórmula (XIV) se desprotegen de manera global de acuerdo con el método del Procedimiento A, de manera adecuada usando ácido clorhídrico 6M durante 18 h a 60°C - 120°C, produciendo los compuestos de la fórmula (I), en la que X es CH<sub>2</sub>.



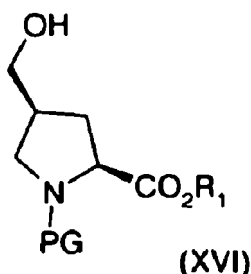
## ES 2 343 624 T3

Como alternativa, los compuestos de fórmula (VIII) y (IX) se pueden preparar mediante deshidratación de los compuestos de la fórmula (XI) mediante deshidratación catalizada por ácido.



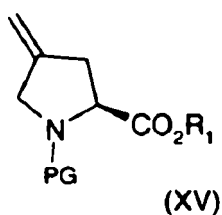
Los compuestos de la fórmula (XI) se pueden preparar mediante adición de un organometálico a los compuestos de la fórmula (VIII), por ejemplo, adición de bromuro de bencil magnesio a VIII en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  -  $20^{\circ}\text{C}$ .

v) en la que Y es O y X es  $\text{CH}_2$ , reacción de un compuesto de fórmula (XVI)

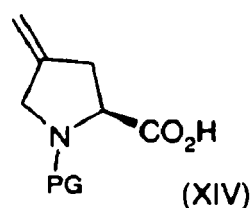
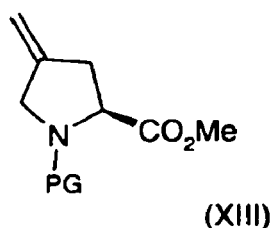


con un compuesto de fórmula  $\text{R-OH}$ , usando las Condiciones de Mitsunobu.

Los compuestos de fórmula (XVI) se pueden preparar mediante hidroboração de los compuestos de fórmula (XV).



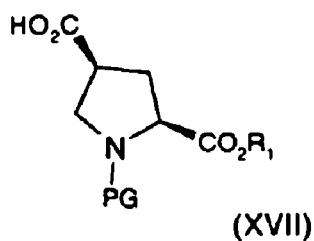
Los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XIII) mediante hidrólisis de la funcionalidad éster proporcionando los compuestos de fórmula (XIV), seguido de la esterificación.



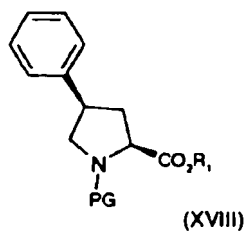
Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (X) usando un reactivo de Wittig de metileno tal como bromuro de metiltrifenilfosfonio y una base tal como *t*-butóxido de potasio en un disolvente adecuado por ejemplo, tolueno.

## ES 2 343 624 T3

Los compuestos de fórmula (XVI) también se pueden preparar mediante reducción de ácidos carboxílicos de fórmula (XVII) usando un agente de hidrogenación tal como  $\text{BH}_3$  en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura de 0 - 30°C.



Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden preparar mediante oxidación aromática de los compuestos de fórmula (XVIII) usando condiciones adecuadas tales como cloruro de rutenio y peryodato de sodio en una mezcla de disolvente tal como  $\text{H}_2\text{O}$ , EtOAc y  $\text{CH}_3\text{CN}$  a temperatura ambiente.

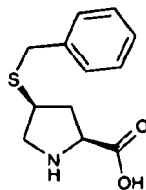


Con relación a los procedimientos generales anteriores, los expertos en la técnica entenderán fácilmente cuando los grupos de protección están presentes, éstos serán en general intercambiables con los otros grupos de protección de una naturaleza similar, por ejemplo, cuando se describe una amina por estar protegida con un grupo terc-butoxicarbonilo, éste se puede intercambiar fácilmente con cualquier grupo de protección de amina adecuado.

La presente invención se ilustra por los siguientes ejemplos no limitantes e intermedios, donde se usan las siguientes abreviaturas:

|       |                              |
|-------|------------------------------|
| THF   | Tetrahidrofurano             |
| DMF   | Dimetilformamida             |
| DIAD  | Diisopropil azodicarboxilato |
| EtOAc | Acetato de etilo             |
| DCM   | Diclorometano                |
| rt    | Temperatura ambiente         |
| MeOH  | Metanol                      |
| EtOH  | Etanol                       |
| TFA   | ácido trifluoroacético       |
| BOC   | terc butiloxicarbonilo       |

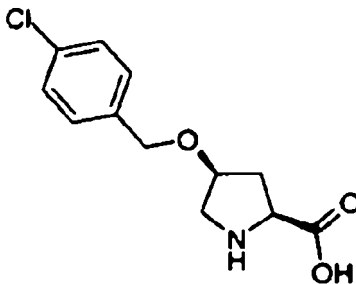
## Ejemplo 1

Ácido (2*S*,4*S*)-4-(Bencilsulfanil)-pirrolidina-2-carboxílico

A una solución de éster di-*tert*-bútilico del ácido (2*S*, 4*S*)-4-Bencilsulfanil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (Preparación 2, 130 mg, 3,3 mmol) en diclorometano (2,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 36 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el resto se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico usando resina Dowex™ 50WX8-200 eluyendo primero con agua y con amoníaco acuoso al 10% proporcionando el compuesto del título (66 mg, 75%) en forma de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 1,88 - 1,98 (1H, m); 2,45 - 2,56 (1H, m); 3,07 - 3,13 (1H, m); 3,22 - 3,38 (2H, m); 3,66 - 3,74 (2H, s); 3,93 - 4,01 (1H, m); 7,11 - 7,29 (5H, m) EMBR (Electropulverización): m/z [MH<sup>+</sup>] 238; [MNa<sup>+</sup>] 260; [MH<sup>-</sup>] 236 Microanálisis: Encontrado C, 59,36; H, 6,33; N, 5,77, C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S, 0,3 H<sub>2</sub>O requiere C, 59,38; H, 6,48; N, 5,77.

## Ejemplo 2

Ácido (2*S*,4*S*)-4-[(4-clorobencil)oxi]-pirrolidina-2-carboxílico

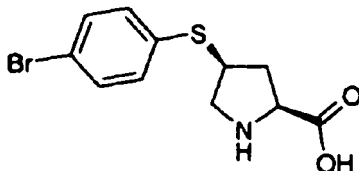
Ácido (2*S*,4*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[(4-clorobencil)oxi]-2-pirrolidina carboxílico (Preparación 4,96 mg, 0,38 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml). Ácido trifluoroacético (5 ml) se añadió y la mezcla se mantuvo durante toda una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (25 ml) y agua (25 ml). La fase acuosa se separó, se lavó con más diclorometano (25 ml) y se evaporó hasta sequedad. El producto se purificó usando resina Dowex™ 50WX8-200, eluyendo primero con agua 9:1 agua:amoníaco produciendo el compuesto del título (5 mg, 5% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 2,4 - 2,5 (m, 1H), 2,6 - 2,7 (m, 1H), 3,4 - 3,5 (m, 1H), 3,6 - 3,7 (m, 1H), 4,5 - 4,7 (m, 4H), 7,3 - 7,5 (m, 4H).

LCMS (electropulverización): m/z [M<sup>-</sup>] 254.

## Ejemplo 3

Ácido (2*S*,4*S*)-4-[(4-bromofeniltio)-pirrolidina-2-carboxílico



Éster 1-terc-butílico del ácido (2*S*, 4*S*)-4-(4-Bromo-fenilsulfanil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (Preparación 7,54 mg, 0,14 mmol) se disolvió en 4M HCl en dioxano y se agitó durante 2 h a rt. El disolvente se retiró a vacío proporcionando un sólido de color crema (32 mg, 76%).

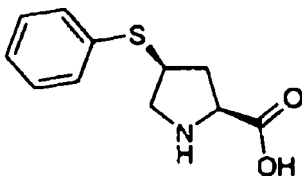
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 2,20 (1H, m), 2,83 (1H, m), 3,32 (1H, m), 3,70 (1H, m), 4,15 (1H, m), 4,50 (1H, m), 7,40 (2H, d), 7,55 (2H, m).

EMBR (electropulverización): m/z [MH<sup>+</sup>] 302, 304.

Microanálisis: Encontrado C, 39,01; H, 4,23; N, 4,14. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>SBr. 0,9 HCl requiere C, 39,44; H, 3,88; N, 4,18.

## Ejemplo 4

Ácido (2*S*,4*S*)-4-feniltio-pirrolidina-2-carboxílico



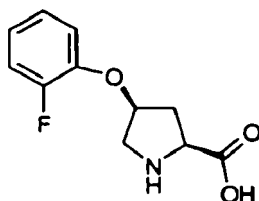
El compuesto del título se realizó mediante el procedimiento del Ejemplo 3 partiendo del compuesto del título de la Preparación 8. El rendimiento era 60% y el compuesto del título era un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 2,19 (1H, m), 2,80 (1H, m), 3,34 (1H, m), 3,70 (1H, m), 4,10 (1H, m), 4,56 (1H, m), 7,030 - 7,60 (5H, m).

LCMS (Electropulverización): m/z [MH<sup>+</sup>] 224.

Microanálisis: Encontrado C, 48,95; H, 5,50; N, 4,97. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S. HCl. 0,5 H<sub>2</sub>O requiere C, 49,16; H, 5,63; N, 5,21.

## Ejemplo 5

Ácido (2*S*,4*S*)-4-[2-fluorofenoxi]-pirrolidina-2-carboxílico



El compuesto del título se realizó mediante el procedimiento del Ejemplo 3 con 74% de rendimiento partiendo del compuesto del título de la preparación 10. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOD):  $\delta$  = 2,60 - 2,76 (m, 2H), 3,57 - 3,65 (m, 1H), 3,75 (d, 2H), 4,56 - 4,64 (m, 1H), 4,85 (s, 3H), 5,18 - 5,24 (m, 1H), 6,98 - 7,19 (m, 4H).

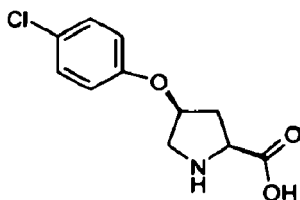
## ES 2 343 624 T3

EMBR (electropulverización): [M-1] 224, [MH<sup>+</sup>] 226.

Microanálisis: Encontrado: C, 50,38; H, 4,95; N, 5,29% C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>3</sub> requiere C, 50,49; H, 5,01; N, 5,35%.

### Ejemplo 6

Ácido (2S,4S)-4-[(4-clorofenoxi)-pirrolidina-2-carboxílico



El producto protegido por BOC (250 mg, 0,73 mmol) de la Preparación 12 se agitó en 4M HCl en dioxano (5 ml) a 0°C durante 2 horas. Dietiléter (10 ml) se añadió y el precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con dietiléter proporcionando el compuesto del título (178 mg, 87%).

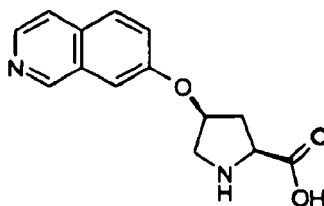
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOD): δ β= 2,59 -2,71 (m, 2H), 3,56 - 3,72 (m, 2H), 4,57 - 4,66(m, 1H), 4,82 - 4,93 (M, 3H), 5,17 - 5,25 (m, 1H), 6,88 - 6,98 (m, 2H), 7,26 - 7,36 (m, 2H).

EMBR (Electropulverización): [M-1] 240, [MH<sup>+</sup>] 242, [MNa<sup>+</sup>] 264.

Microanálisis: Encontrado: C, 47,48; H, 4,71; N, 4,92. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub>·HCl requiere C, 47,50; H, 4,71; N, 5,04%

### Ejemplo 7

Ácido (2S,4S)-4-[2-isoquinolinoxi]-pirrolidina-2-carboxílico

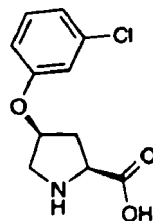


1-terc-butiléster del ácido (2S, 4S)-4-(Isoquinolin-7-iloxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (Preparación 13, 120 mg, 0,29 mmol) se agitó en TFA (3 ml) durante 4,5 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a vacío y se trituró con dietil éter proporcionando un sólido extremadamente hidróscopico que se volvió a disolver en 2N HCl (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución se lavó una vez con dietiléter (5 ml) y el producto acuoso se evaporó proporcionando una espuma. La trituración con éter proporcionó el compuesto del título en forma de un cristal (24 mg, 28%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CH<sub>3</sub>OD): δ = 2,68 - 2,80(m, 1H), 2,82 - 2,97 (m, 1H), 3,75 - 3,91 (m, 2H), 4,62 - 4,75 (m, 1H), 4,75 - 4,96 (m, 5H intercambiablemente), 5,48 - 5,60 (m, 1H), 7,75 - 7,81 (m, 1H), 7,98 - 8,02 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,39 - 8,55 (m, 2H), 9,64 (s, 1H).

EMBR (Electropulverización) [M-1] 257, [MH<sup>+</sup>] 259.

## Ejemplo 8

*Ácido (2S, 4S)-4-(3-Cloro-fenoxi)-pirrolidina-2-carboxílico*

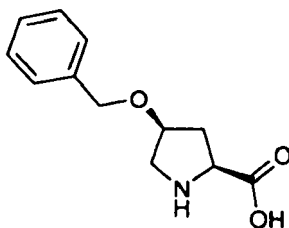
Una solución de la Preparación 15 (29,25 mol) se disolvió en THF (20 l) y se filtró. A esta solución se añadió 4M HCl en dioxano (30 l) y se agitó durante toda una noche. Terc-Butil metil éter (70 l) se añadió a la suspensión resultante y el producto se recogió mediante filtración (7,06 kg, 86,7%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 2,65 (m, 2H), 3,60 (dd, 1H), 3,70 (d, 1H), 4,60 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H).

EMBR (Electropulverización [MH<sup>+</sup>] 242, [M-1] 240.

Microanálisis: Encontrado, C, 46,97; H, 4,70; N, 4,90. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub>·HCl·0.1H<sub>2</sub>O requiere C, 47,20; H, 4,75; N, 5,00.

## Ejemplo 9

*Ácido (2S,4S)-4-(Benziloxi)-pirrolidina-2-carboxílico*

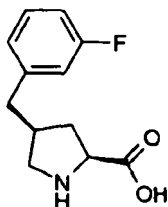
Ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(benziloxi)-pirrolidina-2-carboxílico (Preparación 17, 150 mg, 0,47 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml). Ácido trifluoroacético (5 ml) se añadió y la mezcla se dejó en agitación durante toda una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (25 ml) y agua (25 ml). La fase acuosa se separó, se lavó con más diclorometano (25 ml) y se evaporó hasta sequedad. El producto se purificó usando una resina de intercambio iónico (resina Dowex 50WX8-200), eluyendo primero con agua después 9:1 agua:amoníaco produciendo el compuesto del título (34 mg, 33% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 2,3 - 2,5 (m, 1H), 3,1 - 3,18 (m, 1H), 3,4 - 3,5 (d, 1H), 3,9 - 3,95 (m, 1H), 4,2 (s, 1H), 4,4 - 4,55 (dd, 3H), 7,2-7,4 (m, 5H).

LCMS (Electropulverización): m/z [MNa<sup>+</sup>] 244.

## Ejemplo 10

*Sal monoclórhidrato del ácido (2S,4S)-4-(3-Fluoro-bencil)-pirrolidina-2-carboxílico*



1-terc-butil éster 2-(2-isopropil-5-metil-ciclohexil) éster del ácido 4-(3-Fluoro-bencil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (Preparación 35, 0,91 g, 1,96 mmol) se disolvió en tolueno (2 ml). 6N ácido clorhídrico (50 ml) se añadió y se agitó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase acuosa se concentró mediante evaporación a presión reducida proporcionando el compuesto del título (417 mg, 81%) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H-RMN mostró una relación 7:1 de *cis:trans* diastereoisómeros de manera que el producto se recristalizó en alcohol isopropílico proporcionando el compuesto del título (170 mg, 65%) en una relación de 14:1 *cis:trans* como se determina mediante RMN.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): (mezcla de diastereoisómeros 2S,4S:2S,4R (14:1)): δ = 1,85 (c, 1H), 2,51 (quin, 1H), 2,69-2,85 (m, 3H), 3,07 (t, 1H), 3,41 (dd, 1H), 4,38 and 4,48 (t, 1H), 6,90-7,04 (m, 3H), 7,32 (c, 1H).

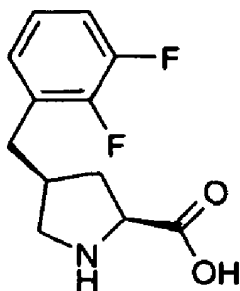
EMBR (APCI): m/z [MH]<sup>+</sup>+224.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -1.27° (c=9.00 en metanol).

Microanálisis: Encontrado C, 55,56; H, 5,81; N, 5,34%. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>2</sub>.HCl requiere C, 55,50; H, 5,82; N, 5,39%.

## Ejemplo 11

*Sal monoclórhidrato del ácido (2S,4S)-4-(2,3-Difluoro-bencil)-pirrolidina-2-carboxílico*



El compuesto del título se realizó mediante el procedimiento del Ejemplo 10, partiendo del compuesto del título de la Preparación 37, y se purificó mediante re-cristalización con acetona/éter proporcionando el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereoisómeros (2S,4S:2S,4R (12:1)) determinado mediante <sup>1</sup>H-RMN (500 mg, 60%) en forma de un sólido de color blanco.

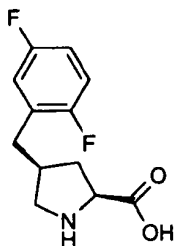
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) (mezcla de diastereoisómeros *cis* : *trans* (12:1)): δ = 0,80 - 1,90 (m, 0,92H), 2,12 - 2,20 (m, 0,08H), 2,28 - 2,36 (m, 0,08H), 2,49 - 2,58 (c, 0,92H), 2,66 - 2,81 (m, 1H), 2,83 - 2,95 (m, 2H), 3,02 - 3,13 (t, 1H), 3,46 (dd, 1\*H), 4,40 (dd, 0,92H), 4,48 - 4,54 (m, 0,08H), 7,03 - 7,20 (m, 3H).

EMBR (Electropulverización): m/z [M + H]<sup>+</sup> 242.

Microanálisis: Encontrado C, 51,42; H, 5,08; N, 5,01%, C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>F<sub>2</sub>.HCl requiere C, 51,90; H, 5,08; N, 5,04%.

## Ejemplo 12

*Sal monoclórhidrato del ácido (2S,4S)-4-(2,5-Difluoro-bencil)-pirrolidina-2-carboxílico*



El compuesto del título se realizó mediante el procedimiento del Ejemplo 10, partiendo del compuesto del título de la Preparación 36.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): (mezcla de diastereoisómeros 2S,4S:2S,4R (26:1)): δ = 1,86 (c, 1H), 2,51-2,54 (m, 1H), 2,75-2,83 (m, 3H), 3,09 (t, 1H), 3,45 (c, 1H), 4,39 y 4,49 (2t, 1H) 26:1, 7,00 - 7,14 (m, 3H).

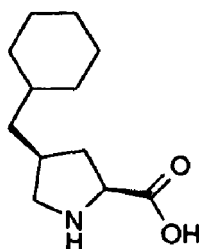
EMBR (APCI): m/z [MH]<sup>+</sup> 242.

Microanálisis: Encontrado C, 50,18; H, 4,94; N, 4,83%, C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>.HCl requiere C, 51,90; H, 5,08; N, 5,04%.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> - 0.22° (c = 1,84 en metanol).

## Ejemplo 13

*Sal monoclórhidrato del ácido (2S,4S)-4-Ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxílico*



1-terc-butil éster 2-(2-isopropil-5-metil-ciclohexil) del ácido 4-Ciclohexilmetil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (Preparación 38, 316 mg, 0,70 mmol) se disolvió en tolueno (2 ml). 6N ácido clorhídrico (50 ml) se añadió y se agitó a a reflujo durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase acuosa se concentró mediante evaporación a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 48%).

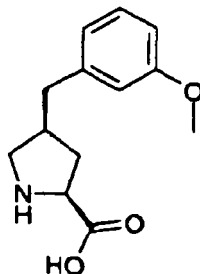
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): (mezcla de diastereoisómeros 2S,4S:2S,4R (6:1)): δ = 0,83 - 1,00 (m, 2H), 1,13 - 1,40 (m, 6H), 1,62 - 1,81 (m, 6H), 2,48 (m, 2H), 2,90 (t, 1H), 3,48 (t, 1H), 4,32 y 4,42 (2t, 1H).

EMBR (APCI): m/z [MH]<sup>+</sup> 212.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -1.86° (c = 2,04 en metanol).

## Ejemplo 14

Sal monoclórhidrato del ácido (2*S*,4*S*)-4-(3-Metoxi-bencil)-pirrolidina-2-carboxílico



El producto del título se realizó mediante el procedimiento del Ejemplo 10, partiendo del compuesto del título de la Preparación 39.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): (mezcla de diastereoisómeros 2*S*,4*S*:2*S*,4*R* (15:1)): δ = 1,79 - 1,89 (m, 1H), 2,47 - 2,52 (m, 1H), 2,68 - 2,77 (m, 3H), 3,06 (t, 1H), 3,36 (t, 1H), 3,39 (s, 3H), 4,37 y 4,47 (t, 1H), 6,81 (d, 3H), 7,22 (t, 1H).

EMBR (APCI): m/z [MH]<sup>+</sup> 236.

Microanálisis: Encontrado C, 56,77; H, 6,62; N, 5,06%. C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>.HCl requiere C, 57,46; H, 6,68; N, 5,15%.

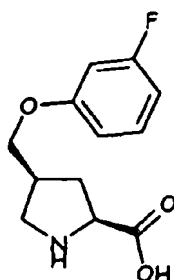
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -6.90° (c = 3.1, MeOH).

## Ejemplo 14A

Sal monoclórhidrato del ácido (2*S*,4*S*)-4-(3-Metoxi-bencil)-pirrolidina-2-carboxílico también se pueden preparar mediante el procedimiento de J. Ezquerro, C. Pedregal, B. Yrurtagoyena y A. Rubio in J. Org. Chem. 1995, 60, 2925 - 2930.

## Ejemplo 15

Ácido (2*S*,4*S*)-4-(3-fluoro-fenoximetil)-pirrolidina-2-carboxílico



Éster di-terc-butilico del ácido 4-(3-fluoro-fenoximetil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (Preparación 44, 475 mg, 1,2 mmol) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno anhidro en dioxano (4M, 15 ml) y se agitó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida y el semisólido resultante se trituró con acetato de etilo proporcionando un sólido de color blanco que se recrystalizó en acetato de etilo/alcohol isopropílico proporcionando el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros (-5:1 2*S*,4*S*:2*S*,4*R*) en forma de un sólido de color blanco de sal clorhidrato (90 mg, 35%).

## ES 2 343 624 T3

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 2,04 - 2,09 (m, 0,8H); 2,33 - 2,47 (m, 0,4H); 2,65 - 2,75 (m, 0,8H); 2,88 - 3,00 (m, 1H); 3,33 - 3,40 (m, 1H); 3,52 - 3,60 (m, 0,8H); 3,60 - 3,68 (0,2H); 3,96 - 4,04 (m, 1H); 4,04 - 4,12 (m, 1H); 4,42 - 4,51 (m, 0,8H); 4,40 - 4,56 (m, 0,2H); 6,65 - 6,80 (m, 3H), 7,21 - 7,30 (m, 1H)

5 EMBR (electropulverización): [M+1] 240; [M+23] 262; [M-1] 238.

Los siguientes compuestos se pueden preparar mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 15:

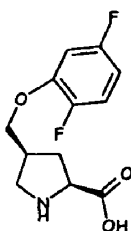
### 10 Ejemplo 16

*Ácido (2S,4S)-4-(2,5-Difluoro-fenoximetil)-pirrolidina-2-carboxílico*

15

20

25



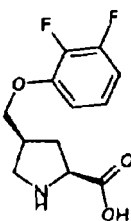
### 30 Ejemplo 17

*Ácido (2S,4S)-4-(2,3-Difluoro-fenoximetil)-pirrolidina-2-carboxílico*

35

40

45



y

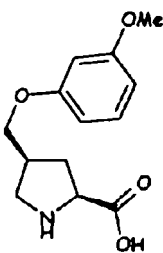
### 50 Ejemplo 18

*Ácido (2S,4S)-4-(3-Metoxi-fenoximetil)-pirrolidina-2-carboxílico*

55

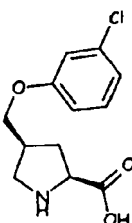
60

65



## Ejemplo 19

Ácido (2*S*,4*S*)-4-(3-cloro-fenoximetil)-pirrolidina-2-carboxílico



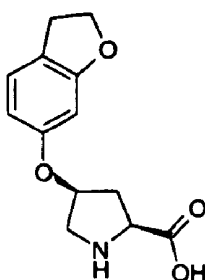
Éster di-terc-butílico del ácido (2*S*,4*S*)-4-(3-cloro-fenoximetil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (Preparación 46,67 mg, 0,16 mmol) se disolvió en a solución de cloruro de hidrógeno anhidro en dioxano (4M, 5 ml) y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el resto se trituroó con acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blancote sal clorhidrato (13 mg, 27%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 2,07 - 2,18 (m, 1H); 2,63 - 2,74 (m, 1H); 2,88 - 3,00 (m, 1H); 3,32 - 3,40 (m, 1H); 3,52 - 3,61 (m, 1H); 3,96 - 4,04 (m, 1H); 4,04 - 4,10 (m, 1H); 4,42 - 4,51 (t, 1H); 6,82 - 6,89 (d, 1H); 6,80 - 7,00 (m, 2H); 7,20 - 7,28 (t, 1H).

EMBR (electropulverización): [M+1] 256; [M+23] 278; [M-1] 254.

## Ejemplo 20

Ácido (2*S*,4*S*)-4-(2,3-Dihidro-benzofuran-6-iloil)-pirrolidina-2-carboxílico



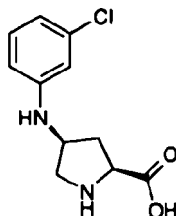
El compuesto del título se realizó mediante el procedimiento del Ejemplo 3 con un 100% de rendimiento en forma de un sólido de color amarillo pálido.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 2,35 - 2,56 (m, 2H); 2,86 - 3,04 (m, 2H); 3,35 - 3,65 (m, 2H); 4,10 - 4,26 (m, 3H); 4,97 - 5,05 (m, 1H); 6,20 - 6,36 (m, 2H); 7,02 (d, 1H).

EMBR (electropulverización): [MH<sup>+</sup>] 250.

Microanálisis: Encontrado: C 54,16; H, 5,78; N, 4,72%. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>.HCl. 0,15H<sub>2</sub>O requiere C, 54,14; H, 5,70; N, 4,86.

## Ejemplo 21

*Ácido (2S,4S)-4-(3-Cloro-fenilamino)-pirrolidina-2-carboxílico*

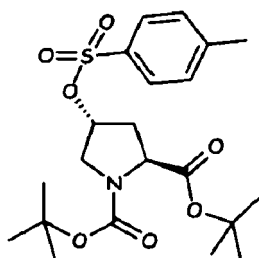
Éster 1-terc-butílico del ácido 4-(3-Cloro-fenilamino)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (Preparación 41, 155 mg, 0,456 mmol) se agitó en 4 M HCl en dioxano (4 ml) a 0°C durante 2 horas. Éter (4 ml) se añadió y el sólido de color blanco higroscópico resultante se retiró por filtración y se secó a vacío a 40°C proporcionando el compuesto del título (90 mg, 60,3%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 2.20 - 2.29 (m, 1H); 2.95 - 3.05 (m, 1H); 3.28 - 3.39 (m, 2H); 4.22 - 4.31 (m, 1H); 4.45 - 4.55 (m, 1H); 4.90 (s, 5H); 6.62 (d, 1H); 6.70 - 6.75 (m, 2H); 7.13 (t, 1H).

EMBR (electropulverización): [M-1] 239.

Microanálisis: Encontrado: C,40,37; H,5,07; N,8,46%, C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl, 0,75 H<sub>2</sub>O requiere C, 40,39; H, 5,08; N, 8,56.

## Preparación 1

*Éster di-terc-butílico del ácido (2S, 4R)-4-(Tolueno-4-sulfonilo)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico*

A una solución de éster di-terc-butílico del ácido (2S, 4R)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (CAS Reg. No. 170850-75-6) (1 g, 3,48 mmol) en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió piridina (3,9 ml) y cloruro de *p*-tolueno sulfonilo (0,7 g, 3,67 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 72 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el resto se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con solución saturada de ácido cítrico (50 ml) después agua (50 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó a presión reducida. El resto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:heptano (3:10) proporcionando el compuesto del título (1,5 g, 98%) en forma de una goma incolora.

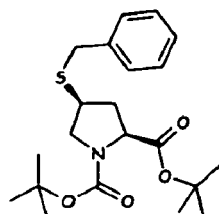
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,39 - 1,49 (18H, m), 2,01 - 2,16 (1H, m), 2,33 - 2,6 (4H, m), 3,50 - 3,64 (2H, m), 4,20 - 4,29 (1H, m), 4,96 - 5,06 (1H, m); 7,31 - 7,40 (2H, m), 7,65 - 7,80 (2H, m).

EMBR (Electropulverización): m/z [MH<sup>+</sup>] 464, [MH<sup>-</sup>] 440.

## ES 2 343 624 T3

### Preparación 2

#### Éster Di-terc-butílico del ácido (2S, 4S)-4-Bencilsulfinil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico



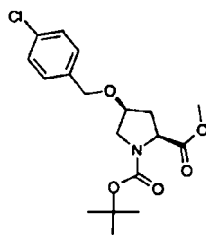
A una solución de la Preparación 1 (200 mg, 4,53 mmol) en etanol (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió bencil mercaptano (0,107 ml, 8,86 mmol) y terc-butoxido de potasio (101 mg, 8,86 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el resto se disolvió en EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó a presión reducida. El resto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con heptano:acetato de etilo (9:1) proporcionando el compuesto del título (130 mg, 73%) en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,38 - 1,50 (18H, m), 1,80 - 1,90 (1H, m), 2,44 - 2,55 (1H, m), 3,00 - 3,29 (2H, m), 3,70 - 3,78 (2H, s), 3,84 - 3,95 (1H, m), 4,04 - 4,16 (1H, m), 7,27 - 7,34 (5H, m).

EMBR (Electropulverización): m/z [MNa<sup>+</sup>] 416.

### Preparación 3

#### 1-terc-butil éster 2 metil éster del ácido (2S,4S)-4-(4-Cloro-benciloxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico



1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido (2S, 4S)-4-Hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (CAS Reg. No. 227935-38-8) (300 mg, 1,0 mmol) y 60% de dispersión en aceite mineral de hidruro de sodio (61 mg, 1,1 mmol) se disolvieron en dimetilformamida anhidra (9 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 10 mins de agitación 4-clorobencilbromuro (265 mg, 1,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se añadió gota a gota la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida y el resto se disolvió en acetato de etilo (25 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó a presión reducida. El resto se purificó usando cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de disolvente 4:1 heptano:acetato de etilo, produciendo el compuesto del título (170 mg, 40% de rendimiento) en forma de un aceite.

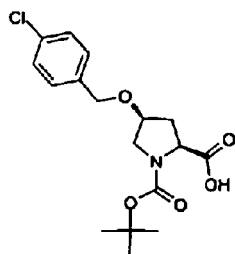
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,4 - 1,5 (m, 9H), 2,0 - 2,45 (m, 2H), 3,5 - 3,8 (m, 5H), 4,05 - 4,2 (s, 1H), 4,25 - 4,4 (m, 1H), 4,4 - 4,55 (m, 2H), 7,3 (m, 4H).

LCMS (Electropulverización): m/z [MNa<sup>+</sup>] 392.

## ES 2 343 624 T3

### Preparación 4

Ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[(4-clorobencil)oxi]-pirrolidina-2-carboxílico



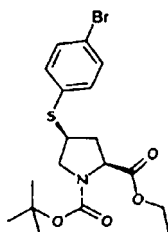
El compuesto del título de la Preparación 3 (157 mg, 0,42 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). LiOH·H<sub>2</sub>O (54 mg, 1,3 mmol) se disolvió en agua (5 ml). Las dos soluciones se mezclaron, se dejaron en agitación a temperatura ambiente durante dos días después se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. El resto remanente se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y se lavó con ácido cítrico saturado (25 ml). La fracción orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El resto se purificó usando cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de disolvente de 20:1 diclorometano:metanol, produciendo el compuesto del título (106 mg, 71% de rendimiento) en forma de un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,4 (m, 9H), 2,9 - 3,0(m, 1H), 3,4 - 3,6 (m, 2H), 4,2 - 4,7 (m, 5H), 7,2 - 7,35(m, 4H).

LCMS (Electropulverización): m/z [M<sup>-</sup>] 354.

### Preparación 5

1-*tert*-butil éster 2-etil éster del ácido (2S, 4S)-4-(4-Bromo-fenilsulfanil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

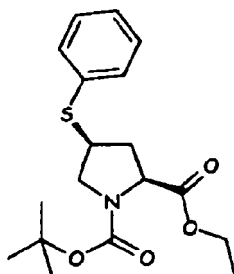


Etóxido de sodio (112 mg, 1,65 mmol) se añadió lentamente a una solución agitada de 4-bromotiofenol (302 mg, 1,65 mmol) en EtOH (6 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Una solución de 1-*tert*-butil éster 2-metil éster del ácido (2S, 4R)-4-(tolueno-4-sulfoniloxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (CAS Reg. No. 88043-21-4) (300 mg, 0,75 mmol) en 1 ml de EtOH se añadió después de 30 minutos y la solución se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió en 0,5 M NaOH (50 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron a vacío. La cromatografía ultrarrápida en columna produjo el producto en forma de un sólido de color rosa (120 mg, 40%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,25 (3H, t), 1,40 (9H, s), 2,00 (1H, s), 2,60 (1H, m), 3,35 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,90 (1H, s), 4,18 (2H, c), 4,22 (1H, m), 7,35 (2H, d), 7,40 (2H, d).

EMBR (Electropulverización): m/z [MNa<sup>+</sup>] 454.

## Preparación 6

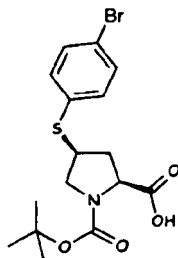
*1-terc-butil éster 2-etil éster del ácido (2S, 4S)-4-(fenilsulfanil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico*

El compuesto del título se realizó mediante el procedimiento de la Preparación 5 con un 40% de rendimiento en forma de un sólido de color rosa.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,23 (3H, t), 1,41 (9H, s), 2,00 (1H, m), 2,61 (1H, m), 3,38 (1H, m), 3,62 (1H, m), 3,90-4,03 (1H, m), 4,15 - 4,35 (3H, m), 7,20 - 7,50 (5H, m).

EMBR (Electropulverización): m/z  $[\text{MNa}^+]$  374.

## Preparación 7

*Éster 1-terc-butílico del ácido (2S, 4S)-4-(4-Bromo-fenilsulfanil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico*

1-terc-butil éster 2-etil éster del ácido (2S, 4S)-4-(4-Bromo-fenilsulfanil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (Preparación 5, 120 mg, 0,30 mmol) se disolvió en MeOH (6 ml) y se añadió 2M hidróxido de sodio (0,83 ml, 1,66 mmol). La solución se agitó durante 14 h, se concentró y se añadió a 0,5M HCl (50 ml). La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) que se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida en columna (eluyendo primero con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y después con 95% de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) proporcionó el ácido en forma de un líquido transparente (130 mg, 48%).

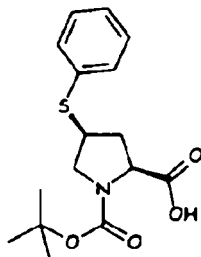
$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,43 (9H, s), 2,4 - 2,8 (2H, m), 3,35 (1H, m), 3,62 (1H, m), 3,8 - 4,0 (1H, m), 4,3 - 4,4 (1H, m), 7,28 (2H, m), 7,41 (2H, m).

EMBR (Electropulverización): m/z  $[\text{M}^-]$  400, 402.

## ES 2 343 624 T3

### Preparación 8

*Éster 1-terc-butílico del ácido (2S, 4S)-4-(Fenilsulfanil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico*



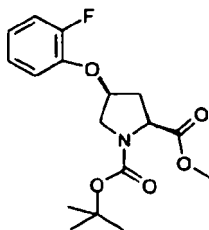
El compuesto del título se realizó mediante el procedimiento de la Preparación 7 a partir del compuesto del título de la Preparación 6 con 83% de rendimiento en forma de un aceite transparente.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,41 (9H, s), 2,10 (0,5H, m), 2,38 (0,5H, m), 2,50 - 2,75 (1H, m), 3,36 (1H, m), 3,62 (1H, m), 3,82 - 4,03 (1H, m), 4,25 - 4,41 (1H, m), 7,20 - 7,45 (5H, m).

EMBR (Electropulverización): m/z [M<sup>-</sup>] 322.

### Preparación 9

*1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido 4-(2-Fluoro-fenoxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico*



1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido (2S, 4R)-4-Hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (CAS Reg. No. 74844-91-0) (300 mg, 1,22 mmol) se disolvió en THF (10 ml), y se añadieron trifenilfosfina (385 mg, 1,47 mmol) y 2-fluorofenol (164,5 mg, 1,47 mmol). La reacción se enfrió en hielo, DIAD (0,23 ml, 1,2 mmol) se añadieron gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla se concentró a vacío, se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y la solución se lavó con 2N NaOH (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El resto se disolvió en un mínimo de dietiléter y se añadió pentano hasta que la solución se mantuvo. Después de sembrar con óxido de trifenilfosfina, la solución se enfrió en hielo y se filtró el precipitado resultante. El filtrado se evaporó y el resto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (50 g) eluyendo inicialmente con pentano:dieléter (2:1 en volumen), después pentano:dieléter (1:1 en volumen) proporcionando el producto del título (388 mg, 58%) en forma de un aceite impuro que contiene diisopropilbicarbamato como una impureza.

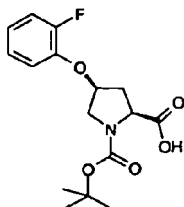
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,45 (d, 9H), 2,35 - 2,57 (m, 2H), 3,65 - 3,79 (m, 5H), 4,43 - 4,57 (m, 1H), 4,88 - 5,02 (m, 1H), 6,81 - 6,98 (m, 2H), 6,98 - 7,10 (m, 2H).

EMBR (Electropulverización): m/z [MNa<sup>+</sup>] 362.

## ES 2 343 624 T3

### Preparación 10

*Éster 1-terc-butílico del ácido (2S, 4S)-4-(2-Fluoro-fenoxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico*



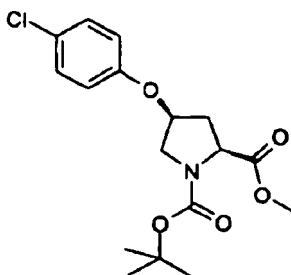
El éster (400 mg, 1,18 mmol) de la Preparación 9 se disolvió en THF (4 ml) y se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (106 mg, 3,53 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. Después de lavar con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), la solución acuosa se ajustó hasta pH 2 con ácido cítrico acuoso saturado y se volvió a extraer con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se volvieron a lavar con salmuera saturada, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (383 mg, 49%) que contenía una pequeña impureza de diisopropilbicarbamato (2%) mediante RMN.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,16 - 1,70 (m, 9H), 2,20 - 2,92 (m, 2H), 3,58 - 3,85 (m, 2H), 4,38 - 4,63 (m, 1H), 4,83 - 5,02 (m, 1H), 6,78 - 7,17 (m, 4H).

EMBR (Electropulverización): m/z [M-1] 324.

### Preparación 11

*1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido (2S, 4S)-4-(4-Cloro-fenoxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico*

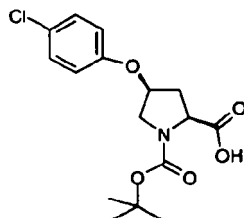


1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido (2S, 4R)-4-Hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (CAS Reg. No. 74844-91-0) (1,10 g, 4,08 mmol) se disolvió en THF (25 ml) y se añadieron 4-clorofenol (0,78 g, 6,12 mmol) y trifetilfosfina (1,6 g, 6,12 mmol). La solución se enfrió en baño de hielo y se añadió gota a gota DIAD (0,96 ml, 4,88 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. Después de la evaporación del disolvente, el resto se disolvió en dietiléter (20 ml) y pentano añadido hasta que la solución solamente se mantuvo. La solución se sembró con óxido de trifetilfosfina y se enfrió sobre hielo. El precipitado resultante se filtró y se evaporó el filtrado. El resto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (100 g), cargando con pentano : dietiléter (2:1 en volumen) y eluyendo con pentano : dietiléter (1 : 1 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,35 g, 69%) que contenía una pequeña impureza de diisopropilbicarbamato (CAS Reg. No. 19740-72-8) mediante RMN.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,43 (d, 9H), 2,36 - 2,57 (m, 2H), 3,61 - 3,81 (m, 5H), 4,39 - 4,59 (m, 1H), 4,80 - 4,90 (m, 1H), 6,64 - 6,78 (m, 2H), 7,18 - 7,30 (m, 2H).

EMBR (Electropulverización): m/z [MNa<sup>+</sup>] 378.

## Preparación 12

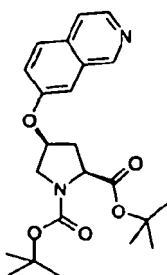
*Éster 1-terc-butílico del ácido (2S, 4S)-4-(4-Cloro-fenoxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico*

El éster de la Preparación 11 se disolvió en THF (30 ml) y se añadió una solución de LiOH·H<sub>2</sub>O (440 mg, 10,56 mmol) en agua (15 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche, y después el disolvente se concentró a vacío. El resto se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) and ácido cítrico acuoso saturado solución (10 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporó. El producto bruto se purificó parcialmente mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (100 g) eluyendo inicialmente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y después CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH (25 : 1 en volumen) proporcionando material que todavía contenía diisopropilbicarbamato mediante RMN. La recrystalización en EtOAc produjo cristales de color blanco que se filtraron y se lavaron con EtOAc : pentano (1 : 1) proporcionando el compuesto del título (517 mg, 55%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,23 - 1,67 (m, 9H), 2,20 - 2,88 (m, 2H), 3,55 - 3,81 (m, 2H), 4,40 - 4,61 (m, 1H), 4,78 - 4,92 (m, 1H), 6,63 - 6,84 (m, 2H), 7,11 - 7,32 (m, 2H).

EMBR (Electropulverización): m/z [M-1] 340.

## Preparación 13

*Éster di-terc-butílico del ácido (2S, 4S)-4-(Isoquinolin-7-iloxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico*

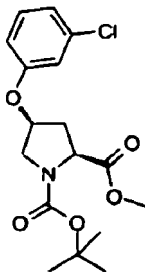
El compuesto del título se sintetizó a partir de éster di-terc-butílico del ácido (2S, 4R)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (CAS Reg. No. 170850-75-6) e isoquinolin-7-ol usando el mismo procedimiento que la preparación 11 y proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite con un 15% de rendimiento.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,41 - 1,53 (m, 18H), 2,43 - 2,63 (m, 2H), 3,68 - 3,97 (m, 2H), 4,30 - 4,52 (m, 1H), 4,99 - 5,06 (m, 1H), 7,08 - 7,16 (m, 1H), 7,41 - 7,77 (m, 3H), 8,42 (d, 1H), 9,10 - 9,18 (m, 1H). LCMS (Electropulverización): m/z [MH<sup>+</sup>] 415.

## ES 2 343 624 T3

### Preparación 14

*1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido (2S, 4S)-4-(3-Cloro-fenoxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico*

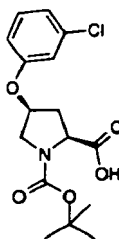


A una solución agitada de 1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido (2S, 4R)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (CAS Reg 74844-91-0) (6,1 kg, 24,87 mol), 3-clorofenol (3,52 kg, 27,39 mol) y trifenilfosfina (7,18 kg, 27,37 mol) en terc-butil metil éter (30,5 l) a 0°C se añadió gota a gota diisopropilazodicarboxilato (5,53 kg, 27,35 mol) en terc-butil metil éter (15 l). La mezcla se agitó durante toda una noche a 20°C. La reacción se filtró y las aguas madre se lavaron con 0,5 M de hidróxido de sodio (ac.) (2 x 12,5 l) y agua (12,2 l). El disolvente terc-butil metil éter se reemplazó con n-heptano (42,7 l) mediante destilación a presión atmosférica y se enfrió para cristalizar el producto bruto, que se recogió mediante filtración (11,1 kg, 125% contaminado con aproximadamente 35% diisopropil dicarboxilato reducido y óxido de trifenilfosfina - corregido de rendimiento = 86%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,46, 1,49 (2 x s, 9H), 2,47 (2H, m), 3,71 (5H, m), 4,42 (1H, m), 4,42, 4,54 (1H, 2 x m), 4,87 (1H, m), 6,68 (1H, m), 6,79 (1H, s), 6,92 (1H, m), 7,18 (1H, m).

EMBR (Electropulverización): m/z 378 (MNa<sup>+</sup>).

### Preparación 15

*Éster 1-terc-butílico del ácido (2S, 4S)-4-(3-Cloro-fenoxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico*



A los productos de la Preparación 14 (11,1 kg, 20,28 mol) en THF (26,6 l) se añadió una solución de LiOH·H<sub>2</sub>O (4,86 kg, 115,4 ml) en agua (55,5 l). La mezcla se agitó durante toda una noche a 25°C. El THF se retiró mediante destilación y la solución acuosa resultante se extrajo con diclorometano (33,3 l y 16,7 l). Las fases de diclorometano combinadas se extrajeron con agua (33 l y 16,7 l). Las fases acuosas combinadas se ajustaron hasta pH 3 - 3,5 con 1M ácido clorhídrico 8ac.) y se extrajo con diclorometano (2 x 22,2 l). Las fases de diclorometano combinadas se reemplazaron con tolueno (33,3 l), que se enfrió para cristalizar el producto, que se recogió mediante filtración (6,1 kg, 98%).

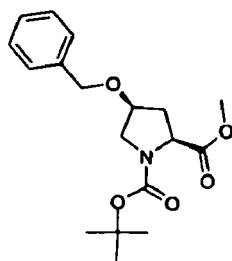
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,42, 1,48 (2 x s, 9H), 2,30 - 2,70 (m, 2H), 3,60 - 3,80 (m, 2H), 4,40 - 4,60 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,16 (m, 1H).

EMBR (Electropulverización): m/z [MNa<sup>+</sup>] 364, 340 [M-1] 340.

## ES 2 343 624 T3

### Preparación 16

*1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido (2S,4S)-4-Benziloxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico*



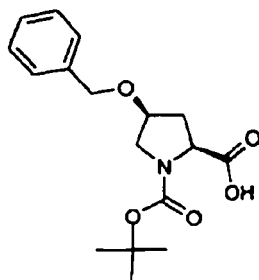
1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido (2S, 4S)-4-Hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (CAS Reg. No. 227935-38-8) (300 mg, 1,2 mmol) y dispersión en aceite mineral de hidruro de sodio al 60% (61 mg, 1,5 mmol) se disolvieron en dimetilformamida anhidra (9 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 10 mins se agitación se añadió gota a gota bencilbromuro (0,153 ml, 1,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el resto se disolvió acetato de etilo (25 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó a presión reducida. El resto se purificó usando cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de disolvente 4:1 heptano:acetato de etilo, produciendo el compuesto del título (167 mg, 42% de rendimiento) en forma de un aceite.

<sup>1</sup>H - RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,2 - 1,6 (m, 12H), 2,2 - 2,45 (m, 1H), 3,4 - 3,8 (m, 4H), 4,05 - 4,2 (m, 1H), 4,3 - 4,5 (m, 2H), 7,15 - 7,4 (m, 5H).

LCMS (Electropulverización): m/z [MNa<sup>+</sup>] 358.

### Preparación 17

*Ácido (2S,4S)-1-(terc-Butoxicarbonil)-4-(benciloxi)-pirrolidina-2-carboxílico*



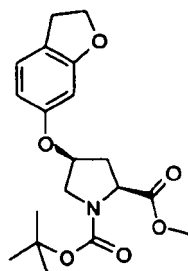
El compuesto del título de la Preparación 16 (167 mg, 0,5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). LiOH·H<sub>2</sub>O (63 mg, 1,5 mmol) se disolvió en agua (5 ml). Las dos soluciones se mezclaron, se dejaron en agitación a temperatura ambiente durante dos días después se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El resto remanente se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y se lavó con ácido cítrico saturado (25 ml). La fracción orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El compuesto bruto (150 mg, 94% de rendimiento) se recogió hasta la siguiente etapa (Ejemplo 9) en forma de un aceite.

LCMS (Electropulverización): m/z [M<sup>-</sup>] 320, [MNa<sup>+</sup>] 344.

## ES 2 343 624 T3

### Preparación 18

*1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido (2S,4S)-4-(2,3-Dihidro-benzofuran-6-iloxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico*



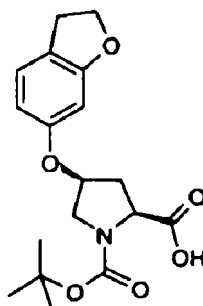
El compuesto del título se preparó a partir de 1-terc-butil-éster 2-metil éster del ácido (2S, 4R)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico ácido y 2,3-dihidro-benzofuran-6-ol mediante el procedimiento de la Preparación 14 en 41,6% de rendimiento en forma de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,43 (d, 9H); 2,36 - 2,50 (m, 2H); 3,03 - 3,17 (m, 2H); 3,59 - 3,80 (m, 5H); 4,15 - 4,41 (m, 3H); 4,78 - 4,83 (m, 1H); 6,21 - 6,32 (m, 2H); 6,98 - 7,02 M, 1H).

EMBR (electropulverización):  $[\text{MNa}^+]$  386.

### Preparación 19

*Éster 1-terc-butílico del ácido (2S,4S)-4-(2,3-Dihidro-benzofuran-6-iloxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico*



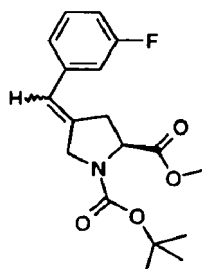
El compuesto del título se preparó a partir de 1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido 4-(2,3-dihidro-benzofuran-6-iloxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico mediante el procedimiento de la Preparación 15 con un 78% de rendimiento en forma de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,38 - 1,58 (m, 9H); 2,21 - 2,83 (m, 2H); 3,02 - 3,18 (m, 2H); 3,59 - 3,82 (m, 2H); 4,38 - 4,60 (m, 3H); 4,80 - 4,90 (m, 1H); 6,22 - 6,42 (m, 2H); 6,97 - 7,10 (m, 1H).

EMBR (electropulverización):  $[\text{M}-1]$  348.

### Preparación 20

*1-tert butil éster 2-metil éster del ácido 4-(3-Fluoro-benciliden)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico*



## ES 2 343 624 T3

A una solución de bromuro de bromuro de *m*-Fluorobencil trifenilfosfonio<sup>2</sup> (8,08 g, 0,018 mmol) en diclorometano anhidro (200 ml), se añadió *t*-butoxido de potasio (1 M en THF, 17,2 ml, 0,017 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C y a esto se añadió gota a gota una solución del 1-terc butil éster 2-metil ester<sup>3</sup> del ácido (2S) 4-oxo-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (3,8 g, 0,016 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (100 ml), la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró mediante evaporación a presión reducida. El resto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente de heptano:acetato de etilo (4:1) proporcionando el compuesto del título (3,48 g, 67%) en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) (mezcla de isómeros geométricos, *cis* and *trans*): δ = 1,44 (s, 10H), 1,50 (s, 8H), 2,79 - 2,94 (m, 2H), 3,20 - 3,37 (m, 2H), 3,66 (d, 3H), 3,72 (d, 3H), 4,20 - 4,38 (m, 4H), 4,42 - 4,48 (m, 1H), 4,52 - 4,60 (m, 1H), 6,42 - 6,51 (m, 2H), 6,89 - 7,10 (m, 6H), 7,30 - 7,40 (m, 2H).

EMBR (APCI): m/z [(M+H) -Boc]<sup>+</sup> 236.

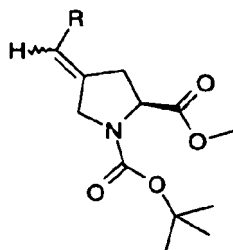
Microanálisis: Encontrado: C, 64,46; H, 6,77; N, 4,07%. C<sub>18</sub>H<sub>22</sub> FNO<sub>4</sub>. requiere C, 64,46; H, 6,61; N, 4,18%.

2. K. Rafizadeh y K. Yates; *J. Org. Chem.* 1984, 49, 9, 1500 - 1506.

3. *Org. Lett.* 2001, 3041 - 3043.

### Preparaciones 21 - 24

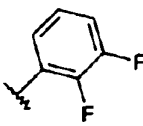
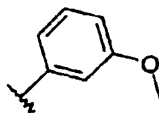
Los compuestos de los siguientes ejemplos tabulados de la fórmula general:



se prepararon mediante un procedimiento análogo al de la Preparación 20 usando la sal de bromuro de fosfonio adecuada y 1-terc butil éster 2-metil ester<sup>3</sup> del ácido (2S) 4-oxo-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

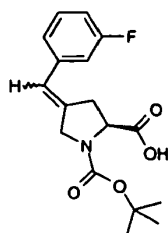
| Prep. no. | R | EMBR (APCI) m/z = [ ] <sup>+</sup> | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------|---|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 21        |   | 354 [MH]                           | <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): (mezcla de isómeros geométricos <i>cis</i> y <i>trans</i> ) δ = 1,45 (d, 9H), 2,78 - 2,88 (m, 1H), 3,20 - 3,32 (m, 1H), 3,70 (d, 3H), 4,15 - 4,31 (m, 2H), 4,50 (dt, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,98 - 7,13 (m, 3H). |

# ES 2 343 624 T3

|    |                                                                                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22 |  | 254 [(M-H)-Boc] | Microanálisis: Encontrado: C,61,25; H,6,16;N,3,89%, C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> , requiere C, 61,18; H, 5,99; N, 3,96%; [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> -5,52° (c = 2,68 en metanol)                                                                                                                                                                                                                             |
| 24 |  | 348 [MH]        | <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): (mezcla de isómeros geométricos, <i>cis</i> y <i>trans</i> ) δ = 1,45 (d, 9H), 2,77-2,91 (m, 1H), 3,23 - 3,30 (m, 1H), 3,70 (dd (3H), 3,78 (s, 3H), 4,19-4,30 (m, 2H), 4,49 (dt, 1H), 6,42 - 6,48 (m, 1H), 6,75 - 6,85 (m, 3H), 7,22 - 7,28 (m, 1H). Microanálisis: Encontrado C, 68.66; H, 7.48; N, 4,12%. C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> requiere C, 68,86; H, 7,60; N, 4,23% |

## Preparación 25

Éster 1-terc-butílico del ácido 4-(3-Fluoro-benciliden)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico



A una solución agitada de 1-tert butil éster 2-metil éster del ácido 4-(3-Fluoro-benciliden)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (3,23 g, 9,63 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml), se añadió 1M de hidróxido de litio monohidrato (1,21 g, 28,9 mmol) en agua (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se retiró tetrahidrofurano mediante evaporación a presión reducida, el resto se diluyó con agua (30 ml) y se acidificó hasta pH 2,0 - 3,0 usando 1 M de ácido clorhídrico. La fase acuosa se extrajo con diel éter (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró mediante evaporación a presión reducida proporcionando el compuesto del título (2,37 g, 77%) en forma de una espuma de color blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) (mezcla de isómeros geométricos, *cis* y *trans*): δ = 1,44 (s, 5H), 1,50 (s, 4H), 2,80 - 2,96 (m, 1H), 3,20 - 3,38 (m, 1H), 4,24 - 4,34 (m, 2H), 4,45 - 4,45 (m, 0,5H), 4,46 - 4,58 (m, 0,5H), 6,43 - 6,54 (m, 1H), 6,90 - 7,05 (m, 3H), 7,30 - 7,40 (m, 1H).

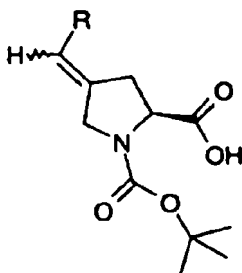
EMBR (APCI): m/z [M -H]<sup>+</sup> 320.

## ES 2 343 624 T3

Microanálisis: Encontrado: C, 63,10; H, 6,53; N, 4,05%,  $C_{17}H_{20}NO_4F$ , requiere C, 63,54; H, 6,27; N, 4,36%.

### Preparaciones 26 - 29

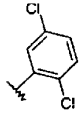
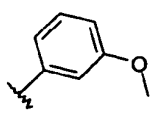
Los compuestos de los siguientes ejemplos tabulados de la fórmula general:



se prepararon mediante un procedimiento análogo al de la Preparación 25 usando el éster de partida apropiado.

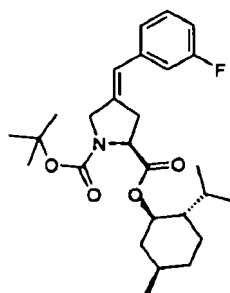
| Prep. no. | R | EMBR (APCI)<br>$m/z = [ ]^+$ | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------|---|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 26        |   | 677 [2M-H]                   | $^1H$ -RMN (400 MHz, $CD_3OD$ ): (mezcla de isómeros geométricos, <i>cis</i> y <i>trans</i> ): $\delta$ = 1,44 (d, 9H), 2,75 - 2,92 (m, 1H), 3,18 - 3,32 (m, 1H), 4,14 - 4,31 (m, 2H), 4,40 - 4,55 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,95 - 7,14 (m, 3H).                                                                 |
| 27        |   | 338 [M-H]                    | $^1H$ -RMN (400 MHz, $CD_3OD$ ) (mezcla de isómeros geométricos, <i>cis</i> y <i>trans</i> ): $\delta$ = 1,42 - 1,56 (m, 9H), 2,78 - 2,92 (m, 1H), 3,20 - 3,36 (m, 1H), 4,05 - 4,52 (m, 2H), 4,40 - 4,56 (m, 1H), 6,54 - 6,60 (s a, 1H), 7,00 - 7,20 (m, 3H),<br>Microanálisis: Encontrado: C, 59,61; H, 5,80; |

## ES 2 343 624 T3

|    |                                                                                    |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                    |            | <p>N, 3,97%.</p> <p><math>C_{17}H_{19}F_2NO_4</math>. Requiere C, 60,17; H, 5,64; N, 4,13%.</p> <p><math>[\alpha]_D^{25} -3.64^\circ</math> (c = 2,58 en metanol)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 28 |   | 370 [M-2H] | <p><math>^1H</math> - RMN (400 MHz, <math>CD_3OD</math>) (mezcla de isómeros geométricos, <i>cis</i> y <i>trans</i>): <math>\delta</math> = 1,48 (2 x s, 5H), 1,52 (2 x s, 4H), 2,75 - 2,80 (m, 0,5H), 2,85 - 2,95 (m, 0,5H), 3,20 - 3,33 (m, 1H), 4,10 - 4,20 (m, 0,5H), 4,24 - 4,34 (m, 1,5H), 4,40 - 4,54 (m, 1H), 6,55 - 6,65 (brs, 1H), 7,24 - 7,28 (m, 1,5H), 7,38 (d, 0,5H), 7,40 (d, 1H), Microanálisis: Encontrado: C, 54,69; H, 5,29; N, 3,64%, <math>C_{17}H_{19}Cl_2NO_4</math>, Requiere C, 54,85; H, 5,14; N, 3,76%,</p> |
| 29 |  | 332 [M-H]  | <p><math>^1H</math>-RMN (400 MHz, <math>CD_3OD</math>): (mezcla de isómeros geométricos, <i>cis</i> y <i>trans</i>): <math>\delta</math> = 1.44 (d, 9H), 2.79 - 2.95 (m, 1H), 3.19 - 3.30 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.23 - 4.39 (m, 2H), 4.40 - 4.49 (m, 1H), 6.43 - 6.45 (m, 1H), 6.73 - 6.84 (m, 3H), 7.22 - 7.29 (m, 1H).</p>                                                                                                                                                                                                          |

### Preparación 30

*1-terc-butil éster del ácido 2-(2-isopropil-5-metil-ciclohexil) éster del ácido 4-(3-Fluoro-benciliden)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico*



A una solución del éster 1-terc-butilico del ácido 4-(3-Fluoro-benciliden)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (2,68 g, 8,35 mmol), se añadió 1 R, 2S,5R(-) mentol (1,31 g, 8,35 mmol) seguido de dimetilaminopiridina (1,02 g, 8,35 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió dicitlohexilcarbodiimida (1,89 g, 9,19 mmol) en diclorometano (10 ml) se de una vez. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente se agitó durante 18 h. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con 1 N de ácido clorhídrico (30 ml), carbonato de ácido de sodio sat. (30 ml) y agua (30 ml). Los compuestos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró mediante evaporación a presión reducida. La purificación mediante cromatografía maestra ultrarrápida en columna eluyendo con heptano:acetato de etilo (12:1) produciendo el compuesto del título (1,20 g, 31%) en forma de un aceite incoloro.

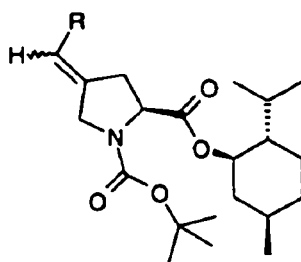
## ES 2 343 624 T3

<sup>1</sup>H, RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0.55 (t, 2H), 0.69 (t, 2H), 0.80, 0.93 (m, 8H), 0.95, 1.05 (m, 1H), 1.20, 1.35 (m, 2H), 1.44 (d, 9H), 1.60, 2.00 (m, 3H), 2.73, 2.90 (m, 1H), 4.03, 4.68 (m, 4H), 6.43, 6.52 (m, 1H), 6.93, 7.11 (m, 3H), 7.33, 7.40 (m, 1H).

EMBR (APCI): m/z [MH]<sup>+</sup>460.

### Preparaciones 31 - 34

Los compuestos de los siguientes ejemplos tabulados de la fórmula general:

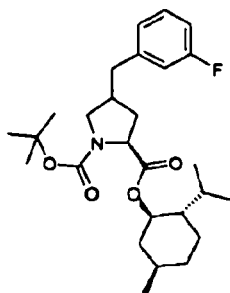


se prepararon mediante un procedimiento análogo al de la Preparación 30 usando el ácido de partida apropiado.

| Prep. no. | R | EMBR (APCI)<br>m/z = [ ] <sup>+</sup> | Datos de análisis                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------|---|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 31        |   | 378 [MH-Boc]                          | Microanálisis: Encontrado C, 67,31; H, 7,88; N, 2,89%. C <sub>27</sub> H <sub>37</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> requiere C, 67,90; H, 7,81; N, 2,93%.                                                                            |
| 32        |   | 478 [MH]                              | Microanálisis: Encontrado: C, 68,64; H, 8,29; N, 2,7%. C <sub>27</sub> H <sub>37</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> , 0,13 heptano requiere C, 68,33; H, 8,03; N, 2,85%; [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> -35,57° (c = 3,2 en metanol) |
| 33        |   | 510 [MH]                              | Microanálisis: Encontrado C, 63,75; H, 7,39; N, 2,73%. C <sub>27</sub> H <sub>37</sub> O <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> requiere C, 63,53; H, 7,31; N, 2,74%.                                                                            |
| 34        |   | 372 [MH]                              | Microanálisis: Encontrado C, 70,60; H, 8,72; N, 2,99%. C <sub>28</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>5</sub> requiere C, 71,31; H, 8,76; N, 2,97%, [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> -47,24° (c = 1,66, MeOH)                                   |

## Preparación 35

1-terc-butil éster 2-(2-isopropil-5-metil-ciclohexil) éster del ácido 4-(3-Fluoro-bencil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico



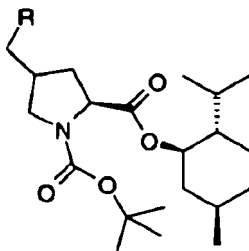
1-terc-butil éster 2-(2-isopropil-5-metil-ciclohexil) éster del ácido 4-(3-Fluoro-bencil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (1,20 g, 2,61 mmol) se disolvió en acetato de etilo:tolueno (1:1, 12 ml). La solución se sometió a hidrogenación sobre óxido de platino (120 mg, 10% en peso) a 25°C y 15 psi 103,15 (kPa) durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de arbocel y el filtrado se redujo a presión. El resto se purificó mediante cromatografía maestra ultrarrápida eluyendo con heptano:acetato de etilo (15:1) produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,11 g, 91%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0,72 - 1,37 (m, 13 H), 1,44 (d, 9H), 1,43 - 1,75 (m, 4H), 1,87 - 2,01 (m, 2H), 2,31 - 2,58 (m, 2H), 2,83 (d, 2H), 3,07 (t, 1H), 3,50 - 3,65 (m, 1H), 4,13 - 4,30 (dt, 1H), 4,71 (td, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,30 (c, 1H).

EMBR (APCI): m/z [MH-BOC]<sup>+</sup>362.

## Preparaciones 36 - 39

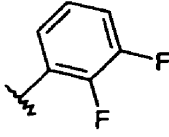
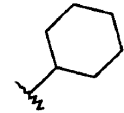
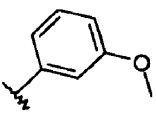
Los compuestos de los siguientes ejemplos tabulados de la fórmula general:



se prepararon mediante un procedimiento análogo al de la Preparación 35 usando el alquénico mentol éster de partida apropiado.

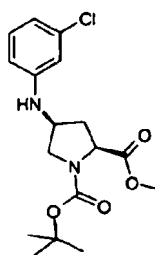
| Prep. no. | R | EMBR (APCI)<br>m/z = [ ] <sup>+</sup> | Datos de análisis (8mezcla de diastereómeros <i>cis</i> (principal) y <i>trans</i> ):                                                                       |
|-----------|---|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 36        |   | 380 [MH]                              | Microanálisis: Encontrado C, 67,22; H, 8,24; N, 2,95%, C <sub>27</sub> H <sub>39</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> requiere C, 67,62; H, 8,20; N, 2,92%. |

## ES 2 343 624 T3

|                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                   |               |                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 37                                                                                                                                                                                                               |  | 480 [MH]      | Microanálisis: Encontrado: C, 67,74; H, 8,30; N, 2,90%, C <sub>27</sub> H <sub>39</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> , requiere C, 67,62; H, 8,20; N, 2,92%; [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> -71,92° (c = 3,26 en metanol) |
| 38 <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                  |  | 350 [MH- Boc] |                                                                                                                                                                                                                             |
| 39                                                                                                                                                                                                               |  | 374 [MH]      | Microanálisis: Encontrado C, 71,02; H, 9,27; N, 2,97%. C <sub>28</sub> H <sub>43</sub> NO <sub>5</sub> requiere C, 71,00; H, 9,15; N, 2,96%. [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> -2,76° (c = 5,3 en metanol)                     |
| <p>Nota a pie de página</p> <p>1. Hidrogenación del compuesto del título de la Preparación 33 se llevó a cabo usando rodio sobre alúmina (5 %) (44 mg, 10 % en peso) a 50 °C, 70 psi (482 kPa) durante 24 h.</p> |                                                                                   |               |                                                                                                                                                                                                                             |

### Preparación 40

*1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido (2S,4S)-4-(3-Cloro-fenilamino)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico*



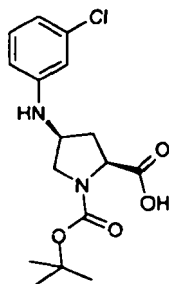
1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido 4-Oxo-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (364,5 mg, 1,5 mmol) y 3-cloroanilina (191 mg, 1,5 mmol) se disolvieron en DCM (10 ml). A esta solución se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (413 mg, 1,95 mmol) y ácido acético (0,085 ml, 1,5 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla se lavó con 2N NaOH (5 ml), salmuera saturada (5 ml), se secó MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El resto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con DCM proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (215 mg, 40%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,42 (d, 9H); 2,04 - 2,17 (m, 1H); 2,39 - 2,55 (m, 1H); 3,48 - 3,61 (m, 1H); 3,63 - 3,79 (m, 4H); 4,02 - 4,15 (m, 1H); 4,25 - 4,41 (m, 1H); 6,42 - 6,51 (m, 1H); 6,55 - 6,61 (m, 1H); 6,65 - 6,75 (m, 1H); 7,01 - 7,11 (m, 1H).

EMBR (electropulverización): [MNa<sup>+</sup>] 377.

## Preparación 41

Éster 1-terc-butílico del ácido (2*S*,4*S*)-4-(3-cloro-fenilamino)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico



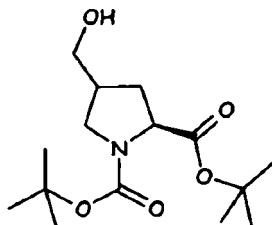
A una solución del 1-terc-butyl éster 2-metil éster del ácido (2*S*,4*S*)-4-(3-cloro-fenilamino)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (200 mg, 0,58 mmol) en THF (2 ml) se añadió a solución de LiOH·H<sub>2</sub>O (73 mg 1,74 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. El disolvente se concentró a vacío y la solución acuosa residual con DCM (2 ml). La fase acuosa después se ajustó hasta pH 5 con ácido cítrico acuoso saturado y se volvió a extraer con DCM (2 x 10 ml). Estos extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (168 mg, 88%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,18 - 1,69 (m, 9H); 2,11 - 2,45 (m, 1H); 2,53 - 2,61 (m, 1H); 3,44 - 3,62 (m, 2H); 4,04 - 4,11 (m, 1H); 4,48 - 4,53 (m, 1H); 6,38 - 6,61 (m, 2H); 6,65 - 6,74 (m, 1H); 7,04 - 7,15 (m, 1H).

EMBR (electropulverización): [M-1] 339.

## Preparación 42

Éster di-terc butílico del ácido 4-hidroximetil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico



A una solución de 2-metil-2-butenol (2M en tetrahydrofurano, 30 ml, 60 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (40 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se añadió complejo borano-tetrahydrofurano (1M en tetrahydrofurano, 30 ml, 30 mmol) gota a gota durante 10 minutos y se dejó agitar durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta -20°C y se añadió una solución de éster di-terc butílico del ácido 4-metilen-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (2,84 g, 10 mmol) (CAS reg 163 190-46-3) en tetrahydrofurano (20 ml) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (40 ml) con precaución mediante hidróxido de sodio (0,5 M, 20 ml) después peróxido de hidrógeno (27,5% p/p en agua, 10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El resto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 40% acetato de etilo/heptano proporcionando el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros (~ 5:1 2*S*,4*S*:2*S*,4*R*) en forma de un aceite incoloro (1,25 g, 41%).

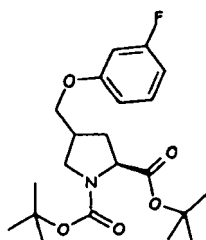
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,39 - 1,49 (m, 18H); 1,63 - 1,75 (m, 0,8H); 1,96 - 2,07 (m, 0,4H); 2,32 - 2,47 (m, 1,8H); 3,11 - 3,20 (m, 1H); 3,46 - 3,53 (m, 2H); 3,53 - 3,60 (m, 0,2H); 3,60 - 3,68 (m, 0,8H); 4,09 - 4,2 (m, 1H).

EMBR (electropulverización): [M+23] 324; [M-1] 300.

## ES 2 343 624 T3

### Preparación 43

#### *Éster di-terc butílico del ácido 4-(3-fluoro-fenoximetil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico*



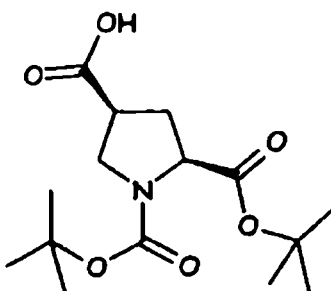
A una solución del éster di-terc-butílico del ácido 4-hidroximetil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (Preparación 42, 500 mg, 1,66 mmol), trifenilfosfina (653 mg, 2,49 mmol) y 3-fluorofenol (0,23 ml, 2,49 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se añadió diisopropilazodicarboxilato (0,49 ml, 2,49 mmol) gota a gota durante 5 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el resto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10 - 15% de acetato de etilo/heptano proporcionando el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros (~ 5:1 2*S*,4*S*:2*S*,4*R*) en forma de un aceite incoloro (370 mg, 51%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,39 - 1,49 (m, 18H); 1,81 - 1,95 (m, 0,8H); 2,09 - 2,20 (m, 0,4H); 2,44 - 2,59 (m, 0,8H); 2,65 - 2,80 (m, 1H); 3,22 - 3,33 (m, 1H); 3,65 - 3,75 (m, 1H); 3,91 - 4,00 (m, 1,8H); 4,00 - 4,07 (m, 0,2H); 4,14 - 4,26 (m, 1H); 6,60 - 6,74 (m, 3H); 7,20 - 7,28 (m, 1H).

EMBR (electropulverización): [M+23] 418.

### Preparación 44

#### *Éster 1,2-di-terc butílico del ácido (2*S*,4*S*)-Pirrolidina-1,2,4-tricarboxílico*



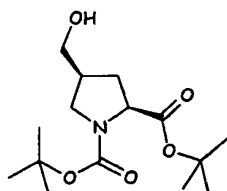
A una mezcla de éster di-terc butílico del ácido 4-fenil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (CAS Reg. No. 344 286-69-7)5 (0,78 g, 2,24 mmol) y peryodato de sodio (5,77 g, 27 mmol) agitación a 0°C en una atmósfera de nitrógeno en acetato de etilo (5,5 ml), acetonitrilo (5,5 ml) y agua (8,5 ml) se añadió tricloruro de rutenio (10 mg, 0,05 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Dietil éter (20 ml) se añadió y se agitó durante 1 hr adicional. Se añadió 1 M ácido clorhídrico (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El resto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 50:50:1 acetato de etilo:heptano: ácido acético glacial proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora (501 mg, 78%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,40 - 1,49 (m, 18H); 2,26 - 2,40 (m, 1H); 2,42 - 2,56 (m, 1H); 3,02 - 3,12 (m, 1H); 3,65 - 3,80 (m, 1,4H) y 3,80 - 3,88 (m, 0,6H) [rotámeros]; 4,09 - 4,20 (m, 0,7H) & 4,20 - 4,26 (m, 0,3H) [rotámeros].

EMBR (electropulverización): [M-1] 314.

5 *J. Org. Chem.*, 2001, 3593-3596.

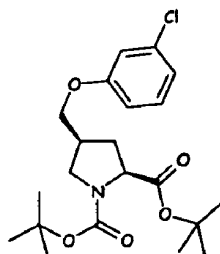
## Preparación 45

*Éster di-terc butílico del ácido (2S,4S)-4-hidroximetil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico*

A una solución de éster 1,2-di-terc butílico del ácido pirrolidina-1,2,4-tricarboxílico (Preparación 44, 501 mg, 1,59 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se añadió complejo borano-tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano, 3,16 ml, 3,18 mmol) gota a gota y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el resto se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con 1M ácido clorhídrico (10 ml), carbonato ácido de sodio saturado (10 ml) y después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora (diastereómero individual 132 mg, 27%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,40 - 1,47 (m, 18H); 1,59 - 1,80 (m, 1H); 1,80 - 2,00 (m, 1H); 2,31 - 2,46 (m, 2H); 3,14 - 3,21 (m, 1H); 3,54 - 3,65 (m, 2H); 3,65 - 3,74 (m, 1H); 4,10 - 4,20 (m, 1H).

## Preparación 46

*Éster di-terc butílico del ácido (2S,4S)-4-(3-cloro-fenoximetil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico*

A una solución de éster di-terc butílico del ácido 4-hidroximetil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (Preparación 45, 132 mg, 0,44 mmol), trifenilfosfina (172 mg, 0,66 mmol) y 3-clorofenol (0,069 ml, 0,66 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se añadió diisopropilazodicarboxilato (0,129 ml; 0,66 mmol) gota a gota y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el resto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10% de acetato de etilo/heptano proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora (66 mg, 37%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,40 - 1,56 (m, 18H); 1,80 - 1,91 (m, H); 2,40 - 2,54 (m, 1H); 2,61 - 2,70 (m, 1H); 3,24 - 3,33 (m, 1H); 3,67 - 3,74 (m, 0,3H) & 3,74 - 3,81 (m, 0,7H) [rotámeros]; 3,84 - 3,96 (m, 2H); 4,12 - 4,20 (m, 0,7H) & 4,20 - 4,26 (m, 0,3H) [rotámeros]; 6,67 - 6,75 (m, 1H); 6,82 - 6,86 (m, 1H); 6,86 - 6,93 (m, 1H); 7,10 - 7,19 (m, 1H).

EMBR (electropulverización): [M+23] 434.

## ES 2 343 624 T3

### Ejemplos de composición farmacéutica

En los siguientes Ejemplos, el término “compuesto activo” o “ingrediente activo” se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la presente invención.

#### (i) Composiciones de comprimidos

Las siguientes composiciones A y B se pueden preparar mediante granulación en húmedo de ingredientes (a) a (c) y (a) a (d) con una solución de povidona, seguido de la adición del estearato de magnesio y compresión.

##### Composición A

|                              | mg/comprimido | mg/comprimido |
|------------------------------|---------------|---------------|
| (a) Ingrediente activo       | 250           | 250           |
| (b) Lactosa B.P.             | 210           | 26            |
| (c) Almidón glicolato sódico | 20            | 12            |
| (d) Povidona B.P.            | 15            | 9             |
| (e) Estearato de magnesio    | 5             | 3             |
|                              | <hr/> 500     | <hr/> 300     |

##### Composición B

|                              | mg/comprimido | mg/comprimido |
|------------------------------|---------------|---------------|
| (a) Ingrediente activo       | 250           | 250           |
| (b) Lactosa                  | 150           |               |
| (c) Avicel PH 101            | 60            | 26            |
| (d) Almidón glicolato sódico | 20            | 12            |
| (e) Povidona B.P.            | 15            | 9             |
| (f) Estearato de magnesio    | 5             | 3             |
|                              | <hr/> 500     | <hr/> 300     |

##### Composición C

|                       | mg/comprimido |
|-----------------------|---------------|
| Ingrediente activo    | 100           |
| Lactosa               | 200           |
| Almidón               | 50            |
| Povidona              | 5             |
| Estearato de magnesio | <hr/> 4       |
|                       | 359           |

## ES 2 343 624 T3

Las siguientes composiciones D y E se pueden preparar mediante compresión directa de los ingredientes mezclados. La lactosa usada en la formulación E es del tipo de compresión directa.

### 5 Composición D

|    |                              | mg/comprimido |
|----|------------------------------|---------------|
| 10 | Ingrediente activo           | 250           |
|    | Estearato de magnesio        | 4             |
|    | Almidón NF15 pregelatinizado | <u>146</u>    |
| 15 |                              | 400           |

### Composición E

|    |                       | mg/comprimido |
|----|-----------------------|---------------|
| 20 |                       |               |
|    | Ingrediente activo    | 250           |
| 25 | Estearato de magnesio | 5             |
|    | Lactosa               | 145           |
|    | Avicel                | <u>100</u>    |
| 30 |                       | 500           |

### Composición F

35 *Composición de liberación controlada*

|    |                                | mg/comprimido |
|----|--------------------------------|---------------|
| 40 |                                |               |
|    | (a) Ingrediente activo         | 500           |
|    | (b) Hidroxipropilmetilcelulosa | 112           |
| 45 | (Metocel K4M Premium)          |               |
|    | (c) Lactosa B.P.               | 53            |
|    | (d) Povidona B.P.C.            | 28            |
| 50 | (e) Estearato de magnesio      | <u>7</u>      |
|    |                                | 700           |

55 La composición se puede preparar mediante granulación en húmedo de los ingredientes (a) a (c) con una solución de Povidona, seguido de la adición del estearato de magnesio y compresión.

### Composición G

60 *Comprimido con recubrimiento entérico*

Los comprimidos recubiertos entéricos de la Composición C se pueden preparar mediante recubrimiento de los comprimidos con 25 mg/comprimido de un polímero entérico tal como celulosa acetato ftalato, polivinilacetato ftalato, hidroxipropilmetil-celulosa ftalato, o polímeros aniónicos de ácido metacrílico y éster metílico del ácido metacrílico (Eudragit L). Excepto para Eudragit L, estos polímeros también deben incluir 10% (en peso de la cantidad de polímero usado) de un plastificante para prevenir el agrietamiento de la membrana durante la aplicación o en el almacenamiento. Los plastificantes adecuados incluyen dietil ftalato, tributil citrato y triacetina.

## ES 2 343 624 T3

### Composición H

#### *Comprimido de liberación controlada con recubrimiento entérico*

- 5 Los comprimidos con recubrimiento entérico de la Composición F se pueden preparar mediante recubrimiento de los comprimidos con 50 mg/comprimido de un polímero entérico tal como celulosa acetato ftalato, polivinilacetato ftalato, hidroxipropilmetil - celulosa ftalato, o polímeros aniónicos de ácido metacrílico y éster metílico del ácido metacrílico (Eudragit L). Excepto para Eudragit L, estos polímeros también deben incluir 10% (en peso de la cantidad de polímero usado) de un plastificante para prevenir el agrietamiento de la membrana durante la aplicación o en el almacenamiento. Los plastificantes adecuados incluyen dietil ftalato, tributil citrato y triacetina.

#### (ii) *Composiciones en cápsula*

### Composición A

- 15 Las cápsulas se pueden preparar mediante mezclas de los ingredientes de la Composición D anterior y llenando las cápsulas de gelatina duras de dos partes con la mezcla resultante. La composición B (abajo) se puede preparar de una manera similar.

### 20 Composición B

|                              | mg/cápsula |
|------------------------------|------------|
| 25 (a) Ingrediente activo    | 250        |
| (b) Lactosa B.P.             | 143        |
| (c) Almidón glicolato sódico | 25         |
| 30 (d) Estearato de magnesio | <u>2</u>   |
|                              | 420        |

### 35 Composición C

|                           | mg/cápsula |
|---------------------------|------------|
| 40 (a) Ingrediente activo | 250        |
| (b) Macrogol 4000 BP      | <u>350</u> |
|                           | 600        |

- 45 Las cápsulas se pueden preparar mediante fusión de Macrogol 4000 BP, dispersión del ingrediente activo en la fusión y llenando las cápsulas de gelatina duras de dos partes con esto.

### 50 Composición D

|                        | mg/cápsula |
|------------------------|------------|
| 55 Ingrediente activo  | 250        |
| Lecitina               | 100        |
| 60 Aceite de cacahuete | <u>100</u> |
|                        | 450        |

- 65 Las cápsulas se pueden preparar mediante dispersión del ingrediente activo en la lecitina y aceite de cacahuete y llenando las cápsulas de gelatina blandas, elásticas con la dispersión.

## ES 2 343 624 T3

### Composición E

#### *Cápsula de liberación controlada*

|    |                              |            |
|----|------------------------------|------------|
| 5  |                              | mg/cápsula |
|    | (a) Ingrediente activo       | 250        |
| 10 | (b) Celulosa microcristalina | 125        |
|    | (c) Lactosa BP               | 125        |
|    | (d) Etil Celulosa            | <u>13</u>  |
| 15 |                              | 513        |

La formulación de cápsulas de liberación controlada se puede preparar mediante extrusión de los ingredientes mezclados (a) a (c) usando un extrusor, después formando esferas y secando el producto extrudido. Los gránulos secos se recubren con una membrana de liberación controlada (d) y llenado de las cápsulas de gelatina duras de dos partes.

### Composición F

#### *Cápsula entérica*

|    |                              |            |
|----|------------------------------|------------|
| 25 |                              | mg/cápsula |
|    | (a) Ingrediente activo       | 250        |
| 30 | (b) Celulosa microcristalina | 125        |
|    | (c) Lactosa BP               | 125        |
|    | (d) Celulosa Acetato Ftalato | 50         |
| 35 | (e) Dietil Ftalato           | <u>5</u>   |
|    |                              | 555        |

La composición de la cápsula entérica se puede preparar mediante extrusión de los ingredientes mezclados (a) a (c) usando un extrusor, después formando esferas y secando el producto extrudido. Los gránulos secos se recubren con una membrana entérica (d) que contiene un plastificante (e) y llenado de las cápsulas de gelatina duras de dos partes.

### Composición G

#### *Cápsula de liberación controlada con recubrimiento entérico*

Las cápsulas entéricas de la Composición E se pueden preparar mediante recubrimiento de los gránulos de liberación controlada con 50 mg/cápsula de un polímero entérico tal como celulosa acetato ftalato, polivinilacetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, o polímeros aniónicos de ácido metacrílico y éster metílico del ácido metacrílico (Eudragit L). Excepto para Eudragit L, estos polímeros también deben incluir 10% (en peso de la cantidad de polímero usado) de un plastificante para prevenir el agrietamiento de la membrana durante la aplicación o en el almacenamiento. Los plastificantes adecuados incluyen dietil ftalato, tributil citrato y triacetina.

#### (iii) *Composición de inyección intravenosa*

|    |                                                      |         |
|----|------------------------------------------------------|---------|
| 60 | Ingrediente activo                                   | 0,200 g |
|    | Tampón fosfato estéril, sin pirógenos (pH 9,0) hasta | 10 ml   |

El ingrediente activo se disuelve en la mayoría del tampón fosfato a 35 - 40°C, después se completa hasta volumen y se filtra a través de un filtro de microporo estéril en viales de vidrio estériles de 10 ml (Tipo 1) que se sellan con cierres estériles y se vuelve a sellar.

## ES 2 343 624 T3

### (iv) Composición de inyección intramuscular

|    |                                 |         |
|----|---------------------------------|---------|
| 5  | Ingrediente activo              | 0,20 g  |
|    | Alcohol bencílico               | 0,10 g  |
|    | Glicofurol 75                   | 1,45 g  |
| 10 | Agua para inyección c. s. hasta | 3,00 ml |

El ingrediente activo se disuelve en el glicofurol. El alcohol bencílico se añade después y se disuelve, y se añade agua hasta 3 ml. La mezcla después se filtra a través de un filtro de microporo estéril y se sella en viales de vidrio estériles de 3 ml (Tipo 1).

### (v) Composición en jarabe

|    |                             |           |
|----|-----------------------------|-----------|
| 20 | Ingrediente activo          | 0,25 g    |
|    | Solución de sorbitol        | 1,50 g    |
|    | Glicerol                    | 1,00 g    |
| 25 | Benzoato de sodio           | 0,005 g   |
|    | Flavour                     | 0,0125 ml |
|    | Agua purificada c. s. hasta | 5,0 ml    |

El benzoato de sodio se disuelve en una parte del agua purificada y se añade la solución de sorbitol. El ingrediente activo se añade y se disuelve. La solución resultante se mezcla con el glicerol y después se completa hasta el volumen requerido con el agua purificada.

### (vi) Composición en supositorios

|    |                                             |                |
|----|---------------------------------------------|----------------|
| 35 |                                             | mg/supositorio |
|    | Ingrediente activo                          | 250            |
| 40 | Hard Fat, BP (Witepsol H15 - Dynamit NoBel) | <u>1770</u>    |
|    |                                             | 2020           |

Un quinto del Witepsol H15 se funde en una olla con camisa de vapor a 45°C máximo. El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz de a 200 lm y se añade a la base fundida con mezcla, usando un Silverson adaptado con una cabeza de corte, hasta que se logra una dispersión sin grumos. Manteniendo la mezcla a 45°C, se añade el Witepsol H15 remanente a la suspensión que se agita para asegurar una mezcla homogénea. Después la suspensión completa se pasa a través de un filtro de acero inoxidable de 250 lm y, con agitación continua, y se deja enfriar hasta 40°C. A una temperatura de 38 - 40°C, se llenan alcuotas de 2,02 g en moldes de plástico adecuados y se deja que los supositorios se enfrien hasta temperatura ambiente.

### (vii) Composición en pesarios

|    |                           |            |
|----|---------------------------|------------|
| 55 |                           | mg/pesario |
|    | Ingrediente activo (63lm) | 250        |
|    | Dextrose anhidra          | 380        |
| 60 | Almidón de patata         | 363        |
|    | Estearato de magnesio     | <u>7</u>   |
| 65 |                           | 1000       |

Los ingredientes anteriores se mezclan directamente y se preparan los pesarios mediante compresión de la mezcla resultante.

## ES 2 343 624 T3

### (viii) Composición transdérmica

|   |                      |        |
|---|----------------------|--------|
| 5 | Ingrediente activo   | 200 mg |
|   | Alcohol USP          | 0,1 ml |
|   | Hidroxietil celulosa |        |

10

El ingrediente activo y alcohol USP se gelifican con hidroxietil celulosa y se envasan en un dispositivo transdérmico con un área de superficie de 10 cm<sup>2</sup>.

15

Los compuestos de la presente invención muestran actividad biológica en el ensayo descrito en el presente documento antes, como se ilustra por la siguiente tabla.

20

25

30

35

40

45

50

55

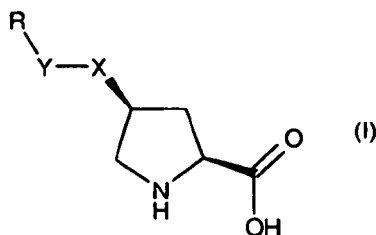
60

65

| Ejemplo Nº | CI <sub>50</sub> (nM) |
|------------|-----------------------|
| 2          | 119                   |
| 4          | 72                    |
| 7          | 210                   |
| 8          | 5                     |
| 10         | 11                    |
| 11         | 15                    |
| 12         | 7                     |
| 14         | 9                     |

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

X es O, bien S, NH o CH<sub>2</sub> e Y es CH<sub>2</sub> o un enlace directo, o Y es O, S o NH y X es CH<sub>2</sub>; y

R es un cicloalquilo de 3-12 miembros, 2,3-dihidrobenzofuranilo, arilo o heteroarilo, donde cualquier anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, hidroxycarbonilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perfluoro-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tiocarbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tioxo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminosulfonilo, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminosulfonilo, cicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-8 miembros, fenilo y heteroarilo monocíclico;

o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de dolor.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es un grupo ciclohexilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, isoquinolilo o fenilo opcionalmente sustituido.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que R está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

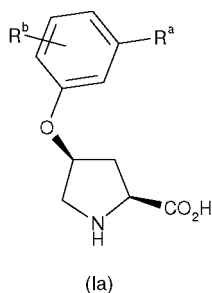
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en el que R está sustituido con uno o dos grupos seleccionados de metoxi, fluoro, cloro y bromo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que X es O, S, NH o CH<sub>2</sub> e Y es CH<sub>2</sub> o un enlace directo, o X es CH<sub>2</sub> e Y es O.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que -Y-X- es un enlace oxi, tio, amino, metileno, metilenotio, metilenoxi u oximetileno.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que -Y-X- es un enlace oxi, metileno u oximetileno.

9. Un compuesto de fórmula (Ia):



en la que

R<sup>a</sup> se selecciona de halógeno, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, nitro, amino, hidroxycarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, perfluoro alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, perfluoro alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino, aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-

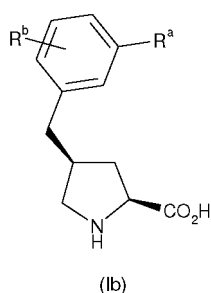
## ES 2 343 624 T3

C<sub>6</sub> aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> oxi, acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> oxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tiocar-  
bonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tioxo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilamino, aminosulfonilo,  
alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminosulfonilo, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminosulfonilo, cicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-8  
miembros, fenilo y heteroarilo monocíclico;

R<sup>b</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, nitro, amino, hidroxycarbonilo, alquilo  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, perfluoro alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
perfluoro alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino, aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminoalquilo C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> oxi, acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> oxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino,  
alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tio, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tiocarbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tioxo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo, alquil  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminosulfonilo, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminosulfonilo, cicloalquilo de 3-  
8 miembros, heterocicloalquilo de 4-8 miembros, fenilo y heteroarilo monocíclico;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de fórmula (Ib):



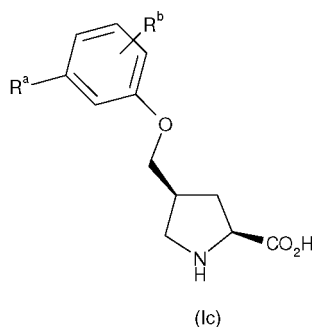
en la que

R<sup>a</sup> se selecciona de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, hidroxycarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, al-  
quinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, perfluoro alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino, di-alquil  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino, aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acilo C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>, acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> oxi, acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> oxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tio, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tiocarbonilo, alquil  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tioxo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
aminosulfonilo, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminosulfonilo, cicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-8 miembros,  
fenilo y heteroarilo monocíclico;

R<sup>b</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, nitro, amino, hidroxycarbonilo, alquilo  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, perfluoro alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
perfluoro alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino, aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminoalquilo C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> oxi, acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> oxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino,  
alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tio, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tiocarbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tioxo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo, alquil  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminosulfonilo, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminosulfonilo, cicloalquilo de 3-  
8 miembros, heterocicloalquilo de 4-8 miembros, fenilo y heteroarilo monocíclico;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de fórmula (Ic):



en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, nitro,  
amino, hidroxycarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo

## ES 2 343 624 T3

5 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, perfluoro alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, perfluoro alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino, aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> oxi, acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> oxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tio, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tiocarbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tioxo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminosulfonilo, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminosulfonilo, cicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-8 miembros, fenilo y heteroarilo monocíclico;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 9 que es:

10 ácido (2*S*, 4*S*)-4-(3-Cloro-fenoxi)-pirrolidin-2-carboxílico; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de fórmula (Ib) de acuerdo con la reivindicación 10 que se selecciona de:

15 ácido (2*S*,4*S*)-4-(3-Fluoro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (2*S*,4*S*)-4-(2,3-Difluoro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico; y

20 ácido (2*S*,4*S*)-4-(2,5-Difluoro-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico; o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de fórmula (Ic) de acuerdo con la reivindicación 11 que se selecciona de:

ácido (2*S*,4*S*)-4-(3-Fluoro-fenoximetil)-pirrolidin-2-carboxílico;

25 ácido (2*S*,4*S*)-4-(3,6-Difluoro-fenoximetil)-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (2*S*,4*S*)-4-(2,3-Difluoro-fenoximetil)-pirrolidin-2-carboxílico; y

ácido (2*S*,4*S*)-4-(3-Metoxi-fenoximetil)-pirrolidin-2-carboxílico; o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

30 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Ia), (Ib) o (Ic) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9-14, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

35 16. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) (Ia), (Ib) o (Ic) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente terapéuticamente activo.

40 17. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el otro agente terapéuticamente activo es un inhibidor de PDEV.

45

50

55

60

65

70