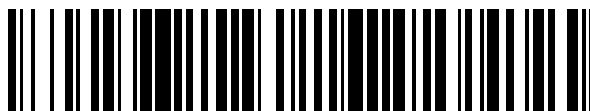


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 025**

51 Int. Cl.:
A61K 31/401 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08708027 .1**
96 Fecha de presentación: **21.01.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2117535**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.11.2009**

54 Título: **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENEN ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NK1 Y BLOQUEADORES DE CANALES DEL SODIO.**

30 Prioridad:
24.01.2007 GB 0701365

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.02.2012

73 Titular/es:
**GLAXO GROUP LIMITED
GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY
AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN, GB**

72 Inventor/es:
**ALVARO, Giuseppe y
LARGE, Charles**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 374 025 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que comprenden antagonistas del receptor NK1 y bloqueadores de canales del sodio.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un antagonista del receptor NK1 y un bloqueador de canales del sodio derivado de α -aminocarboxamida, por ejemplo (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como una preparación combinada para la administración simultánea o secuencial. La invención se refiere además al uso de tales composiciones en el tratamiento de ciertos trastornos, incluyendo epilepsia y trastornos del estado de ánimo.

La Sustancia P es un polipéptido de cadena corta que funciona como un neurotransmisor y un neuromodulador. Pertenece a la familia de los neuropéptidos de taquiquinina. En el sistema nervioso central, la Sustancia P se ha asociado con la regulación de los trastornos del estado de ánimo, la ansiedad, el estrés, el reforzamiento, la neurogénesis, el ritmo respiratorio, la neurotoxicidad, las náuseas/emesis y el dolor. El receptor endógeno para la Sustancia P es el receptor de neuroquinina 1 (receptor NK1). Se conoce un gran número de antagonistas del receptor NK1, incluyendo aprepitant (Emend™), que se comercializa para el uso en la prevención de náuseas y vómitos agudos y retardados inducidos por quimioterapia y en la prevención de náuseas y vómitos posoperatorios. Otros usos potenciales de antagonistas del receptor NK1 incluyen el tratamiento de la ansiedad y la depresión, el dolor, enfermedades inflamatorias, vejiga urinaria hiperactiva, trastornos del sueño, trastornos alérgicos, trastornos del SNC, trastornos cutáneos, tos y trastornos gastrointestinales.

Los canales de sodio regulados por voltaje son responsables de la fase inicial del potencial de acción, que es una onda de despolarización eléctrica habitualmente iniciada en el soma de la neurona y propagada a lo largo del axón nervioso hacia las terminaciones. En las terminaciones, el potencial de acción inicia el flujo de calcio y la liberación de neurotransmisor. Algunos bloqueadores de canales del sodio, tales como lamotrigina y carbamazepina, se usan para tratar la epilepsia. En este caso, la inhibición parcial de los canales de sodio regulados por voltaje reduce la excitabilidad neuronal y reduce la propagación de ataques. Una característica clave de estos fármacos es su mecanismo de acción dependiente del uso. Se cree que los fármacos estabilizan una configuración desactivada del canal que se adopta rápidamente después de que el canal se abra. Este estado desactivado proporciona un período refractario antes de que el canal vuelva a su estado de reposo (cerrado) listo para ser reactivado. Como resultado, los bloqueadores de canales del sodio dependientes del uso retardan la activación de neuronas a alta frecuencia, por ejemplo en respuesta a estímulos dolorosos, y ayudarán a prevenir la activación repetitiva durante períodos de despolarización neuronal prolongada que podrían producirse, por ejemplo, durante un ataque. Los potenciales de acción iniciados a bajas frecuencias, por ejemplo en el corazón, no se verán afectados significativamente por estos fármacos, aunque el margen de seguridad difiere en cada caso, ya que a concentraciones suficientemente altas cada uno de estos fármacos es capaz de bloquear los estados de reposo o abiertos de los canales.

Los fármacos que bloquean canales de sodio regulados por voltaje de un modo dependiente del uso también se usan en el tratamiento del trastorno bipolar, bien para reducir síntomas de manía o depresión, o bien como estabilizadores del estado de ánimo para prevenir el surgimiento de episodios de estado de ánimo. La evidencia clínica y preclínica también sugiere que los bloqueadores de canales del sodio dependientes del uso pueden ayudar a reducir los síntomas de esquizofrenia. Se establece como hipótesis que la eficacia en estos trastornos psiquiátricos puede resultar en parte de una reducción de la liberación excesiva de glutamato. Se cree que la reducción en la liberación de glutamato es una consecuencia de la inhibición de canales del sodio dependientes del uso en áreas cerebrales clave, tales como la corteza frontal. Sin embargo, la interacción con canales del calcio regulados por voltaje también puede contribuir a la eficacia de estos fármacos.

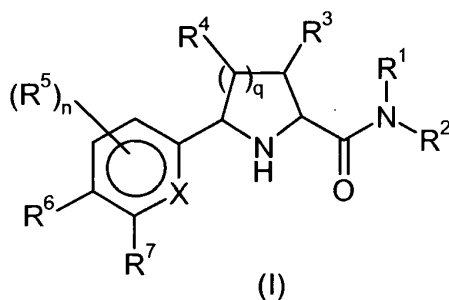
La lamotrigina es un anticonvulsivo eficaz que también está indicado en los EE. UU. para la prevención de episodios de estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar. Sin embargo, la eficacia del fármaco en un entorno agudo está limitada por la necesidad de una valoración de la dosis de 4-6 semanas para evitar el sarpullido. Además, la lamotrigina y otros bloqueadores de canales del sodio están limitados en el intervalo de dosis que puede explorarse para alcanzar la eficacia debido a la aparición de efectos secundarios en el SNC.

Los documentos WO2007/042239, WO2007/042240 y WO2007/042250, todos publicados antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada (documentos P) divulgan compuestos útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la modulación de canales de sodio regulados por voltaje dependientes del uso. Los documentos WO2007/042239 y WO2007/042250 divulgan derivados de prolinamida y el documento WO2007/042240 divulga derivados de alfa-aminocarboxamida cuaternarios.

El objetivo de la presente invención es identificar nuevas composiciones farmacéuticas que permitan una eficacia clínica mejorada con respecto a los componentes individuales cuando se administran solos.

Un objetivo más de la presente invención es identificar nuevas composiciones farmacéuticas que permitan el uso de una dosis disminuida del ingrediente o los ingredientes activos, a fin de alcanzar un perfil de tolerabilidad mejorado, es decir, reducir los efectos secundarios.

Una solución proporcionada por la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor NK1 y un bloqueador de canales del sodio que es un compuesto de fórmula (I)



en la que

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

5 q es 1 o 2;

R^3 y R^4 son hidrógeno; o cuando q es 1, R^3 y R^4 , junto con los átomos de interconexión, pueden formar un anillo de ciclopropano;

X es carbono o nitrógeno;

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

15 bien R^6 o bien R^7 es $-O-R^8$ o $-OCH_2R^8$, en donde el otro R^6 o R^7 es hidrógeno o R^5 ; y en donde R^8 es bien un anillo de fenilo o bien un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (que contienen independientemente uno o más átomos de nitrógeno, azufre u oxígeno) en donde bien el anillo de fenilo o bien el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables,

como una preparación combinada para administración simultánea o secuencial.

20 En una realización, una solución proporcionada por la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor NK1 y un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como una preparación combinada para la administración simultánea o secuencial, en donde al menos uno de ellos está en una dosis subterapéutica.

25 Una solución más proporcionada por la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor NK1 y (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como una preparación combinada para la administración simultánea o secuencial.

En una realización, una solución más proporcionada por la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor NK1 y (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de ellos está en una dosis subterapéutica, como una preparación combinada para la administración simultánea o secuencial.

30 Así, en un primer aspecto la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor NK1 y un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como una preparación combinada para la administración simultánea o secuencial.

35 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor NK1 y un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de ellos está en una dosis subterapéutica, como una preparación combinada para la administración simultánea o secuencial.

40 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor NK1 y (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como una preparación combinada para la administración simultánea o secuencial.

En una realización más, la invención proporciona a composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor NK1 y (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos

farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de ellos está en una dosis subterapéutica, como una preparación combinada para la administración simultánea o secuencial.

5 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden un antagonista del receptor NK1 y un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde uno de ellos puede usarse en una dosis subterapéutica, junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. El portador o los portadores pueden ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la fórmula y no perjudiciales para su receptor. Cuando los componentes individuales de la composición se administran separadamente, generalmente cada uno de ellos se presenta como composiciones farmacéuticas. Las referencias posteriores en la presente memoria a composición se refieren, a menos que se indique otra cosa, a composiciones que comprenden bien tanto el antagonista del receptor NK1 como un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, o bien sólo uno de sus componentes.

15 En una realización, el compuesto de fórmula (I) usado en composiciones farmacéuticas de la invención es (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Se entiende que una dosis subterapéutica significa una dosis de un fármaco por debajo de la requerida para producir un beneficio clínico significativo para el paciente cuando se administra solo.

20 En un aspecto más la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor NK1 y un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para el uso en terapia.

En una realización más, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor NK1 y un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de ellos está en una dosis subterapéutica, para el uso en terapia.

25 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor NK1 y (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para el uso en terapia.

30 En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor NK1 y (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de ellos está en una dosis subterapéutica, para el uso en terapia.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor NK1 y un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de la epilepsia.

35 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor NK1 y un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de ellos está en una dosis subterapéutica, para el uso en el tratamiento de la epilepsia.

40 En un aspecto más, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor NK1 y un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo o dolor.

45 En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor NK1 y un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de ellos está en una dosis subterapéutica, para el uso en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo o dolor.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor NK1 y (SR)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de la epilepsia.

50 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor NK1 y (SR)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de ellos está en una dosis subterapéutica, para el uso en el tratamiento de la epilepsia.

En una realización más, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista del

receptor NK1 y (SR)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo o dolor.

5 En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor NK1 y (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de ellos está en una dosis subterapéutica, para el uso en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo o dolor.

10 En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica, que comprende un antagonista del receptor NK1 y un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.

En otra realización, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica, que comprende un antagonista del receptor NK1 y un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de ellos está en una dosis subterapéutica, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.

15 En un aspecto, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica, que comprende un antagonista del receptor NK1 y un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo.

20 En otra realización más, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica, que comprende un antagonista del receptor NK1 y un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de ellos está en una dosis subterapéutica, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo.

25 En otra realización, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica, que comprende un antagonista del receptor NK1 y (SR)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.

30 En una realización, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica, que comprende un antagonista del receptor NK1 y (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de ellos está en una dosis subterapéutica, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.

En otra realización más, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica, que comprende un antagonista del receptor NK1 y (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo.

35 En una realización adicional del aspecto, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica, que comprende un antagonista del receptor NK1 y (5R)-S-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de ellos está en una dosis subterapéutica, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo.

40 En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica, que comprende un antagonista del receptor NK1 y un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de la epilepsia.

45 En una realización adicional, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica, que comprende un antagonista del receptor NK1 y un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de ellos está en una dosis subterapéutica, para el tratamiento de la epilepsia.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica, que comprende un antagonista del receptor NK1 y un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo o dolor.

50 En una realización adicional, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica, que comprende un antagonista del receptor NK1 y un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de ellos está en una dosis subterapéutica, para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo o dolor.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica, que comprende un

antagonista del receptor NK1 y (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de la epilepsia.

5 En una realización adicional, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica, que comprende un antagonista del receptor NK1 y (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de ellos está en una dosis subterapéutica, para el tratamiento de la epilepsia.

En otra realización, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica, que comprende un antagonista del receptor NK1 y (5R)-S-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo o dolor.

10 En una realización adicional, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica, que comprende un antagonista del receptor NK1 y (5R)-S-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de ellos está en una dosis subterapéutica, para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo o dolor.

15 Dentro del contexto de la presente invención, el término epilepsia pretende incluir trastornos de ataques y síndromes epilépticos. Los diversos tipos de la epilepsia y los ataques mencionados posteriormente en la presente memoria se contemplan como parte de la presente invención: ataques de comienzo parcial (que reemplazan a la epilepsia del lóbulo temporal, la epilepsia neocortical y el síndrome de Rasmussen), ataques de comienzo generalizado, los ataques del síndrome de Lennox Gastaut (tónicos, atónicos, miclónicos, ausencia atípica y tónicos-clónicos generalizados), síndromes de ataques de ausencia y epilepsia mioclónica juvenil.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento y/o la prevención de trastornos tratables y/o prevenibles con agentes anticonvulsivos, tales como epilepsia, incluyendo epilepsia postraumática, trastornos obsesivos-compulsivos (OCD), trastornos del sueño (incluyendo trastornos del ritmo circadiano, insomnio y narcolepsia), tics (p. ej. síndrome de Giles de la Tourette), ataxias, rigidez muscular (espasticidad), y disfunción de la articulación temporomandibular.

25 Más enfermedades o afecciones que pueden tratarse mediante la administración de las composiciones farmacéuticas de la invención se seleccionan de la lista que consiste en: trastornos psicóticos, trastornos del estado de ánimo y dolor.

30 Dentro del contexto de la presente invención, los términos que describen las indicaciones psiquiátricas usadas en la presente memoria se clasifican en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª Edición, publicado por la American Psychiatric Association (DSM-IV) y/o la International Classification of Diseases, 10ª Edición (ICD-10). Los diversos subtipos de los trastornos mencionados en la presente memoria se contemplan como parte de la presente invención. Los números entre paréntesis después de las enfermedades listadas posteriormente se refieren al código de clasificación de DSM-IV.

Dentro del contexto de la presente invención, el término "trastorno psicótico" incluye:

35 i) Esquizofrenia incluyendo los subtipos Tipo Paranoide (295.30), Tipo Desorganizado (295.10), Tipo Catatónico (295.20), Tipo No Diferenciado (295.90) y Tipo Residual (295.60); Trastorno Esquizofreniforme (295.40); Trastornos Esquizoafectivo (295.70) Tipo Bipolar y Tipo Depresivo; Trastorno Delusorio (297.1) incluyendo los subtipos Tipo Erotomaniaco, Tipo Grandioso, Tipo Celoso, Tipo Persecutorio, Tipo Somático, Tipo Mixto y Tipo Inespecífico; Trastorno Psicótico Breve (298.8); Trastorno Psicótico Compartido (297.3); Trastorno Psicótico Debido a una
40 Afección Médica General incluyendo los subtipos Con Delusiones y Con Alucinaciones; Trastorno Psicótico Inducido por Sustancias incluyendo los subtipos Con Delusiones (293.81) y Con Alucinaciones (293.82); y Trastorno Psicótico No Especificado de Otro Modo (298.9).

Dentro del contexto de la presente invención, el término "trastornos del estado de ánimo" incluye:

45 i) Depresión y trastornos del estado de ánimo incluyendo Episodio Depresivo Principal, Episodio Maníaco, Episodio Mixto y Episodio Hipomaniaco; Trastornos Depresivos incluyendo Trastorno Depresivo Principal, Trastorno Distímico (300.4), Trastorno Depresivo No Especificado de Otro Modo (311); Trastornos Bipolares incluyendo Trastorno Bipolar I, Trastorno Bipolar II (Episodios Depresivos Principales Recurrentes con Episodios Hipomaniacos) (296.89), Trastorno Ciclotímico (301.13) y Trastorno Bipolar No Especificado de Otro Modo (296.80); Otros Trastornos del Estado de Ánimo incluyendo Trastorno del Estado de Ánimo Debido a una Afección Médica General (293.83) que
50 incluye los subtipos Con Características Depresivas, Con Episodio Similar a uno Depresivo Principal, Con Características Maníacas y Con Características Mixtas), Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Sustancias (incluyendo los subtipos Con Características Depresivas, Con Características Maníacas y Con Características Mixtas) y Trastorno del Estado de Ánimo No Especificado de Otro Modo (296.90).

55 El término "trastornos del estado de ánimo" también incluye trastornos del estado de ánimo en pacientes de Epilepsia.

Dentro del contexto de la presente invención, el término "dolor" incluye: dolor inflamatorio crónico (p. ej. dolor asociado con artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil); dolor musculoesquelético; dolor de cuello y lumbar; torceduras y distensiones; dolor neuropático; dolor mantenido simpáticamente; miositis; dolor asociado con cáncer y fibromialgia; dolor asociado con migraña; dolor asociado con cefalea diaria en racimo y crónica; dolor asociado con gripe u otras infecciones virales, tales como el resfriado común; fiebre reumática; dolor asociado con trastornos intestinales funcionales tales como dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco y síndrome del intestino irritable; dolor asociado con isquemia de miocardio; dolor posoperatorio; cefalea; dolor de muelas; dismenorrea; neuralgia; síndrome de fibromialgia; síndrome de dolor regional complejo (CRPS tipos I y II); síndromes de dolor neuropático (incluyendo neuropatía diabética; dolor neuropático inducido quimioterapéuticamente; ciática; dolor lumbar no específico; dolor por esclerosis múltiple; neuropatía relacionada con HIV; neuralgia posherpética; neuralgia trigeminal); y dolor resultante de trauma físico, amputación, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas.

En una realización, el "trastorno del estado de ánimo" que puede tratarse mediante la administración de las composiciones farmacéuticas de la invención es un trastorno bipolar.

Se apreciará que las referencias en la presente memoria a "tratamiento" se extienden a la profilaxis, la prevención de la recaída y la supresión o la mejoría de síntomas (ya sean leves, moderados o graves) así como al tratamiento de afecciones establecidas.

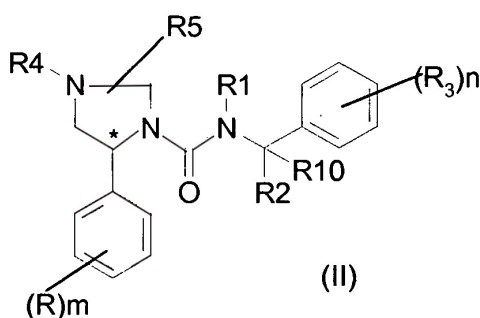
En una realización, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente y se divulga genéricamente y específicamente en el documento WO2007/042250.

En una realización, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende uno de los antagonistas del receptor NK1 divulgados genéricamente y específicamente en las siguientes memorias descriptivas de patente cuyas divulgaciones se incorporan en la presente mediante referencia:

Memorias Descriptivas de Patente de EE. UU. N° 4839465, 5338845, 5594022, 6169097, 6197772, 6222038, 6204265, 6329392, 6316445, 2001039286, 2001034343, 2001029297, 2002193402, 2002147212, 2002147207, 2002143003 y 2002022624; y en las Memorias Descriptivas de Patente Europea N° 284942, 327009, 333174, 336230, 360390, 394989, 428434, 429366, 436334, 443132, 446706, 482539, 484719, 499313, 512901, 512902, 514273, 514275, 517589, 520555, 522808, 525360, 528495, 532456, 533280, 577394, 591040, 615751, 684257, 1176144, 1110958, 1176144, 1172106, 1103545 y 1256578; y en las Publicaciones de Patente Internacional N° 90/05525, 90/05729, 91/02745, 91/12266, 91/18016, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/15585, 92/17449, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00331, 93/01159, 93/01160, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 94/01402, 94/26735, 95/06645, 95/08549, 95/14017, 95/16679, 95/18124, 95/23798, 95/28389, 95/33744, 96/05181, 96/18643, 96/21661, 96/29326, 96/32386, 96/34857, 96/37489, 97/02824, 97/05110, 97/08166, 97/13514, 97/14671, 97/16440, 97/17362, 97/19074, 97/19084, 97/19942, 97/21702, 97/22597, 97/22604, 97/23455, 97/24324, 97/24350, 97/25322, 97/25988, 97/27185, 97/30989, 97/30990, 97/30991, 97/32865, 97/38692, 97/44035, 97/49393, 97/49710, 98/02158, 98/04561, 98/07694, 98/07722, 98/08826, 98/13369, 98/17276, 98/18761, 98/18785, 98/18788, 98/20010, 98/24438, 98/24439, 98/24440, 98/24441, 98/24442, 98/24442, 98/24443, 98/24444, 98/24445, 98/24446, 98/24447, 98/28297, 98/43639, 98/45262, 98/49170, 98/54187, 98/57954, 98/57972, 99/00388, 99/01444, 99/01451, 99/07677, 99/07681, 99/09987, 99/21823, 99/24423, 99/25364, 99/26924, 99/27938, 99/36424, 99/52903, 99/59583, 99/59972, 99/62893, 99/62900, 99/64000, 00102859, 00/06544, 00/06571, 00/06572, 00/06578, 00/06580, 00/15621, 00/20003, 00/21512, 00/21564, 00/23061, 00/23062, 00/23066, 00/23072, 00/20389, 00/25745, 00/26214, 00/26215, 00/34243, 00/34274, 00/39114, 00/47562, 01/77069, 01/25233, 01/30348, 01/87866, 01/94346, 01/90083, 01/87838, 01/85732, 01/77100, 01/77089, 01/77069, 01/46176, 01/46167, 01/44200, 01/32625, 01/29027, 01/25219, 02/32865, 02/00631, 02/81461, 02/92604, 02/38575, 02/57250, 02/22574, 02/74771, 02/26710, 02/28853, 02/102372, 02/85458, 02/81457, 02/74771, 02/62784, 02/60898, 02/60875, 02/51848, 02/51807, 02/42280, 02/34699, 02/32867, 02/32866, 02/26724, 02/24673, 02/24629, 02/18346, 02/16344, 02/16343, 02/16324, 02/12168, 02/08232 y 02/06236; y en las Memorias Descriptivas de Patente Británica N° 2216529, 2266529, 2268931, 2269170, 2269590, 2271774, 2292144, 2293168, 2293169 y 2302689; y en la Memoria Descriptiva de Patente Japonesa N° 6040995.

En una realización más, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende un antagonista del receptor NK1 seleccionado del grupo que consiste en aprepitant (Emend™), netupitant (R-1124), fosaprepitant (MK-0517), SSR-240600, cizolirina, AV 608, TA-5538, E 6039 y besilato de noltipantio (SR 140333).

En una realización más, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende un antagonista de NK1 de fórmula (II)



en la que

R representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;

R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;

- 5 R² representa hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇; o R¹ y R² junto con el nitrógeno y el átomo de carbono al que están ligados representan respectivamente un grupo heterocíclico de 5-6 miembros;

R³ representa un grupo trifluorometilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometoxi o halógeno;

R⁴ representa hidrógeno, un grupo (CH₂)_qR⁷ o (CH₂)_rCO(CH₂)_pR⁷;

R⁵ representa hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o COR⁶;

- 10 R⁶ representa hidrógeno, hidroxí, amino, metilamino, dimetilamino, un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno o un grupo heteroarilo de 6 miembros que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno;

R⁷ representa hidrógeno, hidroxí o NR⁸R⁹, en donde R⁸ y R⁹ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxí o con amino;

- 15 R¹⁰ representa hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o

R¹⁰ junto con R² representa un grupo cicloalquilo C₃₋₇;

- 20 m es cero o un número entero de 1 a 3; n es cero o un número entero de 1 a 3; tanto p como r son independientemente cero o un número entero de 1 a 4; q es un número entero de 1 a 4; con la condición de que, cuando R¹ y R² junto con el nitrógeno y el átomo de carbono al que están ligados respectivamente representen un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, i) m sea 1 o 2; ii) cuando m sea 1, R no sea flúor y iii) cuando m sea 2, los dos sustituyentes R no sean ambos flúor,

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 25 Compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se describen en la publicación PCT N° WO01/25219, publicada el 12 de abril de 2001. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante cualquier método descrito en el documento WO01/25219.

En una realización más, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende un antagonista de NK1 de fórmula (II) del grupo que consiste en:

- (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida de ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;
- 30 (3, 5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida de ácido 2-(2-isopropil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;
- (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida de ácido 2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;
- (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida de ácido 2-(2,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico;
- [1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)etil]-metil-amida de ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;
- (3,4-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico;
- 35 (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida de ácido 2-fenil-piperazin-1-carboxílico;
- (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida de ácido 2-(2,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida de ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida de ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-carboxílico;

(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida de ácido 2-(2-metil-4-Fluoro-fenil)-6-metil-piperazin-1-carboxílico;

[1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)etil]-metil-amida de ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

5 (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida de ácido 4-(2-amino-acetil)-2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida de ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(piperidin-4-carbonil)-piperazin-1-carboxílico;

10 (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida de ácido 4-(2-amino-etil)-2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

[(1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-metil-amida de ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-[2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;

[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-[2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-piperidin-1-il]-[2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;

15 [1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-but-3-enil]-metil-amida de ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

[1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propil]-metil-amida de ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

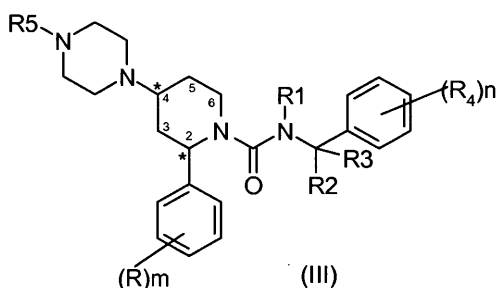
[(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-ciclopropil-metil]-metil-amida de ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

y sus enantiómeros o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

20 En una realización, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende un antagonista de NK1 de fórmula (II) que es: [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida de ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

25 En otra realización más, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende un antagonista de NK1 de fórmula (II) que es: Metanosulfonato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida de ácido 2-(S)-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico.

En otra realización, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende un antagonista de NK1 de fórmula (III)



en la que

30 R representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;

R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₄;

R² representa hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;

R³ representa hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;

R⁴ representa un grupo trifluorometilo;

35 R⁵ representa hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o C(O)R⁶;

R⁶ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, NH(alquilo C₁₋₄) o N(alquilo C₁₋₄)₂;

m es cero o un número entero de 1 a 3;

n es un número entero de 1 a 3;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 5 Compuestos de fórmula (III) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se describen en la publicación PCT N° WO02/32867, publicada el 25 de abril de 2002. Los compuestos de fórmula (III) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante el método descrito en el documento WO02/32867.

En una realización más, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende un antagonista de NK1 de fórmula (III) seleccionado del grupo que consiste en:

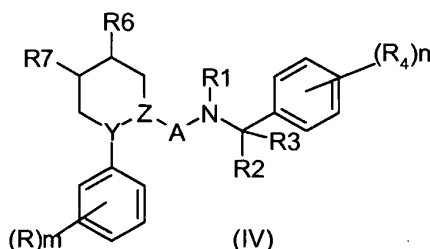
- 10 [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(R)-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico,;
- [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(S)-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico,;
- 15 (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metilamida de ácido 4-(S)-(4-Acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;
- (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metilamida de ácido 4-(R)-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;
- [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(R,S)-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico;
- 20 [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-piperazin-1-il-piperidin-1-carboxílico;
- (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(R,S)-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico;
- 25 [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(S)-(4-ciclopropanoil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;
- [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(R)-(4-ciclopropanoil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;
- [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(S)[4-(2-metil-propanoil)-piperazin-1-il]-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;
- 30 [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(R)-[4-(2-metil-propanoil)-piperazin-1-il]-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;
- Dimetilamida de ácido 4-(S)-[1-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico;
- 35 Metilamida de ácido 4-(S)-[1-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-il]-1-carboxílico;
- 4-(S)-[1-[(3, 5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoil]-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-il]-piperazina;
- [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(S)-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-fenil)-piperidin-1-carboxílico;
- 40 [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(R)-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-fenil)-piperidin-1-carboxílico;
- y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

- En otra realización, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende un antagonista de NK1 de fórmula (III) que es [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(S)-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 45

En otra realización más, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente

memoria comprende un antagonista de NK1 de fórmula (III) que es metanosulfonato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(S)-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico.

En otra realización más, la composición farmacéutica de la presente invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende un antagonista de NK1 de fórmula (IV)



5

en la que

R representa halógeno o alquilo C₁₋₄;

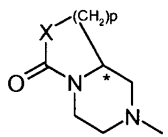
R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² o R³ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

10 R⁴ representa trifluorometilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometoxi o halógeno;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇;

R⁶ es hidrógeno y R⁷ es un radical de fórmula (W):



(W)

o R⁶ es a radical de fórmula (W) y R⁷ es hidrógeno;

15 X representa CH₂, NR⁵ u O;

Y representa nitrógeno y Z es CH o Y representa CH y Z es nitrógeno;

A representa C(O) o S(O)_q, con la condición de que cuando Y sea nitrógeno y Z sea CH, A no sea S(O)_q;

m es cero o un número entero de 1 a 3;

n es un número entero de 1 a 3;

20 p y q son independientemente un número entero de 1 a 2;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Compuestos de fórmula (IV) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se describen en la publicación PCT N° WO 03/066635, publicada el 14 de agosto de 2003. Los compuestos de fórmula (IV) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante el método descrito en el documento WO 03/066635.

25 En una realización más, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende un antagonista de NK1 de fórmula (IV) seleccionado del grupo que consiste en:

(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-(6-oxo-hexahidro-pirrollo[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico;

30 [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-(6-oxo-hexahidro-pirrollo[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico;

(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida de ácido 1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(6-oxo-hexahidro-pirrollo[1,2-a]pirazin-2-il)-piperidin-2-carboxílico;

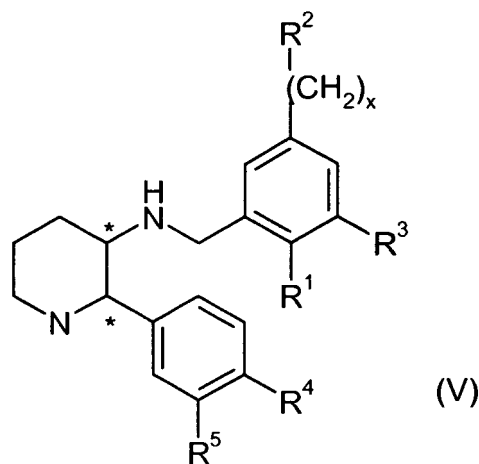
y sus enantiómeros, diastereoisómeros, sales (p. ej. hidrocloreuro, metanosulfonato o maleato) y solvatos farmacéuticamente aceptables.

5 En otra realización más, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende un antagonista de NK1 de fórmula (IV) que es [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico.

En otra realización más, la composición farmacéutica de la invención según se definió anteriormente en la presente memoria comprende un antagonista de NK1 de fórmula (IV) que es [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico;

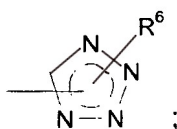
o sus formas cristalinas amorfas y sus sales (p. ej. hidrocloreuro o maleato) y solvatos farmacéuticamente aceptables.

10 En otra realización más, la composición farmacéutica de la presente invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende un antagonista de NK1 de fórmula (V)



en la que R¹ es un grupo alcoxi C₁₋₄;

R² es



15 R³ es un átomo de hidrógeno o halógeno;

R⁴ y R⁵ pueden representar cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o trifluorometilo;

20 R⁶ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, (CH₂)_mciclopropilo, -S(O)_n-alquilo(C₁₋₄), fenilo, NR⁷R⁸, CH₂C(O)CF₃ o trifluorometilo;

R⁷ y R⁸ pueden representar cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₄ o acilo;

x representa cero o 1;

n representa cero, 1 o 2;

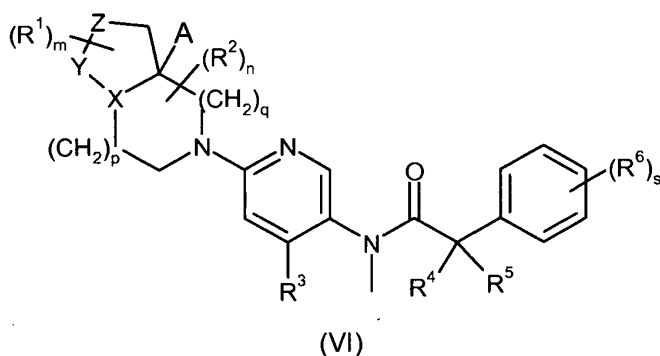
m representa cero o 1;

25 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Compuestos de fórmula (V) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se describen en la publicación PCT N° WO95/08549, publicada el 30 de marzo de 1995. Los compuestos de fórmula (V) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante el método descrito en el documento WO95/08549.

30 En una realización más, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende un antagonista de NK1 de fórmula (V) seleccionado del grupo que consiste en:

- [2-Metoxi-5-(5-fenil-tetrazol-1-il)-bencil]-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina;
- [2-Metoxi-5-(5-metilimino-4,5-dihidro-tetrazol-1-il)-bencil]-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina;
- N-(1-{4-Metoxi-3-[(2S-fenil-piperidin-3S-ilamino)-metil]-fenil}-¹H-tetrazol-5-il)-acetamida;
- [5-(5-Dimetilamino-tetrazol-1-il)-2-metoxi-bencil]-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina;
- 5 [5-(5-Dietilamino-tetrazol-1-il)-2-metoxi-bencil]-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina;
- 1,1,1-Trifluoro-3-(1-{4-metoxi-3-[(2S-fenil-piperidin-3S-ilamino)-metil]-fenil}-¹H-tetrazol-5-il)-propan-2-ona;
- [5-(5-Metanosulfonil-tetrazol-1-il)-2-metoxi-bencil]-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina;
- [3-Cloro-2-metoxi-5-(5-metil-tetrazol-1-il)-bencil]-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina;
- [2S-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-3S-il]-[2-metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bencil]-amina;
- 10 (2S, 3S)-[2-(4-Fluorofenil)-piperidin-3-il]-(2-metoxi-5-tetrazol-1-il-bencil)-amina;
- (5-(5-Amino-tetrazol-1-il)-2-metoxi-bencil]-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina;
- (2-Etoxi-5-tetrazol-1-il-bencil)-[(2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
- (2-Isopropoxi-5-tetrazol-1-il-bencil)-[(2S,3S)-2-fenil piperidin-3-il)-amina;
- y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 15 En una realización más, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende un antagonista de NK1 de fórmula (V) seleccionado del grupo que consiste en:
- (2-Metoxi-5-tetrazol-1-il-bencil)-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina;
- [2-Metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bencil]-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina;
- y sus sales, incluyendo las sales de dihidrocloruro, y solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 20 En una realización más, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende un antagonista de NK1 que es [2-Metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bencil]-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina; o sus sales, incluyendo las sales de dihidrocloruro, y solvatos farmacéuticamente aceptables.
- En otra realización más, la composición farmacéutica de la presente invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende un antagonista de NK1 de fórmula (VI):



25

en la que:

X representa un átomo de nitrógeno;

Y representa -C(H₂)-, (-C(H₂)-)₂-, -S(O₂)- o -C(=O)-;

Z representa -C(H₂)-, -S(O₂)-, -N(R^Z)-, o un átomo de oxígeno o azufre;

30 A representa hidrógeno o -CH₂OH;

R^Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -COR⁷ o -SO₂R⁷;

R¹ representa halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, =O, halo-alquilo(C₁₋₆), halo-alcoxi(C₁₋₆), hidroxilo o -CH₂OH;

m representa un número entero de 0 a 3;

R² representa halógeno, =O, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), -COOR⁷, -CONR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo(C₁₋₆), halo-alcoxi(C₁₋₆) o alquil(C₁₋₆)-O-alquilo(C₁₋₆);

5 n representa un número entero de 0 a 3;

p y q representan independientemente un número entero de 0 a 2;

10 R³ representa un grupo -arilo, -heteroarilo, -heterociclilo, -aril-arilo, -aril-heteroarilo, -aril-heterociclilo, -heteroaril-arilo, -heteroaril-heteroarilo, -heteroaril-heterociclilo, heterociclil-arilo, -heterociclil-heteroarilo o -heterociclil-heterociclilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej. 1, 2 o 3) grupos halógeno, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo), cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo(C₁₋₆), halo-alcoxi(C₁₋₆), ciano, -S-alquilo(C₁₋₆), -SO-alquilo(C₁₋₆), -SO₂-alquilo(C₁₋₆), -COR⁷, -CONR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -NR⁷CO-alquilo(C₁₋₆), -NR⁷SO₂-alquilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)-NR⁷R⁸, -OCONR⁷R⁸, -NR⁷CO₂R⁸ o -SO₂NR⁷R⁸;

R⁴ y R⁵ representan independientemente alquilo C₁₋₆, o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están ligados pueden formar juntos un grupo cicloalquilo C₃₋₈;

15 R⁶ representa halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo(C₁₋₆) o halo-alcoxi(C₁₋₆);

s representa un número entero de 0 a 4;

R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈;

o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

20 Compuestos de fórmula (VI) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se describen en la publicación PCT N° WO2007/028654, publicada el 15 de marzo de 2007. Los compuestos de fórmula (VI) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante el método descrito en el documento WO2007/028654.

En una realización más, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende un antagonista de NK1 de fórmula (VI) seleccionado del grupo que consiste en:

25 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida,

2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aR)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida,

2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S)-7-(hidroximetil)-2,2-dioxidohexahidropirazino[2,1-c][1,4]tiazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida,

30 N-[6-[(3S)-8-acetil-3-(hidroximetil)octahidro-2H-pirazino[1,2-a]pirazin-2-il]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-piridinil]-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N,2-dimetilpropanamida,

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

35 En una realización más, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende un antagonista de NK1 que es 2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida o sus sales, incluyendo la sal de hidrocloreto, y solvatos farmacéuticamente aceptables.

40 En una realización, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y uno de los antagonistas del receptor NK1 seleccionados del grupo que consiste en: aprepitant (Emend™); netupitant (R-1124); fosaprepitant (MK-0517); SSR-240600; cizolirtina; AV 608; TA-5538; E 6039; besilato de nelpitántio (SR 140333); [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida de ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(S)-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; [2-Metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bencil]-2(S)-fenil-piperidin-3(S)-il)-amina, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y 2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-

8(1H)-il]-3-piridinil]-N,2-dimetilpropanamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una dosis subterapéutica y uno de los antagonistas del receptor NK1 seleccionados del grupo que consiste en: aprepitant (Emend™); rietupitant (R-1124); fosaprepitant (MK-0517); SSR-240600; cizolirtina; AV 608; TA-5538; E 6039; besilato de noltipantio (SR 140333); [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida de ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(S)-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; [2-Metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bencil]-2(S-fenil-piperidin-3S-il)-amina, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y 2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil]-N,2-dimetilpropanamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y uno de los antagonistas del receptor NK1 seleccionados del grupo que consiste en: aprepitant (Emend™); netupitant (R-1124); fosaprepitant (MK-0517); SSR-240600; cizolirtina; AV 608; TA-5538; E 6039; besilato de noltipantio (SR 140333); [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida de ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; 1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(S)-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; [2-Metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bencil]-2(S-fenil-piperidin-3S-il)-amina, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y 2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil]-N,2-dimetilpropanamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, administrándose tal antagonista del receptor NK1 en una dosis subterapéutica.

En una realización, la composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria comprende (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y uno de los antagonistas del receptor NK1 seleccionados del grupo que consiste en: aprepitant (Emend™); netupitant (R-1124); fosaprepitant (MK-0517); SSR-240600; cizolirtina; AV 608; TA-5538; E 6039; besilato de noltipantio (SR 140333); [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida de ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(S)-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; 1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; [2-Metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bencil]-2(S-fenil-piperidin-3S-il)-amina, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y 2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil]-N,2-dimetilpropanamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, siendo administrados tanto el antagonista del receptor NK1 como los compuestos bloqueadores de canales del sodio en dosis subterapéuticas.

En una realización más, la composición farmacéutica de la invención comprende (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida de ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización más, la composición farmacéutica de la invención comprende (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una dosis subterapéutica, y [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida de ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización más, la composición farmacéutica de la invención comprende (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida de ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico, o una de sus

sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una dosis subterapéutica.

5 En una realización adicional, la composición farmacéutica de la invención comprende (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(S)-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización adicional, la composición farmacéutica de la invención comprende (5R)-S-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una dosis subterapéutica, y [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(S)-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

10 En una realización adicional, la composición farmacéutica de la invención comprende (5R)-S-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(S)-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una dosis subterapéutica.

15 En una realización, la composición farmacéutica de la invención comprende (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

20 En una realización, la composición farmacéutica de la invención comprende (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una dosis subterapéutica, y [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

25 En una realización, la composición farmacéutica de la invención comprende (SR)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una dosis subterapéutica.

En una realización, la composición farmacéutica de la invención comprende (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 En una realización, la composición farmacéutica de la invención comprende (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una dosis subterapéutica, y [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-(8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 En una realización, la composición farmacéutica de la invención comprende (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una dosis subterapéutica.

40 En una realización más, la composición farmacéutica de la invención comprende (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y [2-Metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bencil]-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

45 En una realización más, la composición farmacéutica de la invención comprende (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una dosis subterapéutica, y [2-Metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bencil]-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización más, la composición farmacéutica de la invención comprende (SR)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y [2-Metoxi-S-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bencil]-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una dosis subterapéutica.

50 En una realización más, la composición farmacéutica de la invención comprende (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y 2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la composición farmacéutica de la invención comprende (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-

L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una dosis subterapéutica, y 2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

5 En una realización, la composición farmacéutica de la invención comprende (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y 2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una dosis subterapéutica.

10 En una realización más, la composición farmacéutica de la invención comprende (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida y Metanosulfonato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida de ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico.

En una realización más, la composición farmacéutica de la invención comprende hidrocloreto de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida en una dosis subterapéutica, y Metanosulfonato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida de ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico.

15 En una realización más, la composición farmacéutica de la invención comprende Hidrocloreto de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida y Metanosulfonato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida de ácido 2-(S)-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico en una dosis subterapéutica.

En una realización adicional, la composición farmacéutica de la invención comprende hidrocloreto de (5R)-S-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida y Metanosulfonato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(S)-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico.

20 En una realización adicional, la composición farmacéutica de la invención comprende hidrocloreto de (5R)-S-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida en una dosis subterapéutica y Metanosulfonato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(S)-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico.

25 En una realización adicional, la composición farmacéutica de la invención comprende hidrocloreto de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida y metanosulfonato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(S)-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico en una dosis subterapéutica.

En una realización, la composición farmacéutica de la invención comprende hidrocloreto de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida e hidrocloreto de [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico.

30 En una realización, la composición farmacéutica de la invención comprende hidrocloreto de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida en una dosis subterapéutica e hidrocloreto de [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico.

35 En una realización, la composición farmacéutica de la invención comprende hidrocloreto de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida e hidrocloreto de [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico en una dosis subterapéutica.

40 En una realización, la composición farmacéutica de la invención comprende hidrocloreto de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida y [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 En una realización, la composición farmacéutica de la invención comprende hidrocloreto de (SR)-S-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida en una dosis subterapéutica y [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la composición farmacéutica de la invención comprende hidrocloreto de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida y [1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aR)-6-oxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una dosis subterapéutica.

50 En una realización más, la composición farmacéutica de la invención comprende hidrocloreto de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida y Dihidrocloreto de [2-metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bencil]-2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina.

En una realización más, la composición farmacéutica de la invención comprende hidrocloreto de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida en una dosis subterapéutica y Dihidrocloreto de [2-metoxi-5-(5-trifluorometil-

tetrazol-1-il)-bencil]-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina.

En una realización más, la composición farmacéutica de la invención comprende hidrocloreto de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil]-L-prolinamida y Dihidrocloreto de [2-metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bencil]-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina en una dosis subterapéutica.

- 5 En una realización más, la composición farmacéutica de la invención comprende hidrocloreto de (SR)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil]-L-prolinamida y 2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[[7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 10 En otra realización, la composición farmacéutica de la invención comprende hidrocloreto de (SR)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil]-L-prolinamida en una dosis subterapéutica, y 2-[3,S-Bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[[7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 15 En una realización, la composición farmacéutica de la invención comprende hidrocloreto de (SR)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil]-L-prolinamida y 2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[[7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una dosis subterapéutica.

En otra realización, una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente se proporciona para el uso en terapia.

- 20 En una realización más, una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente se proporciona para el uso en el tratamiento de epilepsia, trastornos del estado de ánimo o dolor.

En una realización adicional, el uso de una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente se proporciona para el tratamiento de epilepsia, trastornos del estado de ánimo o dolor.

- 25 Las sales farmacéuticamente aceptables de un agonista de NK1 o un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definieron anteriormente que contienen un centro básico son, por ejemplo, sales por adición de ácidos tóxicas formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y fosfórico, con ácidos carboxílicos o con ácidos organosulfónicos. Ejemplos incluyen las sales de HCl, HBr, HI, sulfato o bisulfato, nitrato, fosfato o hidrogenofosfato, acetato, benzoato, succinato, sacarato, fumarato, maleato, lactato, isetionato, citrato, tartrato, gluconato, camsilato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato. Para revisiones sobre sales farmacéuticas adecuadas, véanse Berge et ál., J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977; P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; y Bighley et ál., Enciclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, Nueva York 1996, Volumen 13, páginas 453-497.

- 35 Los expertos en la especialidad de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o en los que se precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Las composiciones farmacéuticas que comprenden solvatos farmacéuticamente aceptables de compuestos antagonistas de NK1 o de un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente (por ejemplo (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil]-L-prolinamida), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, están dentro del alcance de la invención.

- 40 La terapia conjunta de la presente invención se lleva a cabo al administrar un antagonista del receptor NK1 junto con un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente [por ejemplo (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil]-L-prolinamida], o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, de un modo que proporcione niveles eficaces de los compuestos en el cuerpo al mismo tiempo. Se apreciará que los compuestos de la composición pueden administrarse simultáneamente, en formas de dosificación bien iguales o bien separadas, o secuencialmente. También se entenderá que los compuestos de la composición, ya se presenten simultáneamente o secuencialmente, pueden administrarse individualmente o en múltiples, o en cualquiera de sus combinaciones.

- 45 La cantidad de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención requerida para ser eficaz como un tratamiento para trastornos del estado de ánimo, trastornos psicóticos, epilepsia o dolor, por supuesto, puede variar y está finalmente a criterio del médico. Los factores que han de considerarse incluyen la ruta de administración y la naturaleza de la formulación, el peso corporal del mamífero en cuestión, la edad y el estado general y la naturaleza y la gravedad de la afección que ha de tratarse.

- 50 A menos que se indique otra cosa, todos los pesos de los ingredientes activos se calculan en términos del fármaco de por sí. La dosis deseada puede presentarse preferiblemente como uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día.

- 55 Una composición farmacéutica de la invención según se define anteriormente en la presente memoria para el uso en

el tratamiento de trastornos del estado de ánimo, trastornos psicóticos, epilepsia o dolor puede presentarse convenientemente como una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria. Así, las composiciones farmacéuticas que incorporan ambos compuestos son realizaciones importantes de la presente invención. Tales composiciones pueden tomar cualquier forma física que sea farmacéuticamente aceptable, por ejemplo composiciones farmacéuticas oralmente utilizables. Tales composiciones farmacéuticas conjuntas contienen una cantidad eficaz de cada uno de los compuestos, cantidad eficaz que está relacionada con la dosis diaria de los compuestos que han de administrarse. Cada unidad de dosificación conjunta puede contener las dosis diarias de todos los compuestos, o puede contener una fracción de las dosis diarias, tal como un tercio de las dosis. Alternativamente, cada unidad de dosificación puede contener toda la dosis de uno de los compuestos y una fracción de la dosis de los otros compuestos. En tal caso, el paciente tomaría diariamente una de las unidades de dosificación de combinación y una o más unidades que contendrían sólo el otro compuesto. Las cantidades de cada fármaco que han de estar contenidas en cada unidad de dosificación pueden depender de la identidad de los fármacos elegidos para la terapia.

Las composiciones farmacéuticas de la invención según se definen anteriormente en la presente memoria para el uso en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo, trastornos psicóticos, epilepsia o dolor incluyen las adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la especialidad de la farmacia. Tales métodos representan una característica más de la presente invención e incluyen la etapa de asociar los ingredientes activos con el portador que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las composiciones se preparan al asociar uniformemente e íntimamente los ingredientes activos con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si es necesario, conformar el producto.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, capletas, cachets o tabletas que comprenden cada una una cantidad predeterminada de los ingredientes activos; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse como un bolo, un electuario o una pasta.

Una tableta puede prepararse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Las tabletas comprimidas pueden prepararse al comprimir en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma que fluye libremente, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante (p. ej. povidona, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (p. ej. almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden elaborarse al moldear una mezcla del componente en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada. Las tabletas pueden revestirse o marcarse opcionalmente y pueden formularse a fin de proporcionar una liberación lenta o controlada de los ingredientes activos de las mismas usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Opcionalmente, las tabletas pueden proveerse de un revestimiento entérico, para proporcionar la liberación en partes del aparato digestivo diferentes al estómago.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica por boca incluyen grageas que comprenden los ingredientes activos en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden los ingredientes activos en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y lavados bucales que comprenden los ingredientes activos en un portador líquido adecuado. Las composiciones para la administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, mantequilla de cacao o polietilenglicoles.

La administración tópica también puede ser por medio de un dispositivo iontoforético transdérmico.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como tabletas, pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o composiciones en aerosol que comprenden, además de los ingredientes activos, portadores tales que se sabe en la especialidad que son apropiados.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal en las que el portador es un sólido son las presentadas más preferiblemente como supositorios de dosis unitaria. Portadores adecuados incluyen mantequilla de cacao y otros materiales comúnmente usados en la especialidad. Los supositorios pueden formarse convenientemente mediante una mezcla de la combinación activa con el portador o los portadores reblandecidos o fundidos, seguido por refrigeración y conformación en moldes.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección isotónicas acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, conservantes y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes; y liposomas u otros sistemas microparticulados que están diseñados para dirigir el compuesto a los componentes de la sangre o uno o más órganos. Las formulaciones

5 pueden presentarse en recipientes unidos o multidosis sellados, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que solamente requiere la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo descrito previamente.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la especialidad teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes adicionales tales como edulcorantes, espesantes y agentes aromatizantes.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención que comprenden los dos ingredientes activos pueden prepararse de acuerdo con técnicas bien conocidas en la industria farmacéutica. Así, por ejemplo hidrocloreto de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida y [2-Metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bencil]-(2S-fenil-piperidin-3S-il)-amina o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables pueden mezclarse junto con excipientes adecuados tales como los descritos anteriormente para la formulación de cada uno de los ingredientes activos separadamente.

15 Las tabletas pueden prepararse, por ejemplo, mediante la compresión directa de tal mezcla o usando otros métodos convencionales. Las tabletas de doble capa pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento convencional; así, por ejemplo, al comprimir separadamente las dos combinaciones en una máquina de formación de tabletas adecuada con dos estaciones de carga. Las cápsulas pueden prepararse al cargar la combinación junto con excipientes adecuados en cápsulas de gelatina, usando una máquina de carga adecuada. Formas de liberación controlada para la administración oral o rectal pueden formularse de un modo convencional asociado con las formas de liberación controlada.

20

Las composiciones farmacéuticas a menudo se prescriben al paciente en "lotes para el paciente" que contienen todo el curso del tratamiento en un solo envase, habitualmente un blíster. Los lotes para el paciente tienen una ventaja sobre las prescripciones tradicionales, en las que un farmacéutico separa un suministro del paciente de un producto farmacéutico de un suministro a granel, ya que el paciente siempre tiene acceso al prospecto contenido en el lote para el paciente, normalmente ausente en las prescripciones tradicionales. Se ha mostrado que la inclusión de un prospecto mejora la conformidad del paciente con las instrucciones del médico y, por lo tanto, conduce generalmente a un tratamiento más satisfactorio.

25

Se entenderá que la administración de la composición farmacéutica de la invención por medio de un solo lote para el paciente, o lotes para el paciente de cada formulación, que contiene dentro un prospecto que instruye al paciente en el uso correcto de la invención es una característica adicional deseable de esta invención.

30

De acuerdo con un aspecto más de la invención, se proporciona un lote múltiple, por ejemplo, doble o triple, que comprende un antagonista del receptor NK1 y un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) según se definió anteriormente [por ejemplo (5R)-S-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida], o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y un prospecto informativo que contiene directrices sobre el uso de las composiciones de la invención.

35

Datos experimentales

La siguiente tabla lista las abreviaturas usadas:

	DMSO	-	dimetilsulfóxido
40	DCM	-	diclorometano
	DMAP	-	dimetilaminopiridina
	DMF	-	dimetilformamida
	TFA	-	ácido trifluoroacético
	LiHMDS	-	bis(trimetilsilil)amida de litio
45	MeOH	-	metanol
	TEA	-	triethylamina
	THF	-	tetrahidrofurano
	MTBE	-	metil-t-butil-éter
	EtOAc, EA, AcOEt	-	acetato de etilo
50	CH	-	ciclohexano

Et ₂ O	-	éter dietílico
EtOH	-	etanol
DIPEA	-	diisopropiletilamina
BOC ₂ O	-	dicarbonato de di-t-butilo

5 Producto intermedio 1

Éster metílico de ácido 4-fluoro-2-metil-fenil)-oxo-acético

1) A una suspensión de virutas de magnesio (617 mg) en THF anh. (6 ml), a t. a., bajo N₂, se añadió un pequeño cristal de I₂, seguido por 10% de una solución de 2-bromo-5-fluorotolueno comercial (4,0 g) en THF anh. (15 ml). La suspensión se calentó suavemente (pistola de aire caliente) hasta que desaparecía el color pardo. La solución de bromuro restante se añadió gota a gota, manteniendo caliente (50-60°C) la mezcla de reacción con un baño de aceite. Después de que la adición fuera completa (15 min), la suspensión se agitó a 70°C hasta que las virutas de magnesio habían reaccionado casi completamente (2 h). La nueva solución parda se usó en la siguiente etapa.

2) Una solución de LiBr (4,41 g) en THF anh. (50 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de CuBr (3,64 g) en THF anh. (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 1 h (solución verde oscura con una pequeña cantidad de sólido blanco en suspensión). La solución de Grignard previamente preparada se añadió a continuación gota a gota (se usó un baño de hielo para mantener la temperatura < 25°C) seguida por cloruro de metiloxalilo (1,95 ml). La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 2 h. El THF se evaporó y el residuo se recogió en AcOEt. La capa orgánica se lavó con NH₄Cl ac. sat. (2 veces) y se secó. Los sólidos se filtraron y el disolvente se evaporó para dar un aceite en bruto, que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (CH/AcOEt 95:5) para obtener el compuesto del epígrafe como un aceite transparente (2,44 g).

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7,74 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

Producto intermedio 2

3-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-5,6-dihidro-¹H-pirazin-2-ona

A una solución del producto intermedio 1 (2,01 g) y etilendiamina (684 μ l) en tolueno (40 ml), a t. a., bajo N₂, se añadió Na₂SO₄ anh. (2 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. Se enfrió hasta t. a. y se filtró. Los sólidos se enjuagaron con DCM. El disolvente se evaporó y el aceite en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (AcOEt) produciendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (1,29 g).

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7,33 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,56 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

Producto intermedio 2a

3-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-2-ona

A una solución, a 25°C, de producto intermedio 2 (168 g) en metanol (2400 ml) bajo nitrógeno se añadió Pd/C 10% (44 g). La mezcla de reacción se puso bajo una atmósfera de H₂ y se agitó a 25°C durante aproximadamente 16 horas (hasta que no se consumía más oxígeno y la reacción era completa por TLC, EA/MeOH 9/1). El catalizador se filtró en atmósfera de nitrógeno y el disolvente se retiró hasta un volumen bajo (360 ml), a continuación se añadieron metanol (2040 ml) y acetato de etilo (9600 ml) y se elaboró un taco de sílice (800 g); la solución eluida se concentró para obtener el compuesto del epígrafe (168 g).

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm) 7,77 (m a, 1H); 7,24 (dd, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,92 (td, 1H); 4,43 (s, 1H); 3,30 (m, 1H); 3,14 (m, 1H); 2,92 (m, 1H); 2,82 (m, 2H); 2,33 (s, 3H).

Producto intermedio 3

(+)(S)-3-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-2-ona

Método A

A una suspensión de producto intermedio 2 (35 g) en AcOEt (900 ml) se añadió ácido L(+)-mandélico (27,3 g). La suspensión se agitó a t. a. durante 1 h y a continuación a 3-5°C durante 2 h, se filtró y se secó bajo vacío a t. a. para obtener L(+)-mandelato-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-2-ona en bruto (37 g), que se suspendió en AcOEt (370 ml) y se calentó hasta reflujo hasta la solubilización completa, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, se filtró, se lavó con AcOEt (150 ml) y se secó bajo vacío obteniendo (+)-L-mandelato-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5,6-pirazin-2-ona (30,4 g) como un sólido blanco. Este material (30,4 g) se suspendió en AcOEt (300 ml) y se trató con NaOH (0,73 M, 155 ml) saturado con NaCl. A continuación, la fase orgánica se lavó con agua (90 ml). La fase acuosa se extrajo en contracorriente 4 veces con AcOEt (90 ml). La fase orgánica combinada (1800 ml) se secó sobre 10 g de Na₂SO₄ y se concentró bajo vacío obteniendo el compuesto del epígrafe (25,04 g) como

una espuma blanca.

Método B

5 A una solución, calentada a 45°C, de producto intermedio **2a** (168 g) en acetato de etilo (2000 ml) se añadieron ácido L(+)-mandélico (116 g) y 3,5-dicloro-salicilaldehído (10,8 g). La solución se agitó durante 30 min a 45°C y a continuación se sembró con cristales blancos de L(+)-mandelato-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-2-ona (0,4 g). La suspensión obtenida se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 45°C durante 16 horas, a continuación se agitó durante 4 horas más a 0°C, se lavó con acetato de etilo (2 x 200 ml) y a continuación se secó bajo vacío a temperatura ambiente durante 2 horas para obtener L(+)-mandelato-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-2-ona (126,22 g) como un sólido blanco/amarillento que se suspendió en DCM (2760 ml) y a continuación se añadió NaOH 0,8 M en salmuera (17,35 g de NaOH en 530 ml de salmuera). La fase orgánica se lavó a continuación con salmuera (380 ml) y la fase acuosa se extrajo en contracorriente cuatro veces con DCM (4 x 1500 ml). La fase orgánica combinada se secó y se concentró para obtener el compuesto del epígrafe (60,35 g).

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm) 7,77 (m a, 1H); 7,24 (dd, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,92 (td, 1H); 4,43 (s, 1H); 3,30 (m, 1H); 3,14 (m, 1H); 2,92 (m, 1H); 2,82 (m, 2H); 2,33 (s, 3H).

15 HPLC: Chiralcel OJ (4,6 x 250 mm) de Daicel; Fase Móvil: n-Hexano/Etanol 80:20 v/v; Flujo: 1 ml/min; Detector: UV a 265 nm (o 210 nm para señales superiores); Fase de disolución: n-Hexano/Etanol 80/20 v/v;

Concentración de la Muestra 1 mg/ml; Inyección: 5 μ l; Tiempos de retención: 2:8,4 min.

$[\alpha]_D$ (disolvente CHCl₃, Fuente: Na; Volumen de la celda [ml]: 1; Longitud de trayectoria de la celda [dm]: 1; Temperatura de la Celda [°C]: 20; Longitud de Onda [nm]: 589; Conc. muestra [% p/v]: 1,17) = +17,9.

20 Producto intermedio 4

Dihidrocloreto de (S)-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazina

25 A una solución de producto intermedio **3** (60,35 g) en THF seco (180 ml), a 0-3°C, bajo N₂, se añadió gota a gota BH₃·THF 1 M/THF (1220 ml). La solución se sometió a reflujo durante 4 horas, a continuación se enfrió hasta 0-3°C y se añadió metanol (240 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se redisolvió en metanol (603,5 ml), se añadió HCl 1 N en exceso en Et₂O (1207 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas y a continuación se enfrió a 3°C durante 4 horas. La suspensión se filtró para obtener un sólido blanco que se lavó con Et₂O (60,35 ml) y se secó para dar el compuesto del epígrafe (72,02 g)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm) 11,0-9,5 (a, 4H); 7,99-7,19 (dd-m, 3H); 4,96 (dd, 1H); 3,65-3,15 (m, 6H); 2,42 (s, 3H).

30 Producto intermedio 5

(R)-3,5-Bis-trifluorometil-fenil-etil]-metil-amina

35 A una solución of 3,5-bis-trifluorometilacetofenona (300 g) en MeOH (1120 ml) se añadió gota a gota una solución de metilamina 8 M en EtOH (372 ml) durante 15 min. a 25°C bajo N₂. La mezcla se agitó durante 24 h a 25°C bajo N₂. A continuación, se añadió en porciones NaBH₄ a lo largo de 30 min (27,9 g) a 0°C. Una segunda cantidad de NaBH₄ se añadió a lo largo de 30 min (17,1 g) y la mezcla se agitó durante 1,5 h más.

La mezcla se concentró al evaporar 600 ml de disolvente bajo vacío y a continuación se vertió lentamente en una mezcla de AcOEt (1500 ml)/NH₄Cl sat (750 ml) y agua (750 ml). La fase acuosa se reextrajo con AcOEt (1500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua/salmuera (150 ml/150 ml) y a continuación se evaporaron para obtener 3,5-bis-trifluorometil-fenil-etil]-metil-amina (305 g) como un aceite amarillo.

40 A una solución de 3,5-bis-trifluorometil-fenil-etil]-metil-amina (245,6 g) en EtOAc (2380 ml) se añadió en porciones ácido L(+)-málico (118 g). La suspensión se agitó durante 2 h a 25°C y a continuación 3 h a 0°C. La suspensión se filtró y la torta se lavó con EtOAc (240 ml). El sólido se secó vacío obteniendo L(+)-maleato-3,5-bis-trifluorometil-fenil-etil]-metil-amina en bruto (135,3 g) como un sólido blanco que se suspendió en acetato de etilo (1760 ml), a continuación se calentó hasta reflujo hasta la disolución completa y a continuación se enfrió a 25°C. La suspensión se filtró, se lavó con acetato de etilo (135 ml) y a continuación se secó para obtener L(+)-malato-3,5-bis-trifluorometil-fenil-etil]-metil-amina (128,5 g). El sólido se agitó en una mezcla de NaOH 10% v/v (720 ml) y acetato de etilo (650 ml). La fase orgánica se lavó con agua (720 ml) y a continuación se concentró para dar el compuesto del epígrafe (82,2 g).

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm) 7,99 (s, 2H); 7,85 (s, 1H); 3,78 (q, 1H); 2,34 (s, 1H); 2,09 (s, 3H); 1,23 (d, 3H).

Ejemplo 1 de antagonista de NK1 representativo (ENK1)**Metanosulfonato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida de ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico**

A una suspensión de producto intermedio **4** (4,9 kg) en AcOEt (137,2 l) se añadió trietilamina (5,63 l). La mezcla se enfrió hasta 0°C y a continuación se añadió en 35 min una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (3,134 kg) en AcOEt (24,5 l), manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C. La suspensión se agitó a 0°C durante 15 min, a 20/25°C durante 1 h, a continuación se lavó con agua (3 x 39,2 l), se concentró hasta 24,5 l y a continuación se añadió a una solución de trifosgeno (1,97 kg) en AcOEt (24,5 l) enfriada hasta 0°C. A continuación, se añadió trietilamina (3,28 l) en 40 min, manteniendo la temperatura entre 0 y 8°C. La suspensión se agitó durante 1 h y 45 min a 20/25°C y 30 min a 70°C y a continuación la solución de producto intermedio **5** diluida con AcOEt (49 l) y trietilamina (2,6 l) se añadió en 30 min. La mezcla se sometió a reflujo durante 15 h.

La mezcla de reacción, enfriada a 20/25°C, se trató con solución acuosa de NaOH 10% v/v (36,75 l). La fase orgánica se lavó con HCl 4% v/v (46,55 l) y NaCl 11,5% p/p (4 x 24,5 l), a continuación se concentró hasta 14,7 l y se diluyó con ciclohexano (39,2 l). La mezcla se filtró a través de un taco de sílice (4,9 kg) que se lavó dos veces con una mezcla de CH/AcOEt 85/15 (2 x 49 l). A las fases eluidas (14,7 l) enfriadas a 20/25°C se añadieron metil-terc-butil éter (49 l) y ácido metanosulfónico (4,067 l). La mezcla se lavó con NaOH 10% v/v (31,85 l) y a continuación con agua (4 x 31,85 l). La fase orgánica se concentró hasta 9,8 l, se añadió metil-terc-butil-éter (49 l) y la solución se filtró a través de un filtro de 5 micras y a continuación se concentró hasta 9,8 l. A 20/25°C se añadieron MTBE (29,4 l) y ácido metanosulfónico (1,098 l). La suspensión se sometió a reflujo durante 10 min, se agitó a 20/25°C durante 10 h y 2 h a 0°C. A continuación, el precipitado se filtró, se lavó con metil-terc-butil-éter (4,9 l) y se secó bajo vacío a 20/25°C durante 24 h para obtener el compuesto del epígrafe (5,519 kg) como un sólido blanco.

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm) 8,99 (ma 1H); 8,66 (ma 1H); 8,00 (sa 1H); 7,69 (sa 2H); 7,27 (dd, 1H); 7,00 (dd, 1H); 6,83 (m, 1H); 5,32 (q, 1H); 4,47 (dd, 1H); 3,50-3,20 (m, 4H); 2,96 (m, 2H); 2,72 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 1,46 (d, 3H).

ES+: m/z 492 [MH-CH₃SO₃H]⁺

ES-: m/z 586 [M-H]⁻; 95 [CH₃SO₃]⁻

Producto intermedio 6**1-(Benciloxicarbonil)-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-dihidro-4-piridona**

Una pequeña cantidad de yodo se añadió a una suspensión de virutas de magnesio (13,2 g) en THF seco (300 ml), a t. a., bajo una atmósfera de nitrógeno, y a continuación la mezcla se sometió a reflujo vigorosamente durante 20 minutos. Se añadió a esta suspensión un 15% de una solución de 2-bromo-5-fluoro-tolueno (52,5 ml) en THF anhidro (300 ml). La suspensión se calentó bajo reflujo vigoroso hasta que desaparecía el color pardo. La parte restante de la solución de bromo se añadió gota a gota a lo largo de 1 hora a la suspensión a reflujo que a continuación se agitó 1 hora más. Esta solución de reactivo de Grignard se añadió a continuación gota a gota a la sal de piridinio obtenida a partir de cloroformiato de bencilo (48,7 ml) y 4-metoxipiridina (25 ml) en THF seco (900 ml) at -23°C.

La solución obtenida se agitó 1 hora a -20°C, a continuación se calentó hasta 20°C, se añadió una solución de ácido clorhídrico al 10% (560 ml) y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 750 ml).

Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% (600 ml) y salmuera (600 ml) y a continuación se concentraron parcialmente a vacío.

Se añadió gota a gota CH (400 ml) a lo largo de 1 hora a 200°C y la mezcla resultante se agitó 30 minutos y a continuación se filtró para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (66 g).

IR (nujol, cm⁻¹): 1726 y 1655 (C=O), 1608 (C=C).

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 8,19 (d, 1H); 7,31-7,18 (m, 5H); 7,08 (m, 2H); 6,94 (dt, 1H); 5,77 (d, 1H); 5,36 (d, 1H); 5,16 (2d, 2H); 3,26 (dd, 1H); 2,32 (d, 1H); 2,26 (s, 3H).

MS (ES/+): m/z = 340 [MH]⁺.

Producto intermedio 7**2-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-ona****Método A**

2-Metil-4-fluoro-benzaldehído (4 g) se añadió a una solución de etilenacetal de 4-aminobutan-2-ona (3,8 g) en

benceno seco (50 ml) y la solución se agitó a t. a. bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora, la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas y a continuación se dejó enfriar hasta t. a. Esta solución se añadió lentamente a una solución a reflujo de ácido p-toluenosulfónico (10,6 g) en benceno seco (50 ml) previamente sometida a reflujo durante 1 hora con un aparato de Dean-Stark. Después de 3,5 horas la solución en bruto se enfrió y se hizo básica con una solución saturada de carbonato potásico y se recogió con AcOEt (50 ml). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 50 ml) y Et₂O (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó y se concentró a vacío hasta un aceite amarillo espeso como residuo (7,23 g). Una porción de la mezcla en bruto (3 g) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 6 N (20 ml) y se agitó a 60°C durante 16 horas. La solución se basificó con carbonato potásico sólido y se extrajo con DCM (5 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del epígrafe (2,5 g) como un aceite amarillo espeso.

Método B

L-selectrida (solución 1 M en THF seco, 210 ml) se añadió gota a gota, a lo largo de 80 minutos, a una solución del producto intermedio **6** (50 g) en THF seco (1065 ml) previamente enfriada hasta -72°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 45 minutos, se añadió gota a gota solución de hidrogenocarbonato sódico al 2% (994 ml) y la solución se extrajo con AcOEt (3 x 994 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (284 ml) y salmuera (568 ml). La fase orgánica se secó y se concentró a vacío para obtener 1-benciloxicarbonil-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-ona como un aceite amarillo claro espeso (94 g) que se usó como un producto en bruto.

Este material (94 g) se disolvió en AcOEt (710 ml), a continuación se añadió bajo una atmósfera de nitrógeno Pd al 10%/C (30,5 g). La suspensión se hidrogenó a 1 atmósfera durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite y la fase orgánica se concentró a vacío para dar la 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-ona en bruto como un aceite amarillo.

Este material se disolvió en AcOEt (518 ml) a t. a. y se añadió ácido canforsulfónico racémico (48,3 g). La mezcla se agitó a t. a., durante 18 horas, a continuación el sólido se separó por filtración, se lavó con AcOEt (2 x 50 ml) y se secó a vacío durante 18 horas para dar sal de ácido 10-canforsulfónico de 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-ona como un sólido amarillo claro (68,5 g). (P. f.: 167-169°C - NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 9,43 (sa 1H); 9,23 (sa 1H); 7,66 (dd, 1H); 7,19 (m, 2H); 4,97 (da, 1H); 3,6 (m, 2H); 2,87 (m, 3H); 2,66 (m, 1H); 2,53 (m, 2H); 2,37 (s + d, 4H); 2,22 (m, 1H); 1,93 (t, 1H); 1,8 (m, 2H); 1,26 (m, 2H); 1,03 (s, 3H); 0,73 (s, 3H).

Este material (68,5 g) se suspendió en AcOEt (480 ml) y se agitó con un hidrogenocarbonato sódico saturado (274 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con más agua (274 ml). La fase orgánica se secó y se concentró a vacío para dar el compuesto del epígrafe (31 g) como un aceite amarillo-naranja.

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7,49 (dd, 1H); 7,00 (m, 2H); 3,97 (dd, 1H); 3,27 (m, 1H); 2,82 (dt, 1H); 2,72 (ma 1H); 2,47 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 2,25 (dt, 1H); 2,18 (m, 1H).

MS (ES/+): m/z = 208 [MH]⁺.

Producto intermedio 8

Ácido 2-(R)-4-(fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-ona-mandélico.

Una solución de ácido L-(+)-mandélico (22,6 g) en AcOEt (308 ml) se añadió a una solución del producto intermedio **7** (31 g) en AcOEt (308 ml). A continuación, se añadió isopropanol (616 ml) y la solución se concentró a vacío hasta 274 ml. La solución se enfrió a continuación hasta 0°C y se añadió más isopropanol frío (96 ml). El precipitado espeso se agitó bajo nitrógeno durante 5 horas a 0°C, a continuación se filtró y se lavó con Et₂O (250 ml) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (20,3 g).

P. f.: 82-85°C.

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7,51 (dd, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,32 (m, 2H); 7,26 (m, 1H); 7,0 (m, 2H); 4,95 (s, 1H); 4,04 (dd, 1H); 3,31 (m, 1H); 2,88 (m, 1H); 2,49-2,2 (m, 4H); 2,29 (s, 3H).

HPLC quiral: sistema de HPLC HP 1100; columna Chiralcel OO-H, 25 cm x 4,6 mm; fase móvil: n-hexano/isopropanol 95:5 + dietilamina al 1%; flujo: 1,3 ml/min; detección: 240/215 nm; tiempo de retención 12,07 minutos.

Producto intermedio 9

[1-(R)-3,5-Bis-trifluorometil-fenil-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (9a) y

[1-(R)-315-Bis-trifluorometil-fenil-etil]-metilamida de ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (9b)

Método A

Una solución de trifosgeno (147 mg) disuelto en DCM seco (5 ml) se añadió gota a gota a una solución del producto intermedio **7** (250 mg) y DIPEA (860 µl) en DCM seco (15 ml) previamente enfriada hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 2 horas, se añadieron hidrocloreto de [1-(R)-3,5-bis-trifluorometil-fenil]-etil]-metilamina (503 mg) y DIPEA (320 µl) en acetonitrilo seco (20 ml) y la mezcla se calentó hasta 70°C durante 16 horas. Se añadieron más hidrocloreto de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamina (170 mg) y DIPEA (100 µl) y la mezcla se agitó a 70°C durante 4 horas más. Posteriormente, la mezcla se dejó enfriar hasta t. a., se recogió con AcOEt (30 ml), se lavó con una solución fría de ácido clorhídrico 1 N (3 x 15 ml) y salmuera (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó y se concentró a vacío hasta un residuo, que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (CH/AcOEt 8:2) para dar:

1. producto intermedio **9a** (230 mg) como una espuma blanca,
2. producto intermedio **9b** (231 mg) como una espuma blanca.

Producto intermedio 9a

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7,98 (sa) 1H); 7,77 (sa) 2H); 7,24 (dd, 1H); 6,97 (dd, 1H); 6,89 (m, 1H); 5,24 (t, 1H); 5,14 (q, 1H); 3,61 (m, 1H); 3,55 (m, 1H); 2,71 (m, 2H); 2,56 (s, 3H); 2,50 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 1,57 (d, 3H).

Producto intermedio 9b

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7,96 (sa) 1H); 7,75 (sa) 2H); 7,24 (dd, 1H); 6,98 (dd, 1H); 6,93 (dt, 1H); 5,29 (q, 1H); 5,24 (t, 1H); 3,56 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 2,70 (s, 3H); 2,50 (m, 4H); 2,26 (s, 3H); 1,54 (d, 3H).

Producto intermedio 9a**Método B**

Una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (324 ml) se añadió a una solución de producto intermedio **8** (21,6 g) en AcOEt (324 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La capa acuosa se reextrajo con más AcOEt (216 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a vacío para dar 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-ona como un aceite amarillo, que se trató con TEA (19 ml) y AcOEt (114 ml). La solución obtenida se añadió gota a gota a lo largo de 40 minutos a una solución de trifosgeno (8 g) en AcOEt (64 ml) previamente enfriada hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, manteniendo la temperatura entre 0°C y 8°C.

Después de agitar durante 1 hora a 0°C y durante 3 horas at 20°C, hidrocloreto de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamina (29,7 g), AcOEt (190 ml) y TEA (38 ml) se añadieron a la mezcla de reacción que a continuación se calentó hasta reflujo durante 16 horas.

La solución se lavó con solución de hidróxido sódico al 10% (180 ml), solución de ácido clorhídrico al 1% (4 x 150 ml), agua (3 x 180 ml) y salmuera (180 ml). La capa orgánica se secó y se concentró a vacío hasta un residuo, que se purificó a través de un taco de sílice (CH/AcOEt 9:1) para dar el compuesto del epígrafe (21,5 g) como un aceite pardo espeso.

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7,97-7,77 (sa + sa, 3H); 7,24 (dd, 1H); 6,97 (dd, 1H); 6,88 (td, 1H); 5,24 (m, 1H); 5,14 (q, 1H); 3,58 (m, 2H); 2,7 (m, 2H); 2,56 (s, 3H); 2,49 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 1,57 (d, 3H).

Ejemplo 2 de antagonista de NK1 representativo (ENK2) Metanosulfonato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 4-(S)-4-acetil-piperazin-1-il)-2-(R)-4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico

Una solución del producto intermedio **9a** (7,7 g) en acetonitrilo (177 ml) se añadió a una solución de 1-acetil-piperazina (3,9 g) en acetonitrilo (17,7 ml) seguido por triacetoxiborohidruro sódico (6,4 g) bajo una atmósfera de nitrógeno.

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación se extinguió con un hidrogenocarbonato sódico saturado (23,1 ml) y agua (61,6 ml). La solución resultante se concentró a vacío, a continuación se añadió AcOEt (208 ml); las capas se separaron y la capa acuosa se reextrajo con más AcOEt (2 x 77 ml). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera (2 x 118 ml), se secaron y se concentraron a vacío para dar la mezcla en bruto de diastereoisómeros sin y anti (casi 1:1) como una espuma blanca (9,5 g).

Una solución de este producto intermedio en THF (85,4 ml) se añadió a una solución de ácido metanosulfónico (0,890 ml) en THF (6,1 ml) a t. a.. Después de la siembra, el diastereoisómero sin deseado empezaba a precipitar. La suspensión resultante se agitó durante 3 horas at 0°C y a continuación se filtró bajo una atmósfera de nitrógeno. La torta resultante se lavó con THF frío (15,4 ml) y se secó a vacío a +20°C durante 48 horas para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (4,44 g).

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 9,52 (sa, 1H); 7,99 (sa, 1H); 7,68 (sa, 2H); 7,23 (m, 1H); 6,95 (dd, 1H); 6,82 (m, 1H); 5,31 (q, 1H); 4,45 (bd, 1H); 4,20 (dd, 1H); 3,99 (bd, 1H); 3,65-3,25 (ma) 5H); 3,17 (m, 1H); 2,96 (m, 1H); 2,88-2,79 (m+m, 2H); 2,73 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 2,13-2,09 (da+da, 2H); 2,01 (s, 3H); 1,89-1,73 (m+m, 2H); 1,46 (d, 3H). p. f. 243,0°C.

5 El compuesto se aísla en una forma cristalina.

Producto intermedio 10

1-(Benciloxicarbonil-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-dihidro-4-piridona

10 Una pequeña cantidad de yodo se añadió a una suspensión de virutas de magnesio (13,2 g) en THF seco (300 ml), a t. a., bajo una atmósfera de nitrógeno, y a continuación la mezcla se sometió a reflujo vigorosamente durante 20 minutos. Se añadió a esta suspensión, un 15% de una solución de 2-bromo-5-fluoro-tolueno (52,5 ml) en THF anhidro (300 ml). La suspensión se calentó bajo reflujo vigoroso hasta que desaparecía el color pardo. La parte restante de la solución de bromuro se añadió gota a gota a lo largo de 1 hora a la suspensión a reflujo que a continuación se agitó durante 1 hora más. A continuación, esta solución de reactivo de Grignard se añadió gota a gota a la sal de piridinio obtenida a partir de cloroformiato de bencilo (48,7 ml) y 4-metoxipiridina (25 ml) en THF seco (900 ml) a -23°C.

15 La solución obtenida se agitó 1 hora a -20°C, a continuación se calentó hasta 20°C, se añadió una solución de ácido clorhídrico al 10% (560 ml) y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 750 ml).

Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% (600 ml) y salmuera (600 ml) y a continuación se concentraron parcialmente a vacío.

20 CH (400 ml) se añadió gota a gota a lo largo de 1 hora a 20°C y la mezcla resultante se agitó 30 minutos y a continuación se filtró para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (66 g).

IR (nujol, cm^{-1}): 1726 y 1655 (C=O), 1608 (C=C).

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 8,19 (d, 1H); 7,31-7,18 (m, 5H); 7,08 (m, 2H); 6,94 (dt, 1H); 5,77 (d, 1H); 5,36 (d, 1H); 5,16 (2d, 2H); 3,26 (dd, 1H); 2,32 (d, 1H); 2,26 (s, 3H).

25 MS (ES/+): $m/z=340$ [MH]⁺.

Producto intermedio 11

2-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-ona

Método A:

30 Se añadió 4-fluoro-2-metil-benzaldehído (4 g) a una solución de etilenacetal de 4-aminobutan-2-ona (3,8 g) en benceno seco (50 ml) y la solución se agitó a t. a. bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora, la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas y a continuación se dejó enfriar hasta t. a. Esta solución se añadió lentamente a una solución a reflujo de ácido p-toluenosulfónico (10,6 g) en benceno seco (50 ml) previamente sometida a reflujo durante 1 hora con un aparato de Dean-Stark. Después de 3,5 horas, la solución en bruto se enfrió y se hizo básica con una solución saturada de carbonato potásico y se recogió con AcOEt (50 ml). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 50 ml) y Et₂O (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó y se concentró a vacío hasta un aceite amarillo espeso como residuo (7,23 g). Una porción de la mezcla en bruto (3 g) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 6 N (20 ml) y se agitó a 60°C durante 16 horas. La solución se basificó con carbonato potásico sólido y se extrajo con DCM (5 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del epígrafe (2,5 g) como un aceite amarillo espeso.

Método B

45 L-selectrida (solución 1 M en THF seco, 210 ml) se añadió gota a gota, a lo largo de 80 minutos, a una solución del producto intermedio **10** (50 g) en THF seco (1065 ml) previamente enfriada hasta -72°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 45 minutos, se añadió gota a gota solución de hidrogenocarbonato sódico al 2% (994 ml) y la solución se extrajo con AcOEt (3 x 994 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (284 ml) y salmuera (568 ml). La fase orgánica se secó y se concentró a vacío para obtener 1-benciloxicarbonil-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-ona como un aceite amarillo claro espeso (94 g) que se usó como un producto en bruto.

50 Este material (94 g) se disolvió en AcOEt (710 ml) y a continuación se añadió Pd al 10%/C (30,5 g) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se hidrogenó a 1 atmósfera durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite y la fase orgánica se concentró a vacío para dar la 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-ona en bruto como un aceite amarillo.

Este material se disolvió en AcOEt (518 ml) a t. a. y se añadió ácido canforsulfónico racémico (48,3 g). La mezcla se

agitó at r.t durante 18 horas, a continuación el sólido se separó por filtración, se lavó con AcOEt (2 x 50 ml) y se secó a vacío durante 18 horas para dar sal de ácido 10-canforsulfónico de 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-ona como un sólido amarillo claro (68,5 g). (P. f.: 167-169°C - NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 9,43 (sa 1H); 9,23 (sa 1H); 7,66 (dd, 1H); 7,19 (m, 2H); 4,97 (da, 1H); 3,6 (m, 2H); 2,87 (m, 3H); 2,66 (m, 1H); 2,53 (m, 2H); 2,37 (s + d, 4H); 2,22 (m, 1H); 1,93 (t, 1H); 1,8 (m, 2H); 1,26 (m, 2H); 1,03 (s, 3H); 0,73 (s, 3H).

Este material (68,5 g) se suspendió en AcOEt (480 ml) y se agitó con un hidrogenocarbonato sódico saturado (274 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con más agua (274 ml). La fase orgánica se secó y se concentró a vacío para dar el compuesto del epígrafe (31 g) como un aceite amarillo-naranja.

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7,49 (dd, 1H); 7,00 (m, 2H); 3,97 (dd, 1H); 3,27 (m, 1H); 2,82 (dt, 1H); 2,72 (ma 1H); 2,47 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 2,25 (dt, 1H); 2,18 (m, 1H).

MS (ES/+): $m/z=208$ [MH]⁺.

Producto intermedio 12

[1-(R)-3,5-Bis-trifluorometil-fenil]-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-4-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (12a) y

[1-(R)-3,5-Bis-trifluorometil-fenil]-etil]-metilamida de ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (12b)

Método A:

Una solución de trifosgeno (147 mg) disuelto en DCM seco (5 ml) se añadió gota a gota a una solución del producto intermedio 11 (250 mg) y DIPEA (860 μ l) en DCM seco (15 ml) previamente enfriada hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 2 horas, se añadieron hidrocloreto de [1-(R)-3,5-bis-trifluorometil-fenil]-etil]-metilamina (503 mg) y DIPEA (320 μ l) en acetonitrilo seco (20 ml) y la mezcla se calentó hasta 70°C durante 16 horas. Se añadieron más hidrocloreto de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamina (170 mg) y DIPEA (100 μ l) y la mezcla se agitó a 70°C durante 4 horas más. Posteriormente, la mezcla se dejó enfriar hasta t. a., se recogió con AcOEt (30 ml), se lavó con una solución fría de ácido clorhídrico 1 N (3 x 15 ml) y salmuera (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó y se concentró a vacío hasta un residuo, que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (CH/AcOEt 8:2) para dar:

3. producto intermedio **12a** (230 mg) como una espuma blanca,

4. producto intermedio **12b** (231 mg) como una espuma blanca.

Producto intermedio 12a

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7,98 (sa 1H); 7,77 (sa 2H); 7,24 (dd, 1H); 6,97 (dd, 1H); 6,89 (m, 1H); 5,24 (t, 1H); 5,14 (q, 1H); 3,61 (m, 1H); 3,55 (m, 1H); 2,71 (m, 2H); 2,56 (s, 3H); 2,50 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 1,57 (d, 3H).

Producto intermedio 12b

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7,96 (sa 1H); 7,75 (sa 2H); 7,24 (dd, 1H); 6,98 (dd, 1H); 6,93 (dt, 1H); 5,29 (q, 1H); 5,24 (t, 1H); 3,56 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 2,70 (s, 3H); 2,50 (m, 4H); 2,26 (s, 3H); 1,54 (d, 3H).

Producto intermedio 12a

Método B

Una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (324 ml) se añadió a una solución del producto intermedio 13 (21,6 g) en AcOEt (324 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La capa acuosa se reextrajo con más AcOEt (216 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a vacío para dar 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-ona como un aceite amarillo, que se trató con TEA (19 ml) y AcOEt (114 ml). La solución obtenida se añadió gota a gota a lo largo de 40 minutos a una solución de trifosgeno (8 g) en AcOEt (64 ml) previamente enfriada hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, manteniendo la temperatura entre 0°C y 8°C. Después de agitar durante 1 hora a 0°C y durante 3 horas a 20°C, hidrocloreto de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-etil]-metilamina (29,7 g), AcOEt (190 ml) y TEA (38 ml) se añadieron a la mezcla de reacción que se calentó a continuación hasta reflujo durante 16 horas.

La solución se lavó con solución de hidróxido sódico al 10% (180 ml), solución de ácido clorhídrico al 1% (4 x 150 ml), agua (3 x 180 ml) y salmuera (180 ml). La capa orgánica se secó y se concentró a vacío hasta un residuo, que se purificó a través de un taco de sílice (CH/AcOEt 9:1) para dar el compuesto del epígrafe (21,5 g) como un aceite pardo espeso.

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7,97-7,77 (sa + sa, 3H); 7,24 (dd, 1H); 6,97 (dd, 1H); 6,88 (td, 1H); 5,24 (m, 1H); 5,14 (q,

1H); 3,58 (m, 2H); 2,7 (m, 2H); 2,56 (s, 3H); 2,49 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 1,57 (d, 3H).

Producto intermedio 13

L-(+)-Mandelato de 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-4-ona

5 Una solución de ácido L-(+)-mandélico (22,6 g) en AcOEt (308 ml) se añadió a una solución del producto intermedio **11** (31 g) en AcOEt (308 ml). A continuación, se añadió isopropanol (616 ml) y la solución se concentró a vacío hasta 274 ml. La solución se enfrió a continuación hasta 0°C y se añadió más isopropanol frío (96 ml). El precipitado espeso se agitó bajo nitrógeno durante 5 horas a 0°C y a continuación se filtró y se lavó con Et₂O frío (250 ml) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (20,3 g).

P. f.: 82-85°C.

10 NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7,51 (dd, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,32 (m, 2H); 7,26 (m, 1H); 7,0 (m, 2H); 4,95 (s, 1H); 4,04 (dd, 1H); 3,31 (m, 1H); 2,88 (m, 1H); 2,49-2,2 (m, 4H); 2,29 (s, 3H).

HPLC quiral: sistema de HPLC HP 1100; columna Chiralcel OD-H, 25 cm x 4,6 mm; fase móvil: n-hexano/isopropanol 95:5 + dietilamina al 1%; flujo: 1,3 ml/min; detección: 240/215 nm; tiempo de retención 12,07 minutos.

15 Producto intermedio 14

1,4-Dibencil-2-piperazincarboxaldehído

20 Una solución de 2,3-dibromopropionato de etilo (6 ml) en tolueno anhidro (50 ml) se añadió a una solución of N,N'-dibenciletilendiamina (5 g) y DIPEA (12 ml) en tolueno anhidro (50 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó hasta 100°C durante 21 horas, a continuación se dejó enfriar hasta t. a., se diluyó con AcOEt (100 ml) y se lavó con salmuera (3 x 100 ml). El extracto orgánico se secó y se concentró a vacío hasta un residuo que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (CH/AcOEt 9:1) para dar 1,4-dibencil-piperazin-2-carboxilato de etilo (5,65 g) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

25 Hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno - 29 ml) se añadió por goteo a una solución de 1,4-dibencil-piperazin-2-carboxilato de etilo (5,47 g) en tolueno anhidro (110 ml) previamente enfriada hasta -78°C bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución se agitó a -78°C durante 1 hora, a continuación se añadió una solución de hidróxido sódico al 20% (20 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta t. a.. Se añadió más solución de hidróxido sódico al 20% (50 ml) y la solución se extrajo con Et₂O (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del epígrafe (5,33 g) como un producto en bruto, que se usó sin ninguna purificación más en la siguiente etapa.

30 T.l.c.: CH/AcOEt 8:2, R_f = 0,36.

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 9,62 (s, 1H); 7,4-7,15 (m, 10H); 3,86 (d, 1H); 3,6 (d, 1H); 3,46 (s, 2H); 3,09 (ta, 1H); 2,82 (t, 1H); 2,55-2,45 (m, 2H); 2,4-2,3 (m, 3H).

Producto intermedio 15

Hexahidro-pirrolol[1,2-a]pirazin-6-ona

35 Método A:

40 Se añadió (carbetoximetil)trifenilfosforano (11,72 g) en dos porciones a una solución del producto intermedio **14** (4,95 g) en tolueno anhidro (100 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se calentó hasta 80°C durante 24 horas y a continuación se dejó enfriar hasta t. a. y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó y se concentró a vacío hasta un residuo, que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (CH/AcOEt 85:15) para dar 1,4-dibencil-2-piperazin-3-acrilato de etilo (4,2 g - T.l.c.: CH/AcOEt 8:2, R_f = 0,36).

45 Una solución de 1,4-dibencil-2-piperazin-3-acrilato de etilo (2,84 g) en EtOH abs. (40 ml) se hidrogenó sobre Pd al 10%/C (1,42 g) a 3,5 atm. durante 2 días. Después de la filtración, la solución se concentró hasta casi 30 ml y se calentó hasta 70°C durante 16 horas hasta que se producía la ciclación completa. La solución se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (DCM/MeOH 7:3) para dar el compuesto del epígrafe (820 mg) como un aceite amarillo claro.

Método B:

50 Hidruro de diisobutilaluminio (1,2 M en tolueno - 262 ml) se añadió por goteo a una solución de 1,4-dibencil-piperazin-2-carboxilato de etilo (48,4 g) sintetizado según se describió previamente en tolueno anhidro (450 ml) previamente enfriada hasta -78°C bajo una atmósfera de hidrógeno (la adición de DIBAL-H llevaba 1,5 horas y la temperatura interna siempre se mantenía por debajo de -70°C). La solución se agitó a -78°C durante 2 horas, a

continuaación se añaadió una soluci3n de hidróxido s3dico al 10% (500 ml) y la mezcla se dej3 calentar hasta t. a.. Se añaadi3 m3s soluci3n de hidróxido s3dico al 10% (400 ml) y la soluci3n se extrajo con tolueno (2 x 250 ml). Los extractos org3nicos combinados se secaron y se concentraron a vacio hasta un volumen de ~100 ml que contenia
 5 (carbetoximetilen)trifenilfosforano (75 g) en dos porciones a la soluci3n previa de 1,4-dibencil-2-piperazincarboxaldehido en tolueno (450 ml) bajo una atm3sfera de hidrógeno. La mezcla se calent3 hasta 80°C durante la noche, a continuaación se enfri3 hasta t. a. y se lav3 con agua (2 x 400 ml) y salmuera (250 ml). La capa org3nica se sec3 y se concentr3 a vacio hasta un residuo, que se purific3 mediante cromatografía de desarrollo r3pido (CH/AcOEt 85:15) para dar 1,4-dibencil-2-piperazin-3-acrilato de etilo (44,8 g - T.l.c.: CH/AcOEt 8:2, Rf =
 10 0,36).

A una soluci3n de 1,4-dibencil-2-piperazin-3-acrilato de etilo (44,8 g) en MeOH (450 ml) bajo una atm3sfera de hidrógeno se añaadieron formiato am3nico (23,2 g) y paladio al 5% sobre carb3n vegetal (8,96 g). La mezcla resultante se calent3 hasta temperatura de reflujo durante 6 h. Despu3s de filtraci3n sobre Celite, la soluci3n se concentr3 a vacio y el residuo se purific3 mediante cromatografía de desarrollo r3pido (DCM/MeOH 8:2) para dar el compuesto del epigrafe (14,15 g) como un aceite amarillo claro.
 15

M3todo C:

El producto intermedio **17** (820 g) y tolueno (1680 g) se cargaron en un autoclave de acero inoxidable de 5 l y se añaadi3 paladio sobre carb3n vegetal (5%, seco - 50 g). El autoclave se volvi3 inerte con nitrógeno, subsiguientemente se rellen3 con 100 bar de hidrógeno y a continuaación se calent3 hasta 100°C. Cuando la presi3n interna habia caido hasta 90 bar, la presi3n se incrementaba hasta 100 bar de nuevo. Despu3s de que cesara la captaci3n de hidrógeno, el autoclave se enfri3 por debajo de 30°C y la soluci3n de reacci3n se retir3. A continuaación, el catalizador se separ3 por filtraci3n con un embudo Buchner y se lav3 con tolueno (2 x 200 ml). Despu3s de concentrar el filtrado con un evaporador giratorio, el producto se destil3 por una columna Vigreux de 15 cm (pe: 115 a 125°C a 0,07 mbar) dando el compuesto del epigrafe (574 g) como un aceite ligeramente amarillento.
 20

T.l.c.: DCM/MeOH 7:3, Rf = 0,17 (detecci3n con ninhidrina)

NMR (COCl₃): δ (ppm) 4,01(m, 1H); 3,54 (m, 1H); 3,16 (m, 1H); 3,01 (m, 1H); 2,81 (m, 1H); 2,6 (dt, 1H); 2,38 (m, 3H); 2,16 (m, 1H); 1,6 (m, 1H).

MS (ES/+): m/z = 141 [M+H]⁺

Productos intermedios **16**

30 **(8aS)-Hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-6-ona (16a) y (8aR)-Hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-6-ona (16b)**

M3todo A: El producto intermedio **15** (746 mg) se separ3 en los enanti3meros a trav3s de HPLC preparativa (Columna: Chiralpack AD 25 x 2 cm; fase m3vil: n-hexano/EtOH 8:2; flujo=1 ml/min; A=225 nm). As3, se obtuvieron el producto intermedio **16a** (330 mg) y el producto intermedio **16b** (320 mg).

Producto intermedio **16a** (enanti3mero 1) :

35 HPLC: Columna Chiralpack AD 25 cm x 4,6 mm x 5 μ; fase m3vil n-hexano/EtOH 8:2; flujo = 1 ml/min; A = 225 nm; tiempo de retenci3n 10,7 minutos. Relaci3n **16a/16b**=100:0.

Producto intermedio **16b** (enanti3mero 2):

HPLC: Columna Chiralpack AD 25 cm x 4,6 mm x 5 μ; fase m3vil n-hexano/EtOH 8:2; flujo = 1 ml/min; A = 225 nm; tiempo de retenci3n 12,8 minutos. Relaci3n **16a/16b**=0:100.

40 **Producto intermedio 16b:**

M3todo B:

Una soluci3n de 3cido L-(+)-mand3lico (13,03 g) en isopropanol (60 ml) se añaadi3 por goteo a lo largo de 20 minutos a una soluci3n de producto intermedio **15** (12 g) en isopropanol (60 ml) bajo una atm3sfera de hidrógeno. La suspensi3n se agit3 a 23°C durante 2 horas y a continuaación se separ3 por filtraci3n y se lav3 con m3s isopropanol
 45 (120 ml). El s3lido obtenido (relaci3n de enanti3meros 20:80) se recrystaliz3 tres veces en isopropanol (10 volúmenes) hasta que se detectaba una enantioselectividad completa por HPLC. De este modo, se obtuvo L-(+)-mandelato de (8aR)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-6-ona (5,84 g - enanti3mero 2).

Este material (6,469 g) se disolvi3 en EtOH (40 ml) y agua (4 ml) y se agit3 con una suspensi3n de resina IRA68 (112 g - previamente lavada con soluci3n de hidróxido s3dico 0,05 N (370 ml) y agua (4 l) hasta pH neutro) en EtOH
 50 (200 ml). La mezcla se agit3 a 23°C durante 1,5 horas y a continuaación se separ3 por filtraci3n. La capa org3nica se concentr3 a vacio para dar el compuesto del epigrafe (3,1 g) como un s3lido blanco.

Producto intermedio 16b:

HPLC: Columna Chiralpack AD 25 cm x 4,6 mm x 5 μ ; fase móvil n-hexano/EtOH 8:2; flujo = 1 ml/min; A = 225 nm; tiempo de retención 12,8 minutos. Relación **16a/16b** = 0:100.

Producto intermedio 16a:**5 Método B:**

Una parte de las aguas madres (3,48 g con una relación **16a:16b** = 63:37) se trató con una suspensión de resina IRA68 (70 g - previamente lavada con una solución de hidróxido sódico 0,05 N (150 ml) y agua hasta pH neutro) en EtOH (150 ml) y agua (1 ml). La mezcla se agitó a 23°C durante 2 horas y a continuación se separó por filtración. La capa orgánica se concentró a vacío para dar la hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-6-ona libre (1,6 g) como un aceite incoloro. Este material (1,6 g) se disolvió en isopropanol (8 ml) y se trató con una solución de ácido D-(-)-mandélico (1,74 g) en isopropanol (8 ml).

La suspensión se agitó a 23°C durante 16 horas, a continuación se separó por filtración y se lavó con más isopropanol (120 ml). El sólido obtenido (relación de enantiómeros 86:14) se recrystalizó tres veces en isopropanol (10 volúmenes) hasta que se detectaba una enantioselectividad completa por HPLC. De este modo, se obtuvo D-(-)-mandelato de (8aS)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-6-ona (0,88 g - enantiómero 1).

Este material (0,88 g) se disolvió en EtOH (10 ml) y agua (1 ml) y se agitó con una suspensión de resina IRA68 (15 g - previamente lavada con una solución de hidróxido sódico 0,05 N (50 ml) y agua hasta pH neutro) en EtOH (30 ml). La mezcla se agitó a 23°C durante 1 hora y a continuación se separó por filtración. La capa orgánica se concentró a vacío para dar el compuesto del epígrafe (0,434 g) como un sólido blanco.

20 Producto intermedio 16a:

HPLC: Columna Chiralpack AD 25 cm x 4,6 mm x 5 μ ; fase móvil n-hexano/EtOH 8:2; flujo = 1 ml/min; A = 225 nm; tiempo de retención 10,7 minutos. Relación **16a/16b** = 100:0.

Producto intermedio 17

Éster etílico de ácido 3-pirazin-2-il-propiónico Se añadió butil-litio (2,5 M en hexano - 2560 ml) en 2 horas a un matraz de 10 l cargado con THF (3350 ml) y diisopropilamina (658 g) mientras la temperatura se mantenía a 0-5°C con un baño de hielo. La solución de LDA se preenfrió a continuación hasta -50°C y se añadió una mezcla de metilpirazina (606 g) y THF (590 ml) en 2 horas bajo agitación vigorosa a -40 a -30°C. La solución aniónica de color rojo intenso se bombea a continuación a una mezcla enfriada (-60°C) de bromoacetato de terc-butilo (1255 g) y THF (3360 ml) en un reactor de 20 l. Durante la adición de la solución aniónica, la temperatura en el recipiente de reacción no superaba -55°C. Después de la adición, la mezcla se agita durante 30 min más a -55°C y a continuación se transfiere a un reactor de 30 l (la transesterificación y la retirada de disolventes pueden realizarse en dos pasos de una vez). Una solución de etilato sódico (142 g) disuelto en EtOH (2200 ml) se añadió a continuación a la mezcla naranja y aproximadamente 12 l de disolventes se separaron por destilación hasta que se alcanzaba una temperatura de 80°C en la columna de destilación y 100°C en el líquido de ebullición. La mezcla se enfrió hasta aproximadamente 30°C y a continuación se añadieron tolueno (840 ml), AcOEt (840 ml) y agua (1180 ml). Después de la separación de las fases, la capa orgánica se extrajo tres veces con AcOEt (420 ml) y tolueno (170 ml) cada una. A continuación, las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío y el residuo se separó por destilación en una columna de Vigreux (pe 115 a 130°C a 0,07 mbar) dando el compuesto del epígrafe (579 g).

T.l.c.: CH/EtOAc = 1:1, R_f = 0,36.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 8,57 (d, 1H); 8,52 (dd, 1H); 8,45 (d, 1H); 4,01 (q, 2H); 3,04 (t, 2H); 2,76 (t, 2H); 1,12 (t, 3H).

MS (ES/+): m/z = 181 [M+H]⁺.

Producto intermedio 18**S-(+)-O-Acetilmandelato de (8aS)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-6-ona (enantiómero 1)**

Una solución de ácido (S)-(+)-O-acetilmandélico (2,77 g) en acetona (12 ml) se añadió gota a gota a una solución del producto intermedio **15** (4 g) en acetona (28 ml) a 20°C. La mezcla resultante se sembró para iniciar la precipitación.

El precipitado obtenido se agitó a 20°C a lo largo de 4 horas y a continuación se filtró lavando con acetona (12 ml). El sólido se secó a vacío a 40°C durante 18 horas para dar el compuesto del epígrafe (3,44 g) como un sólido blanco.

HPLC: Columna Chiralpack AD 25 x 4,6 x 5 μ m; fase móvil n-hexano/EtOH=1:1; flujo = 1 ml/min; A = 210 nm; tiempos de retención compuesto del epígrafe 5,42 min., enantiómero (8aR) 6,06 min. E.e. > 94%.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 9,5 (ancho, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,32 (m, 3H); 5,62 (s, 1H); 3,79 (dd, 1H); 3,55 (m, 1H); 3,14-3,02 (2dd, 2H); 2,80 (dt, 1H); 2,52 (dt, 1H); 2,40 (t, 1H); 2,19 (m, 2H); 2,06 (s, 3H); 2,05 (m, 1H); 1,49 (m, 1H).

MS (ES/+): m/z = 141 [M+H-PhCH(OAc)COOH]⁺.

Ejemplo 3 de antagonista de NK1 representativo (ENK3)

5 **[1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(R)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 3a) y**

[1-(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 3b)

Método A:

10 El producto intermedio 12a (168 mg) y triacetoxiborohidruro sódico (127 mg) se añadieron a una solución del producto intermedio **16a** (80 mg) en acetonitrilo anhidro (4 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se agitó a 23°C durante 14 horas. La solución se diluyó con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 5% (5 ml) y se extrajo con AcOEt (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a vacío hasta un residuo que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (AcOEt/MeOH 9:1) para dar fracciones libres:

- 15 1. ejemplo **3a** (18 mg) como un sólido blanco
2. mezcla de ejemplo **3a** y **3b** (160 mg)
3. ejemplo **3b** (8 mg) como un sólido blanco.

Método B:

20 Una solución del producto intermedio **16a** (2,4 g) en acetonitrilo anhidro (80 ml) se añadió a una solución del producto intermedio **12a** (5,7 g) en acetonitrilo anhidro (30 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (4,36 g) en tres porciones cada 15 minutos y la mezcla se agitó a 23°C durante 22 horas. La solución se diluyó con agua (75 ml) y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (25 ml) y se extrajo con AcOEt (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a vacío hasta un residuo que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (CH₂Cl₂/AcOEt/MeOH 50:50:8) para dar cuatro fracciones:

- 25 1. mezcla del ejemplo 3a y el ejemplo 3b (1,27 g) en una relación 1:1
2. ejemplo **3b** (1,66 g) (relación **3a:3b** = 13:87)
3. ejemplo **3b** (420 mg) (relación **3a:3b** = 5:95)
4. ejemplo **3b** (800 mg) (relación **3a:3b** = 2:98)

30 Ejemplo 3a:

T.l.c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f = 0,55.

MS (ES/+) m/z = 629 [M+H]⁺.

35 HPLC: Columna Supelcosil ABZ Plus 25 cm x 4,6 mm x 5 μ; fase móvil NH₄OAc 10 mmol/CH₃CN desde 60:40 hasta 10:90 en 5 min. y a continuación NH₄OAc 10 mmol/CH₃CN durante 10 min.; flujo = 0,8 ml/min; λ = 220 nm; tiempo de retención 9,27 minutos.

Ejemplo 3b:

T.l.c.: AcOEt/MeOH 8:2, R_f=0,48.

MS (ES/+) m/z=629 [M+H]⁺.

40 HPLC: Columna Supelcosil ABZ Plus 25 cm x 4,6 mm x 5 μ; fase móvil NH₄OAc 10 mmol/CH₃CN desde 60:40 hasta 10:90 en 5 min. y a continuación NH₄OAc 10 mmol/CH₃CN durante 10 min.; flujo = 0,8 ml/min; λ = 220 nm; tiempo de retención 8,84 minutos.

Ejemplo 4 de antagonista de NK1 representativo (ENK4)

Hidrocloruro de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico

45 Una solución del ejemplo **3b** (8 mg) en Et₂O seco (1 ml) se trató con ácido clorhídrico (1M en Et₂O -14 μl) a 0°C bajo

una atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se agitó at 0°C durante 20 minutos y a continuación la mezcla se concentró a vacío. El precipitado se lavó con pentano (2 ml) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (7,6 mg).

5 NMR (d₆-DMSO): δ (ppm.) 10,22 (sa) 1H); 7,99 (s, 1H); 7,67 (s, 2H); 7,22 (dd, 1H); 6,94 (dd, 1H); 6,81 (t, 1H); 5,31 (q, 1H); 4,2 (dd, 1H); 4,0-3,86 (ma) 2H); 3,6-3,4 (m, 2H); 3,1-2,7 (m, 4H); 2,73 (s, 3H); 2,4-2,0 (m, 5H); 2,35 (s, 3H); 1,94 (m, 1H); 1,74 (q, 1H); 1,57 (d, 3H); 1,46 (d, 3H).

MS (ES/+) m/z = 629 [M+H-HCl]⁺.

10 HPLC: Columna Supelcosil ABZ Plus 25 cm x 4,6 mm x 5 μ , fase móvil NH₄OAc 10 mmol/CH₃CN desde 60:40 hasta 10:90 en 5 min. y a continuación NH₄OAc 10 mmol/CH₃CN desde 10:90 durante 10 min.; flujo = 0,8 ml/min; λ = 220 nm; tiempo de retención 8,86 minutos.

Columna X-Terra 4,6 x 100 mm, RP18 3,5 μ m; fase móvil: eluyente A: NH₄HCO₃ 5 mM (pH = 8)/CH₃CN 90/10 - eluyente B: NH₄HCO₃ 5 mM (pH = 8)/CH₃CN 10/90 - Gradiente: desde 50% de B hasta 100% de B en 7,5 min; 100% de B durante 0,5 min y a continuación 50% de B durante 3 min.; temp. columna: 40°C; flujo= 1ml/min; λ = 210 nm; tiempo de retención 4,15 minutos.

15 Ejemplo 4a de antagonista de NK1 representativo (ENK4a)

Hidrocloruro de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico como forma cristalina anhidra

20 Una solución de hidróxido sódico al 2% (100 ml) se añadió a una suspensión del ejemplo 5 (10 g) en AcOEt (150 ml). A continuación, la mezcla en dos fases se agitó durante 10 minutos y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y a continuación se concentró a vacío hasta 40 ml. Se añadió AcOEt (100 ml) a la fase orgánica, que a continuación se concentró a vacío una segunda vez hasta 40 ml. La solución se diluyó más con AcOEt (60 ml) y se añadió ácido clorhídrico 5-6 N en isopropanol (3 ml). Después de 5 minutos, la solución transparente se sembró. La precipitación se producía en unos pocos minutos y, después de 20 minutos más de agitación, se añadió n-heptano (100 ml) en 10-15 minutos. La mezcla obtenida se agitó 2 horas a 20°C. El sólido se filtró a continuación, se lavó con AcOEt/n-heptano 1/1 (60 ml) y se secó a vacío a 40°C durante 16 horas para dar el compuesto del epígrafe (8,08 g) como un sólido blanco.

25 Los datos de difracción de rayos X del polvo se presentan en la tabla 2

Tabla 2

30 El patrón de difracción de rayos X del polvo del producto del Ejemplo 4a en términos de espaciamiento d es como sigue

Ángulo (° 2 theta)	valor de d (Å)
3,412	25,87492
6,87	12,85613
9,867	8,95664
12,877	6,86899
14,274	6,19974
15,4	5,74895
16,732	5,29424
17,323	5,11486
17,966	4,93311
18,521	4,78656
19,557	4,53525
22,12	4,01529
22,382	3,96884

24,311	3,65818
27,117	3,28566
27,836	3,20239
28,374	3,14292
28,846	3,0925
29,372	3,03835
33,9	2,64214

Ejemplo 4b de antagonista de NK1 representativo (ENK4b)

Hidrocloruro de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico como forma cristalina de dihidrato

- 5 A 265 mg del ejemplo **4a** se añadieron 3 ml de agua. La suspensión se agitó durante la noche a 25°C y a continuación se centrifugó durante 5 min a 10000 rpm. El sólido se filtró usando un dispositivo de filtración centrífugo (Millipore Ultrafree-MC 0,45 µm) para obtener el compuesto del epígrafe (250 mg).

Los datos de difracción de rayos X del polvo se presentan en la tabla 3

Tabla 3

- 10 El patrón de difracción de rayos X del polvo del producto del Ejemplo **4b** en términos de espaciamento d es como sigue

Ángulo (°2 theta)	valor de (Å)
3,233	27,30972
6,353	13,90157
12,14	7,28437
12,647	6,99378
13,282	6,6605
13,5	6,55347
15,48	5,71928
16,324	5,42557
16,779	5,27951
17,825	4,97188
19,022	4,66158
19,414	4,5685
19,901	4,45772
21,339	4,1605
21,915	4,05245
22,21	3,99923
23,161	3,83714
23,521	3,77915

24,179	3,67782
25,417	3,50136
26	3,42415
26,668	3,33994
28,052	3,17821
28,553	3,1236
29,551	3,0203
31,297	2,85568
32,8	2,72816
34,148	2,62353

Ejemplo 5 de antagonista de NK1 representativo (ENK5)

Maleato de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida de ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico

5 Método A:

El producto intermedio **18** (25 g) se suspendió en acetonitrilo (300 ml) y a continuación se añadió rápidamente TEA (10,4 ml) a fin de obtener la base libre: el aspecto de la suspensión no cambiaba ya que se formaba un nuevo precipitado de sal de acetilmandelato de TEA. La mezcla se mantuvo bajo agitación durante 15-20 minutos. Mientras tanto, el producto intermedio **12a** (25 g) se disolvía en acetonitrilo (125 ml) y la solución así obtenida se añadió rápidamente a la suspensión. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (15 g) todo de una vez y la mezcla se mantuvo bajo condiciones de agitación durante 22 horas. El precipitado blanco se separó por filtración y las aguas madres se evaporaron hasta 100 ml. Se añadió AcOEt (250 ml) a la mezcla así obtenida y la solución resultante se lavó con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 4% (2 x 125 ml) y a continuación con solución de cloruro sódico al 5% (125 ml). La capa orgánica se secó y se evaporó hasta 100 ml. Se añadió alcohol isopropílico (150 ml) y la mezcla se evaporó de nuevo hasta 100 ml. Esta operación se repitió. El volumen final de la mezcla se ajustó hasta 200 ml añadiendo más alcohol isopropílico (100 ml). Una solución de ácido maleico (5,8 g) en alcohol isopropílico (50 ml) se añadió por goteo en alrededor de 10 minutos. La mezcla se sembró y la precipitación se producía en pocos minutos. La suspensión se agitó 1 hora a 20°C y se añadió isooctano (250 ml) en 10 minutos. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. El sólido se filtró y se lavó con isopropanol/isooctano 1/1 (150 ml) y se secó a vacío a 40°C durante 18 horas dando el compuesto del epígrafe (13,75 g) como un sólido blanco.

Método B:

El producto intermedio **18** (1 g) se suspendió en acetonitrilo (12 ml) y a continuación se añadió rápidamente TEA (0,415 ml) a fin de obtener la base libre: el aspecto de la suspensión no cambiaba ya que se formaba un nuevo precipitado de sal de acetilmandelato de TEA. Después de 30 minutos de agitación, la mezcla se trató con triacetoxiborohidruro sódico (0,6 g) más ácido fórmico (0,224 ml).

Mientras tanto, el producto intermedio **12a** (1 g) se disolvió en acetonitrilo (6 ml) y la solución así obtenida se añadió rápidamente a la suspensión y la mezcla resultante se mantuvo bajo condiciones de agitación durante 18 horas. La suspensión se evaporó hasta un volumen pequeño. Se añadió AcOEt (10 ml) a la mezcla así obtenida y la solución resultante se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso al 4% (2 x 5 ml) y a continuación con solución de cloruro sódico al 5% (5 ml). La capa orgánica se secó y se evaporó hasta una espuma blanca.

Se añadió alcohol isopropílico (10 ml) y la mezcla se evaporó de nuevo hasta sequedad. Una vez más, la espuma resultante se disolvió en alcohol isopropílico (8 ml) y se trató con una solución de ácido maleico (0,232 g) en alcohol isopropílico (2 ml). Después de 30 minutos, la mezcla se sembró y se produjo precipitación en unos pocos minutos. La suspensión se agitó 1 hora a 20°C y a continuación se añadió gota a gota isooctano (10 ml) a lo largo de 5-10 minutos. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. El sólido se filtró y se lavó con isopropanol/isooctano 1/1 (5 ml) y se secó a vacío a 40°C durante 18 horas dando el compuesto del epígrafe (0,639 g) como un sólido blanco.

HPLC: Columna X-Terra 4,6 x 100 mm, RP18 3,5 µm; fase móvil: eluyente A: NH₄HCO₃ 5 mM (pH=8)/CH₃CN 90/10 - eluyente B: NH₄HCO₃ 5 mM (pH=8)/CH₃CN 10/90 - Gradiente: desde 50% de B hasta 100% de B en 7,5 minutos;

100% de B durante 0,5 minutos y a continuación 50% de B durante 3 minutos; temp. columna 40°C; flujo = 1ml/min; λ = 210 nm; tiempos de retención 4,15 minutos, >99% a/a.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 7,98 (sa 1H); 7,68 (sa 2H); 7,21 (dd, 1H); 6,93 (dd, 1H); 6,81 (dt, 1H); 6,09 (s, 2H); 5,31 (q, 1H); 4,19 (dd, 1H); 3,93 (m, 1H); 3,74 (ma 1H); 3,46 (m, 1H); 3,45 (ma 1H); 3,30 (ma 2H); 2,93 (ta, 1H); 2,79 (t, 1H); 2,73 (s, 3H); 2,73 (ma 1H); 2,60 (ma 1H); 2,35 (s, 3H); 2,23 (m, 2H); 2,12 (m, 1H); 2,04 (bd, 1H); 1,98 (da, 1H); 1,84 (m, 1H); 1,64 (q, 1H); 1,56 (m, 1H); 1,46 (d, 3H).

MS (ES/+): m/z = 629 [MH-HOOCCHCHCOOH]⁺.

Producto intermedio 19

[2S]-Fenil-piperidin-[3S]-ilamina

10 Sal de ácido [2S,3S]-bis(4-metil-benzoiloxi)-succínico de [2S]-fenil-piperidin-[3S]-ilamina (1:1) (6,9 g) se recogió en solución acuosa concentrada de amoníaco 0,880 (100 ml) y se batió durante uno pocos minutos. La solución básica se extrajo con cloroformo (3 x 150ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para dar [2S]-fenil-piperidin-[3S]-ilamina (1,85 g) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20}$ (sal de HCl) = +65,48° (C = 0,006 g/ml)

15 ¹H NMR (sal de HCl, D₂O) δ 2,05 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 4,16 (q, 1H, J = 4Hz), 4,99 (d, 1H, J = 4Hz), 7,45 (m, 2H), 7,59 (m, 3H).

20 Una pequeña muestra de la base libre (50 mg) se derivó como su análogo trifluoroacetílico durante el análisis de HPLC quiral. La muestra se disolvió en acetonitrilo (4 ml) y se trató con 1-(trifluoroacetil)imidazol (0,4 ml). La solución se agitó a 65° durante 1 h, se concentró a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (5 ml). La capa orgánica se lavó con ácido sulfúrico diluido (2 ml) y a continuación la capa orgánica se concentró y se disolvió en hexano-alcohol isopropílico (98:2) durante la inyección en la columna de HPLC.

HPLC quiral (columna Chiracel-OD-H, lote n° 09-02-20709, eluyente hexano-alcohol isopropílico 98:2, caudal 1 ml/min, detección uv 230 nm, temperatura 40°), tiempo de retención 12,93 min.

Producto intermedio 20

2-Hidroxi-5-tetrazol-1-il-benzaldehído

25 Una solución de 4-tetrazol-1-il-fenol (0,01 mol) en ácido trifluoroacético (20 ml) y hexametilentetramina (0,04 mol) se calentó a 70° durante 18 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se extinguió con solución de ácido sulfúrico 2 N (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó mediante FCC (diclorometano/metanol (9:1)) para proporcionar el compuesto del epígrafe con un rendimiento de 30%.

T.l.c. (diclorometano/metanol (9: 1)) Rf 0,6

El producto intermedio 21 se preparó a través de un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 20:

Producto intermedio 21

2-Hidroxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzaldehído

35 A partir de 4-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-fenol (45 mmol) para dar el compuesto del epígrafe (8,8 g) como un sólido amarillo claro.

T.l.c. (Hexano/éter (2:1)) Rf 0,36

Producto intermedio 22

2-Metoxi-5-tetrazol-1-il-benzaldehído

40 A una solución of 2-hidroxi-5-tetrazol-1-il-benzaldehído (2,63 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se añadieron carbonato potásico (3,95 mmol) y yodometano (3,95 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y el sólido blanco formado se filtró para proporcionar el compuesto del epígrafe con un rendimiento de 67%.

T.l.c. (éter) Rf 0,45.

45 El producto intermedio 23 se preparó a través de un procedimiento similar al descrito para el producto intermedio 22:

Producto intermedio 23**2-Metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzaldehído**

A partir de 2-hidroxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzaldehído (1,56 mmol) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (0,48 g).

5 T.l.c. (éter/hexano (2:1)) Rf 0,38.

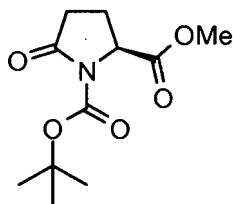
Ejemplo 6 de antagonista de NK1 representativo (ENK6)**Dihidrocloruro de [2-metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-bencil]-([2S, 3S]-2-fenil-piperidin-3-il)-amina**

Una mezcla de [2S]-fenil-piperidin-[3S]-ilamina (1,14 mmol), 2-metoxi-5-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-benzaldehído (1,2 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (2,37 mmol) y ácido acético (3 gotas) en diclorometano (25 ml) se agitó a 23° bajo nitrógeno durante 64 h. Se añadió solución de carbonato sódico 2 N (50 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. La purificación mediante FCC con diclorometano/etanol/amoníaco (400:10:1 → 100:10:1) daba un aceite viscoso incoloro. Este se disolvió en metanol (10 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno etéreo 2 N (~10 ml). La evaporación a vacío y la trituración con acetato de i-propilo daban el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (210 mg).

15

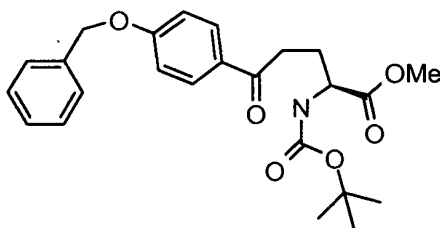
T.l.c. (Diclorometano/etanol/amoníaco (200:10:1)) Rf 0,39

Rotación Óptica (c 0,003 g/ml de agua) +50,35°.

Producto intermedio 24**(2S)-5-Oxo-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo**

A una solución de 5-oxo-L-prolinato de metilo disponible comercialmente (20 g, 140 mmol) en DCM (200 ml) se añadieron trietilamina (19,6 ml, 140 mmol), DMAP (17,2 g, 140 mmol) y a continuación gota a gota una solución de BOC₂O (61 g, 280 mmol) en DCM (100 ml). La mezcla roja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, el disolvente se retiró bajo presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (7:3 a 4:6) para proporcionar (después de una trituración en hexano/éter dietílico 1:1) el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (32,4 g, 96%); Rf (ciclohexano:acetato de etilo = 65:35): 0,21; ¹H NMR (300 MHz, COCl₂) δ (ppm): 4,62 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

25

Producto intermedio 25**(2S)-2-(((1,1-Dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-5-oxo-5-[4-[(fenilmetil)oxi]fenil]pentanoato de metilo**

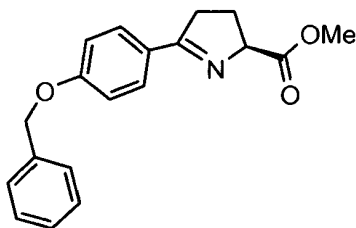
Se añadió gota a gota solución de n-butil-litio 1,6 M en hexanos (0,88 ml, 1,4 mmol) a una solución de 1-bromo-4-[(fenilmetil)oxi]benzeno disponible comercialmente (390 mg, 1,48 mmol) en THF seco (2 ml) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a -78°C durante 40 minutos y a continuación se añadió gota a gota a una solución de (2S)-5-oxo-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (300 mg, 1,23 mmol) en THF seco (2,4 ml) previamente enfriada hasta -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 40 minutos y a -40°C durante 1 h y a continuación se extinguió a -40°C con una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La mezcla se diluyó

35

con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó a continuación con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida para dar el material en bruto, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (95:5), proporcionando así el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (170 mg, 32%); R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 8:2): 0,30; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, COCl_3) δ (ppm): 7,95 (d, 2H), 7,50-7,33 (m, 5H), 7,03 (d, 2H), 5,20 (sa) 1H), 5,15 (s, 2H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,15-2,95 (m, 2H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Producto intermedio 26:

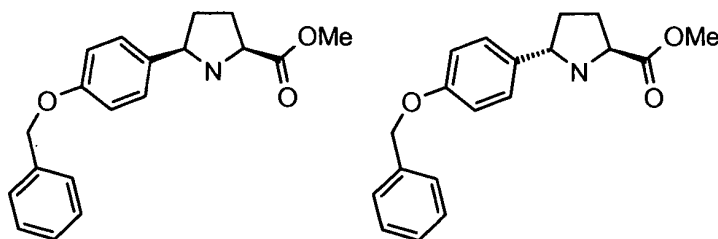
(2S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo



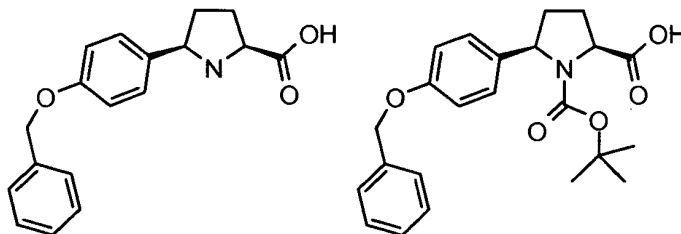
- 10 A una solución de (2S)-2-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)-5-oxo-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}pentanoato de metilo (323 mg, 0,75 mmol) en DCM seco (4 ml) a 0°C , bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) gota a gota. La solución de color rosa claro resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 hora y a continuación se evaporó bajo presión reducida, produciendo el compuesto del epígrafe (291 mg, 0,68 mmol, 91%) como un aceite verdoso que puede usarse en la siguiente etapa sin ninguna purificación más; R_t (HPLC): 3,69 min; MS: (ES/+) m/z : 310 [MH⁺], $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ requiere 309.

Producto intermedio 27: (5R)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinato de metilo (I27)

Producto intermedio 28: (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinato de metilo (I28)



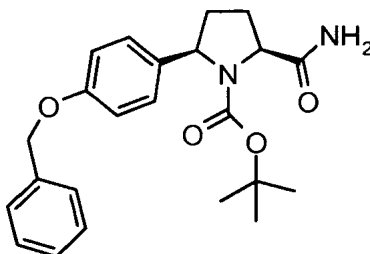
- 20 A una solución de (2S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (13,7 g, 32,4 mmol) en MeOH (200 ml) se añadió PtO_2 (240 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (2 atmósferas) durante 6 horas. A continuación, el catalizador se separó por filtración y el disolvente se retiró bajo presión reducida para dar un aceite rojo que se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de NaHCO_3 . El material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (9:1 a 8:2) para proporcionar los compuestos del epígrafe:
- 25 I27, 4,15 g, 13,3 mmol, $R = 41\%$. MS: (ES/+) m/z : 312 [MH⁺] $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ requiere 311. R_t (HPLC): 3,80 min. R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 7:3): 0,18. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,40 (d, 2H); 7,35 (t, 2H); 7,33 (d, 2H); 7,29 (t, 1H); 6,93 (d, 2H); 5,03 (s, 2H); 4,23 (dd, 1H); 4,00 (dd, 1H); 3,71-3,79 (m, 3H); 2,18-2,30 (m, 1H); 2,09-2,18 (m, 2H); 1,67-1,78 (m, 1H). Podía observarse NOE entre el protón en C2 y el protón en C5.
- 30 I28, 0,6 g, 1,9 mmol, $R = 6\%$. MS: (ES/+) m/z : 312 [MH⁺]. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ requiere 311; R_t (HPLC): 3,73 min. R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 7:3): 0,32. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,40 (d, 2H); 7,35 (t, 2H); 7,29 (d, 2H); 7,28 (t, 1H); 6,91 (d, 2H); 4,97-5,07 (m, 2H); 4,29 (dd, 1H); 4,09 (dd, 1H); 3,71-3,75 (m, 3H); 2,29-2,42 (m, 1H); 2,09-2,20 (m, 1H); 1,90-2,02 (m, 1H); 1,69-1,82 (m, 1H). No se observaba NOE entre el protón en C2 y el protón en C5.

Producto intermedio 29: (SR)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolina (I29)**Producto intermedio 30: (5R)-1-[[1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolina (I30)**

5 A una solución de (5R)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinato de metilo (120 mg, 0,38 mmol) en THF (2,3 ml) se añadió monohidrato de LiOH (26 mg, 0,61 mmol) disuelto en agua (1,1 ml), seguido por metanol (1,1 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y a continuación se dejó durante la noche a -180°C . A continuación, el disolvente orgánico se evaporó bajo presión reducida manteniendo la temperatura a 38°C y el residuo acuoso que contiene el producto intermedio ácido (I29, Rt (HPLC) = 3,63 min. MS: (ES/+) m/z: 298 [MH⁺]. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ requiere 297) se trató con BOC_2O (168 mg, 0,77 mmol) disuelto en THF (1,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El disolvente orgánico se evaporó y la solución acuosa básica se acidificó a 0°C con solución acuosa de HCl 1 N hasta pH = 3, esta solución acuosa ácida se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La fase orgánica secada sobre Na_2SO_4 y evaporada bajo presión reducida daba un sólido, que se trituró en n-hexanos (3 x 6 ml) proporcionando el compuesto del epígrafe como un polvo blanco (I30, 137 mg, 90% durante dos etapas); Rt (HPLC): 5,81 min; Rf (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,34; MS: (ES/+) m/z: 420 [M+Na⁺] $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ requiere 397; MS: (ES/-) m/z: 396 [M-H] $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ requiere 397; ^1H NMR (300 MHz, COCl_3) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,10 (ma, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,65 (ma, 1H), 4,50 (ma, 1H), 2,58 (ma, 1H), 2,31 (ma, 1H), 2,11-1,90 (m, 2H), 1,16 (s, 9H).

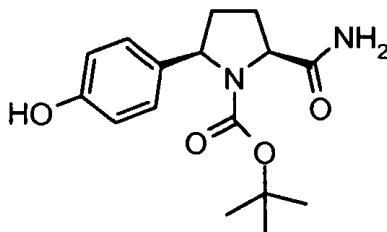
10

15

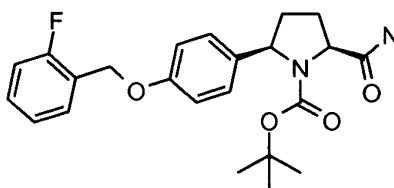
Producto intermedio 31 :**(2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

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

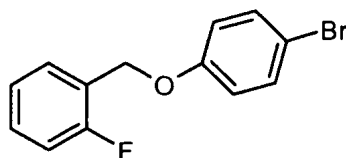
25

Producto intermedio 32:**(2S,5R)-2-(Aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

A una solución de (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-[(fenilmetil)oxi]fenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,2 g, 3,02 mmol) en metanol (25 ml) se añadió Pd/C 10% en peso (210 mg) y la mezcla se agitó bajo hidrógeno (1 atm) durante 6 horas. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se retiró bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (870 mg, 94%); Rt (HPLC): 3,61 min; Rf (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,18; MS: (ES/+) m/z: 329 [M+Na⁺]. C₁₆H₂₂N₂O₄ requiere 306; ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 9,15 (sa 1H); 7,40 (ma, 2H); 7,30 (s, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,65 (d, 2H); 4,50-4,80 (m, 1H); 4,05-4,28 (m, 1H); 2,07-2,24 (m, 1H); 1,95-2,07 (m, 1H); 1,60-1,89 (m, 2H); 1,00-1,45 (m, 9H).

Producto intermedio 33:**(2S,5R)-2-(Aminocarbonil)-5-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

1-(Bromometil)-2-fluorobenceno (30 μl, 0,220 mmol) se añadió a una solución de (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (45 mg, 0,146 mmol) y carbonato potásico (30 mg, 0,217 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de que se hubiera acabado la reacción, según se muestra mediante TLC, se añadieron acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó a continuación con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo (7:3 a 6:4) para proporcionar el compuesto del epígrafe (51 mg, 85%); Rt (HPLC): 5,56 min; Rf (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,28; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,56-7,48 (m, 1H); 7,37-7,28 (m, 1H); 7,24-7,06 (m, 5H); 6,93 (d, 2H); 5,45-5,37 (s a, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,73-4,60 (m, 1H); 4,53-4,45 (m, 1H); 2,58-2,48 (m, 1H); 2,34-2,25 (m, 1H); 2,09-1,93 (m, 2H); 1,28-1,13 (s a, 9H).

Producto intermedio 34:**1-[(4-bromofenoxi)metil]-2-fluorobenceno**

Procedimiento 1: A una solución de 4-bromofenol (502,08 g) disuelto en acetona (7322 ml) se añadió K₂CO₃ (570 g) y a continuación bromuro de bencilo (523 g). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 25°C, se filtró y la torta filtrante se lavó con MTBE (1046 ml). El filtrado combinado se concentró hasta 1000 ml y se añadió MTBE (4184 ml). La mezcla se lavó con una solución acuosa de NaOH 1 M (1464 ml), a continuación con salmuera (1300 ml) y la fase orgánica se concentró hasta sequedad. Se añadió THF (1300 ml) y el disolvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del epígrafe (902,1 g); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,54 (td, 1H); 7,46 (d, 2H); 7,42 (m, 1H); 7,23 (m, 2H); 7,01 (d, 2H); 5,13 (s, 2H).

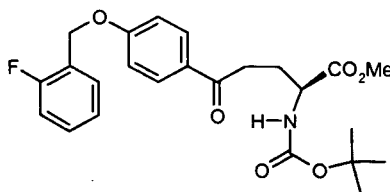
Procedimiento 2: Una mezcla agitada de 4-bromofenol (19,22 g, 111 mmol), bromuro de ortofluorobencilo (20 g,

105,8 mmol) y carbonato potásico (21,9 g, 158,4 mmol) en acetona (280 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, lavando el sólido con TBME (40 ml). El filtrado y los lavados combinados se concentraron bajo vacío hasta un volumen final de aproximadamente 40 ml. La solución resultante se diluyó con TBME (160 ml) y se lavó con hidróxido sódico 1 M y salmuera y a continuación se concentró bajo vacío hasta un aceite que se solidificaba lentamente para dar el compuesto del epígrafe (28,9 g).

^1H NMR (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$). δ (ppm): 5,10 (s, 2H), 6,86 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,38 (m, 1H).

Producto intermedio 35:

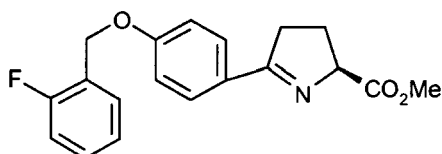
(2S)-2-(((1,1-Dimetiletil)oxi)carbonil)amino}-5-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-5-oxopentanoato de metilo



Procedimiento 1: A una suspensión agitada de magnesio metálico (90 g) en THF seco (600 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió yodo (0,3 g). La mezcla se calentó hasta una temperatura interna de $64 \pm 2^\circ\text{C}$. Una solución de 1-[(4-bromofenoxi)metil]-2-fluorobenceno (693 g) en THF (1500 ml) se añadió en dos partidas. En primer lugar, se añadieron 45 ml. En segundo lugar, la solución restante (1455 ml) se añadió gota a gota. Después de la adición, la reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Esta mezcla de reacción se añadió lentamente a continuación a una solución de (2S)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil-2-metilo (300 g) en THF (1500 ml) enfriada hasta -60°C , manteniendo la temperatura interna por debajo de -60°C . La adición se completó en 2 horas. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos más después de la adición. A continuación, se añadió gota a gota alcohol isopropílico (300 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -60°C . Una mezcla de solución acuosa saturada de cloruro amónico/solución acuosa saturada de cloruro sódico (2/1; 900 ml) se añadió mientras se mantenía la temperatura a -50°C . Se añadió agua (600 ml) para disolver el precipitado amarillo. La fase orgánica se separó y se lavó con solución acuosa de NaCl al 13% (600 ml). La fase orgánica se concentró hasta sequedad. A continuación, se añadió EtOAc (1500 ml) y la solución se evaporó bajo presión reducida para retirar agua. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (90:10 a 8:2) para proporcionar el compuesto del epígrafe (287 g); ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,93 (d, 2H); 7,57 (td, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,27 (m, 3H); 7,14 (d, 2H); 5,24 (s, 2H); 4,04 (m, 1H); 3,61 (s, 3H); 3,03 (m, 2H); 1,94 (m, 2H); 1,38 (s, 9H).

Procedimiento 2: A una mezcla de virutas de magnesio (12,79 g, 533 mol), una traza de yodo y 1,2-dibromoetano en THF (86 ml) a $70\text{--}75^\circ\text{C}$ se añadió una solución de (4-bromofenil)-(2-fluorofenil)metil-éter (100 g, 355,6 mmol) en THF (216,25 ml) a lo largo de aproximadamente 2 horas. La mezcla se calentó durante 2 horas más a $70\text{--}75^\circ\text{C}$ y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente para dar una solución del reactivo de Grignard. Una solución de (2S)-5-oxo-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (43,25 g, 177,8 mmol) en THF (216,25 ml) se enfrió hasta -60°C y la solución del reactivo de Grignard se añadió a lo largo de 1 hora, y a continuación la mezcla se agitó durante 3 horas a -60°C . Se añadió gota a gota isopropanol (43,25 ml), seguido por cloruro amónico acuoso saturado (86,5 ml) y salmuera (43,25 ml), y a continuación la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua (173 ml) y ácido acético al 50% (50 ml) hasta pH 6-7, seguido por acetato de etilo (129,7 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 129,7 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y a continuación se concentraron bajo vacío. El residuo se agitó con hexano (216,2 ml) y a continuación el sólido se filtró y se lavó con hexano. Se añadió isopropanol (432,5 ml) al sólido resultante y la mezcla se agitó a 45°C durante 15 minutos, a continuación se enfrió hasta $5\text{--}10^\circ\text{C}$ y se agitó durante 2 horas. El sólido se filtró, se lavó con isopropanol y se secó para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

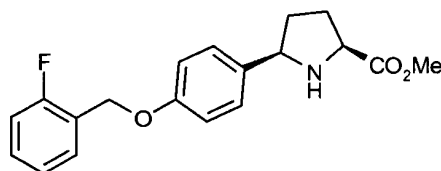
^1H NMR (300 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$): δ (ppm): 1,42 (s, 9H); 2,04 (m, 1H); 2,28 (m, 1H); 3,03 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 4,37 (m, 1H); 5,19 (a, 1H); 5,20 (s, 2H); 7,02 (d, 2H); 7,11 (t, 1H); 7,17 (t, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,48 (t, 1H); 7,94 (d, 2H).

Producto intermedio 36:**(2S)-5-{4-[(2-Fluorobencil)oxi]fenil}-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo**

Procedimiento 1: A una solución de (2S)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-5-oxopentanoato de metilo (243 g) en DCM seco (2430 ml) a 0°C se añadió TFA (461 ml) gota a gota. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El disolvente y el TFA en exceso se retiraron bajo vacío y el aceite oscuro resultante se separó por arrastre con EtOAc (2 x 1215 ml) y se dejó durante la noche bajo un alto vacío. El compuesto del epígrafe (392 g) se obtuvo como un aceite rojo y se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación más; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,16 (m, 2H); 7,60 (td, 1H); 7,46 (m, 1H); 7,34 (m, 2H); 7,27 (m, 2H); 5,32 (s, 2H); 5,25 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,57 (m, 2H); 2,60 (m, 1H); 2,34 (m, 1H).

Procedimiento 2: Una solución de (2S)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-5-oxopentanoato de metilo (46 g, 103 mmol) en DCM (437 ml) se trató gota a gota con ácido trifluoroacético (87,4 ml) a 0-5°C, a continuación se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La solución se enfrió hasta 0-5°C y se añadió solución de hidróxido sódico hasta un pH final de aproximadamente 7. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (13 ml), a continuación las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y a continuación se concentraron bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido (33,3 g).

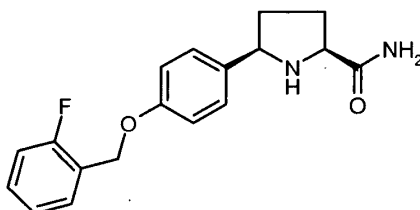
¹H NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 2,35 (m, 2H); 2,95 (m, 1H); 3,12 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,89 (dd, 1H); 5,18 (s, 2H); 7,00 (d, 2H); 7,10 (m, 1H); 7,16 (m, 1H); 7,29 (m, 1H); 7,5 (t, 1H); 7,85 (d, 2H).

Producto intermedio 37:**(5R)-5-{4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-L-prolinato de metilo**

Procedimiento 1: (2S)-5-{4-[(2-Fluorobencil)oxi]fenil}-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (392 g) se disolvió en EtOAc (3160 ml) en un reactor de hidrogenación. Se añadió platino al 5% sobre carbono (código de Engelhard 44379, contenido de humedad alrededor de 50%, 15,8 g), el reactor se llenó con hidrógeno gaseoso hasta una presión de 2 atm y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1,5 horas. El reactor se despresurizó y el catalizador gastado se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc (2 x 500 ml, y a continuación 200 ml más). Se añadió al filtrado solución saturada de NaHCO₃ (600 ml), seguido por solución acuosa de Na₂CO₃ al 13% p/p (hasta pH = 9, 1000 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos y las fases se dejaron separar a continuación. La fase acuosa se retiró y a continuación la capa orgánica se lavó una vez con salmuera (600 ml). La solución resultante se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (1:1) para proporcionar el compuesto del epígrafe (133 g); ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,55 (dt, 1H); 7,41 (m, 1H); 7,34 (m, 2H); 7,23 (m, 2H); 6,97 (m, 2H); 5,12 (s, 2H); 4,09 (dd, 1H); 3,83 (dd, 1H); 3,66 (s, 3H); 2,97 (sa, 1H); 2,04 (m, 2H); 1,94 (m, 1H); 1,52 (m, 1H).

Procedimiento 2: Una solución de (2S)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (34 g, 103,5 mmol) en acetato de etilo (272 ml) se puso en un autoclave y se trató con ácido trifluoroacético (7,2 ml). Catalizador de platino al 5% sobre carbono (1,7 g) se transfirió como una suspensión con acetato de etilo (68 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una presión de hidrógeno de 3,45 bar (50 psi) durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de Hyflo, lavando con acetato de etilo (272 ml), a continuación el filtrado se lavó con solución acuosa de carbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, a continuación se concentró bajo vacío, y el residuo se secó para dar el compuesto del epígrafe como un aceite en bruto (que también comprende algo del isómero anti).

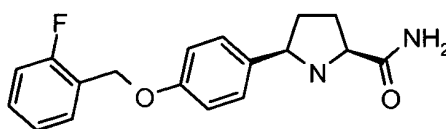
¹H NMR (300 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 1,7 (m, 1H); 2,18 (m, 4H); 3,75 (s, 3H); 3,91 (m, 1H); 4,15 (m, 1H); 5,13 (s, 2H); 6,96 (d, 2H); 7,07 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,38 (d, 2H); 7,5 (t, 1H).

Ejemplo 7 de bloqueador de canales del Na representativo (Ena7) (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida

Procedimiento 1: Una solución de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinato de metilo (32,5 g, 98,6 mmol) en metanol (65 ml) se enfrió hasta 0-10°C. Una solución de amoníaco en metanol (alrededor de 11,2 M) se añadió en cuatro porciones a lo largo de 11 horas (175,4 ml, 43,8 ml, 43,8 ml, 43,8 ml) y a continuación la reacción se agitó a 15-20°C durante 22 horas. Amoníaco y metanol se retiraron bajo vacío, a continuación se añadió tolueno (65 ml) y la mezcla se calentó hasta 60-65°C para dar una solución, que a continuación se concentró bajo vacío y el residuo se secó a 60°C. Se añadieron tolueno (130 ml) y metanol (0,32 ml) al residuo y la mezcla se calentó hasta 70-75°C. La solución resultante se enfrió a continuación hasta 15-20°C y se agitó durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con tolueno y se secó a 45-50°C para dar el compuesto del epígrafe (21,8 g) como un sólido.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,39 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 2,04 (m, 2H); 3,54 (m, 1H); 4,09 (m, 1H); 5,12 (s, 2H); 6,96 (d, 2H); 7,15 (m, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,34 (d, 2H); 7,41 (m, 2H); 7,55 (t, 1H).

Procedimiento 2: (5R)-5-(4-[[2-fluorobencil]oxi]fenil)-L-prolinato de metilo (127 g) se disolvió en solución de NH₃ 7 N en MeOH (1016 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió más solución de NH₃ 7 N en MeOH (63 ml) y la mezcla se agitó durante 15 horas más. El disolvente se retiró bajo presión reducida y se añadió MeOH (635 ml). La solución se evaporó hasta sequedad y el sólido blanco obtenido se dejó bajo alto vacío a lo largo del fin de semana. El sólido blanco se suspendió en una mezcla de MTBE/tolueno 1:1 (254 ml) a 20°C y se agitó durante 1 h. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con MTBE (254 ml). El sólido blanco se secó a 40°C durante la noche bajo vacío proporcionando 122,4 g de material. Este material se resuspendió en una mezcla de MTBE/tolueno 1:1 (245 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con MTBE (245 ml). El sólido blanco obtenido se secó a 40°C durante la noche bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe (109 g). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,54 (td, 1H); 7,41 (m, 1H); 7,38 (m, 2H); 7,34 (d, 2H); 7,24 (m, 2H); 7,13 (sa, 1H); 6,96 (d, 2H); 5,12 (s, 2H); 4,09 (dd, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,24 (sa, 1H); 2,07 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,85 (m, 1H); 1,40 (m, 1H).

Ejemplo 8 de bloqueador de canales del Na representativo (ENa8):**Hidrocloruro de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida**

.HCl

Procedimiento 1: A una solución de (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1, 1-dimetiletilo (51 mg, 0,123 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (0,9 ml) y metanol (1 ml) se añadió cloruro de acetilo (28 μl, 2,5 eq) a 0°C. La mezcla se batió durante 1,5 h y se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente, el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (42 mg, cuant.); HPLC quiral: Columna: chiralcel OD 10 μm, 250 x 4,6 mm; Fase móvil: A: n-Hexano; B: Etanol; Gradiente: B al 30% isocrático; Caudal: 0,8 ml/min; Intervalo de longitud de onda UV: 200-400 nm; Tiempo de análisis: 22 min; tiempo ret.: 12,0 min. [α]_D²⁰ = -30,50°. MS: (ES/+) m/z: 315 [MH⁺], C₁₈H₁₉FN₂O₂ requiere 314; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,19 (s an, 1H), 8,13 (s an, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60-7,77 (m, 1H), 7,51 (dt, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,05 (d, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,49-4,60 (m, 1H), 4,19-4,28 (m, 1H), 2,17-2,38 (m, 2H), 2,05-2,16 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H).

Procedimiento 2: ((5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida (109 g) se disolvió en DCM (654 ml) y se añadió Et₂O (654 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota HCl 1 N en Et₂O (380,4 ml) a temperatura ambiente. La suspensión se enfrió hasta 0°C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. El sólido se filtró, se lavó con Et₂O (2 x 327 ml) y se secó a 40°C bajo vacío durante la noche para proporcionar cristales de la Forma 1 del compuesto del epígrafe (121,24 g). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,72 (sa, 1H); 8,10 (sa, 1H); 8,08 (s,

1H); 7,72 (s, 1H); 7,56 (td, 1H); 7,49 (d, 2H); 7,43 (qd, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,10 (d, 2H); 5,17 (s, 2H); 4,61 (dd, 1H); 4,30 (dd, 1H); 2,32 (m, 2H); 2,16 (m, 1H); 2,02 (m, 1H).

5 Procedimiento 3: ((5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida (10 g, 31,8 mmol) se disolvió en DCM (50 ml) y se agitó con carbón vegetal (1 g), a continuación se filtró, lavando con DCM (30 ml). El residuo se concentró bajo vacío, retirando aproximadamente 20 ml de DCM. Se añadió éter (60 ml), seguido por una solución de HCl en éter (0,84 N, 40 ml), y la mezcla se agitó a continuación a 20-25°C durante 30 min, y a continuación se enfrió hasta 0-5°C y se agitó durante 2 horas. El sólido se filtró, se lavó con éter y a continuación se secó a temperatura ambiente para dar cristales de la Forma 1 del compuesto del epígrafe (10,25 g).

10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,04 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 2,32 (m, 2H); 4,34 (m, 1H); 4,64 (m, 1H); 5,18 (s, 2H); 7,10 (d, 2H); 7,25 (m, 2H); 7,40-7,60 (m, 4H); 7,77 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 11,03 (a, 1H).

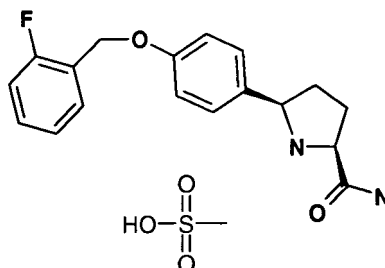
15 Procedimiento 4: En un matraz de fondo redondo, una solución de ((5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida (1,4 g, 4,45 mmol) en acetato de etilo (14 ml) y MeOH (2,5 ml) a 0°C se trató con HCl 1 M en éter dietílico (1,1 eq, 4,89 ml). La precipitación se produjo bastante pronto y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se diluyó a continuación con éter dietílico (10 ml) y a continuación se filtró sobre un filtro de Gooch (porosidad 4, diámetro 5 cm). La torta se lavó sobre el filtro con éter dietílico (2 x 20 ml) y el sólido blanco así obtenido se transfirió a un matraz de fondo redondo, se secó bajo alto vacío a 40°C durante 2 h y a continuación a temperatura ambiente durante 18 horas. Se obtuvo un sólido blanco (1,51 g) de cristales de la Forma 1 del compuesto del epígrafe.

20 Procedimiento 5: ((5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida (25 g, 79,5 mmol) se disolvió en acetato de etilo (750 ml) y se agitó con carbón vegetal (2,5 g) y a continuación se filtró, lavando con acetato de etilo (125 ml). Al filtrado y los lavados se añadió una solución de HCl en éter (1 N, 103 ml) a lo largo de 30 minutos a 20-25°C y la mezcla se filtró a continuación a 20-25°C durante 30 min, a continuación se enfrió hasta 0-5°C y se agitó durante 2 horas. El sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo (2 x 70 ml) y a continuación se secó a temperatura ambiente para dar cristales de la Forma 1 del compuesto del epígrafe (25,5 g).

25 Se han identificado picos únicos y discriminatorios de la Forma 1 del compuesto del epígrafe del Ejemplo 8 y se ilustran en la tabla posterior:

Posición [°2Th.]	espaciamiento d [Å]
4,7	18,6
9,5	9,3
12,6	7,0
14,3	6,2
19,2	4,6
20,3	4,4
20,9	4,2
24,0	3,7
26,4	3,4

Punto de fusión: 230°C.

Ejemplo 9 de bloqueador de canales del Na representativos (Ena9):**Metanosulfonato de (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida**

5 EtOAc (6 ml) se añadió a (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida (300 mg) y esto se calentó a 60°C durante una hora para disolver el compuesto. A continuación, se añadió ácido metanosulfónico (65 µl, 1,05 eq) a la solución y, tan pronto como se añadía el ácido, la solución se volvía turbia. Esto se dejó a continuación en un ciclo de temperatura (0-40°C) durante 2 días. El compuesto se aisló mediante filtración como un sólido blanco, se lavó con EtOAc y se secó a vacío a 40°C durante el fin de semana para proporcionar 335 mg del compuesto del epígrafe.

Punto de fusión: 192°C.

Ensayos Biológicos

10 La capacidad de un compuesto para actuar como un antagonista del receptor NK1 puede determinarse usando el modelo de golpeo de las patas del jerbo según se describe por Rupniak & Williams, Eur. Jour. of Pharmacol., 1994.

15 El compuesto se administra oralmente y cuatro horas más tarde un agonista de NK1 (p. ej. delta-aminovaleril⁶[Pro⁹,Me-Leu¹⁰]-sustancia P (7-11)) (3 pmol en 5 µl icv) se infunde directamente en los ventrículos cerebrales de los animales. La duración del golpeo de las patas traseras inducido por el agonista de NK1 (p. ej. delta-aminovaleril⁶[Pro⁹,Me-Leu¹⁰]-sustancia P (7-11)) se registra continuamente durante 3 min usando un cronómetro. La dosis del compuesto de prueba requerida para inhibir en 50% el golpeo inducido por el agonista de NK1 (p. ej. delta-aminovaleril⁶[Pro⁹,Me-Leu¹⁰]-sustancia P (7-11)) expresada como mg/kg se denomina el valor ED50. Alternativamente, los compuestos pueden administrarse subcutáneamente o intraperitonealmente.

20 La capacidad de los compuestos de la invención para modular el subtipo de canal del sodio regulado por voltaje Na V 1.3 puede determinarse mediante el siguiente ensayo.

Biología celular

25 Líneas celulares adecuadas que expresan canales hNav1.3 se crearon al transfectar células de CHO con el vector pCIN5-hNav1.3 usando el método de transfección de lipofectamina (Invitrogen). pCIN5 es un vector bicistrónico para la creación de líneas celulares de mamífero que predispone a todas las células resistentes a la neomicina a expresar proteína recombinante (véase Rees S., Coote J., Stable J., Goodson S., Harris S. & Lee M.G. (1996) Biotechniques, 20, 102-112) en virtud de que el cDNA recombinante está ligado al cDNA del marcador seleccionable con neomicina aguas abajo del promotor de CMV (para los detalles completos, véase Chen YH, Dale TJ, Romanos MA, Whitaker WR, Xie XM, Clare JJ. Cloning, distribution and functional analysis of the type III sodium channel from human brain Eur J Neurosci, 12 de dic. de 2000, 4281-9). Las células se cultivaron en medio de Dulbecco modificado de Iscove (Invitrogen) que comprendía 10% de suero bovino fetal, 1% de L-glutamina, 1% de penicilina-estreptomina (Invitrogen), 1% de aminoácidos no esenciales, 2% de suplemento H-T y 1% de G418 (Invitrogen) y se mantuvieron a 37°C en un ambiente humidificado que comprendía 5% de CO₂ en aire. Las células se liberaron del matraz de cultivo T175 durante el pasaje y la recolección usando Versene (Invitrogen).

Preparación de células

35 Las células se hicieron crecer hasta 60-95% de confluencia en un matraz T75. Las células se recogieron al retirar el medio de crecimiento e incubar con 1,5 ml de Versene (Invitrogen, 15040-066) calentado (37°C) durante 6 min. Las células recogidas se suspendieron en 10 ml de PBS (Invitrogen, 14040-133). La suspensión celular se puso a continuación en un tubo de centrifuga de 10 ml y se centrifugó durante 2 min a 700 rpm. Después de la centrifugación, el sobrenadante se retiró y la pella celular se resuspendió en 3 ml de PBS.

Electrofisiología

40 Las corrientes se registraron a temperatura ambiente (21-23°C) usando la tecnología de electrofisiología de disposición plana IonWorksHT (Molecular Devices Corp.). Los protocolos de estimulación y la adquisición de datos se llevaron a cabo usando un microordenador (Dell Pentium 4). A fin de determinar las resistencias del hueco (Rp) de electrodos planos, una diferencia de potencial de 10 mV de 160 ms se aplicó a través de cada hueco. Estas

medidas se realizaron antes de la adición de las células. Después de la adición de las células, se realizó una prueba de estanqueidad antes de la circulación de antibiótico (anfotericina) para alcanzar el acceso intracelular. La sustracción de las fugas se efectuó en todos los experimentos al aplicar un prepulso de hiperpolarización de 160 ms (10 mV) 200 ms antes de los pulsos de prueba para mediar la conductancia de las fugas. Pulsos de prueba que se mueven desde el potencial de mantenimiento de -90 mV hasta 0 mV se aplicaron durante 20 ms y se repitieron 10 veces a una frecuencia de 10 Hz. En todos los experimentos, el protocolo de pulsos de prueba se realizó en ausencia (prelectura) y presencia (poslectura) de un compuesto. Las pre- y poslecturas se separaron mediante una adición de compuesto seguida por una incubación de 3-3,5 min.

Soluciones y fármacos

La solución intracelular contenía lo siguiente (en mM): gluconato de K 100, KCl 40 mM, MgCl₂ 3,2, EGTA 3, HEPES 5, ajustada hasta pH 7,25. Se preparó anfotericina como una solución de reserva de 30 mg/ml y se diluyó hasta una concentración de trabajo final de 0,1 mg/ml en solución tamponadora interna. La solución externa era PBS de Dulbecco (Invitrogen) y contenía lo siguiente (en mM): CaCl₂ 0,90, KCl 2,67, K₃PO₄ 1,47, MgCl₂ 0,50, NaCl 138, Na₃PO₄ 8,10, con un pH de 7,4. Los compuestos se prepararon en DMSO como soluciones de reserva 10 mM y se realizaron diluciones en serie 1:3 subsiguientes. Finalmente, los compuestos se diluyeron 1:100 en solución externa dando como resultado una concentración de DMSO final de 1%.

Análisis de datos

Los registros se analizaron y se filtraron usando tanto la resistencia de la junta (>40 MΩ) como la amplitud de corriente del pico (> 200 pA) en ausencia de compuesto para eliminar células inadecuadas procedentes de otro análisis. Se usaron comparaciones apareadas entre las adiciones prefármaco y posfármaco para determinar el efecto inhibitorio de cada compuesto. Las concentraciones de compuestos requeridas para inhibir la corriente provocada por el 1^{er} pulso despolarizador en 50% (pIC₅₀ tónico) se determinaron mediante el ajuste de la ecuación de Hill a los datos de respuesta a la concentración. Además, las propiedades inhibitorias dependientes del uso de los compuestos se determinaron al evaluar el efecto de los compuestos sobre el 10^o pulso de despolarización frente al 1^o. La relación del 10^o pulso sobre el 1^o se calculó en ausencia y presencia de fármaco y se calculó el % de inhibición dependiente del uso. Los datos se ajustaron usando la misma ecuación que para la pIC₅₀ tónica y se calculó la concentración que produce 15% de inhibición (pUD15 dependiente del uso).

Experimentos Preclínicos

Preparación Experimental

Este trabajo se efectuó de acuerdo con the Home Office Guidance on the operation of the Animals (Scientific Procedures) Act 1986 y los estándares éticos de GlaxoSmithKline. Ratas CO macho (100-145 g) fueron suministradas por Charles River, Reino Unido. Los animales se alojaron por grupos (6 animales por jaula) con acceso libre a alimento (Pienso estándar para roedores; Harlan, Reino Unido) y agua bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (luces encendidas a la 0700h). Se dejó en todos los casos un período de al menos una semana entre la llegada de los animales a GSK y el estudio.

Protocolo Experimental

Se les administró a los animales un compuesto de prueba con la dosis, la ruta y el tiempo de pretratamiento apropiados y se devolvieron a su jaula de alojamiento. La prueba se producía en una habitación separada de la usada durante el alojamiento. La prueba implicaba determinar el umbral durante ataques extensores tónicos de las patas traseras usando un estimulador Hugo Sachs Elektronik que aporta una corriente constante de 0,3 segundos de duración, 50 Hz, forma sinusoidal, completamente ajustable entre 1 y 300 mA. Los estímulos se aportaron a través de electrodos corneales (Stean TO, Atkins AR, Heidbreder CA, Quinn LP, Trail BK, Upton N. (2005) Br J Pharmacol. 144(5):62B-35). El umbral del ataque se determinó usando el método "ascendente y descendente" de Kimball et ál. (1957) (Kimball AW, Burnett WT Jr, Doherty OG. (1957) Radiat Res. 7(1):1-12). El primer animal probado en cada grupo se estimuló con una corriente que podría esperarse que estuviera cerca del umbral durante la inducción de un ataque. Si no se inducía un ataque tónico, entonces el siguiente animal del grupo recibía un estímulo 5 mA superior. Si se inducía un ataque tónico, entonces el siguiente animal recibía un estímulo 5 mA inferior. Esto se repite para todos los animales dentro del grupo de control (vehículo). En el caso de grupos tratados con un bloqueador de canales del sodio, se usaban etapas de 10 a 30 mA.

Animales satélite (n = 3/grupo) recibían los mismos fármacos o combinaciones de fármacos que los grupos de prueba, y se sacrificaron en el momento apropiado después de la dosificación. Se tomaron muestras de sangre y cerebro para el análisis de las concentraciones de fármaco en estos compartimentos.

Fármacos y Materiales

Todas las dosis se calcularon como base. **ENa8** se dosificó a través de la ruta subcutánea (s.c.) a 1 ml/kg en un vehículo de DMSO al 2% v/v/solución salina 30 minutos antes de la prueba. El compuesto **ENK6** se dosificó a través de la ruta intraperitoneal (i. p.) 60 minutos antes de la prueba. **ENK6** se disolvió en solución salina.

Análisis de Datos

La inducción del ataque se mide como un efecto de todo o nada puntuado bien como presente (+) o bien como ausente (0) para cada animal. Los datos para cada grupo de tratamiento se registraron como el número de + y 0 a cada nivel de corriente empleado y esta información se usó a continuación para calcular el valor de CC50 (corriente requerida para que 50% de los animales muestren comportamiento de ataque) + error estándar de la media de acuerdo con el método de Kimball et ál. (1957). Los efectos del fármaco se calcularon como el % de cambio en CC50. Se evaluaron diferencias significativas entre animales tratados con fármaco y grupos tratados con vehículo apropiados de acuerdo con los métodos de Litchfield y Wilcoxon (1949). La significación estadística de las diferencias entre (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida o en combinación con **ENK6** se evaluó usando una prueba t de Student.

Combinación de ENa8/ENK6

Una dosis de 3 mg/kg s.c. de **ENa8** daba un incremento pequeño pero significativo en el umbral de ataque en la MEST, mientras que una dosis inferior de 1 mg/kg s. c. era inactiva. **ENK6** (30 mg/kg i. p.) no tenía efecto sobre el umbral de ataque cuando se administraba solo. Sin embargo, en presencia de **ENK6**, **ENa8** incrementaba significativamente el umbral de ataque a la dosis baja de 1 mg/kg s. c. (incremento de 133% en CC50 (mA)) y producía un incremento significativamente mayor a 3 mg/kg s. c. (incremento de 323% en CC50(mA)) (Figura 1).

No se observaba incremento en la concentración de **ENa8** en sangre o plasma en presencia de **ENK6** (Tabla 1), sugiriendo que una interacción con PK no explica el efecto de PD incrementado:

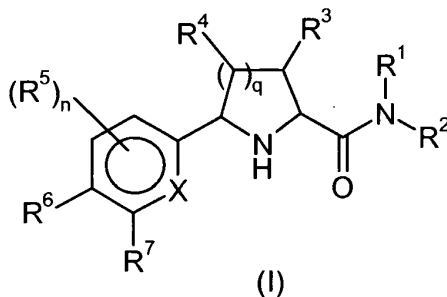
Tabla 1

		Sangre (ng/ml)		Cerebro (ng/g)	
ENK6 (mg/kg)	ENa8 (mg/kg)	ENK6	ENa8	ENK6	ENa8
veh	1		188		1171
veh	3		349		2301
30	veh	631*		1506*	
30	1	471	246	1162	1339
30	3	414	456	881	2621

Tabla 1: Concentraciones de **ENa8** y **ENK6** en sangre y cerebro en animales satélite (n = 2 por grupo, excepto *n = 1). Pequeñas diferencias en la exposición están dentro de la variabilidad entre animales.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor NK1 y un compuesto bloqueador de canales del sodio de fórmula (I)



5 en la que

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

q es 1 o 2;

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

X es carbono o nitrógeno;

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

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

20 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como una preparación combinada para administración simultánea o secuencial.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) es (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como una preparación combinada para la administración simultánea o secuencial.

25 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que al menos uno del antagonista del receptor NK1 o el bloqueador de canales del sodio de fórmula (I) está en una dosis subterapéutica.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para el uso en terapia.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para el uso en el tratamiento de epilepsia o trastornos del estado de ánimo.

30 6. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de epilepsia o trastornos del estado de ánimo.

Figura 1

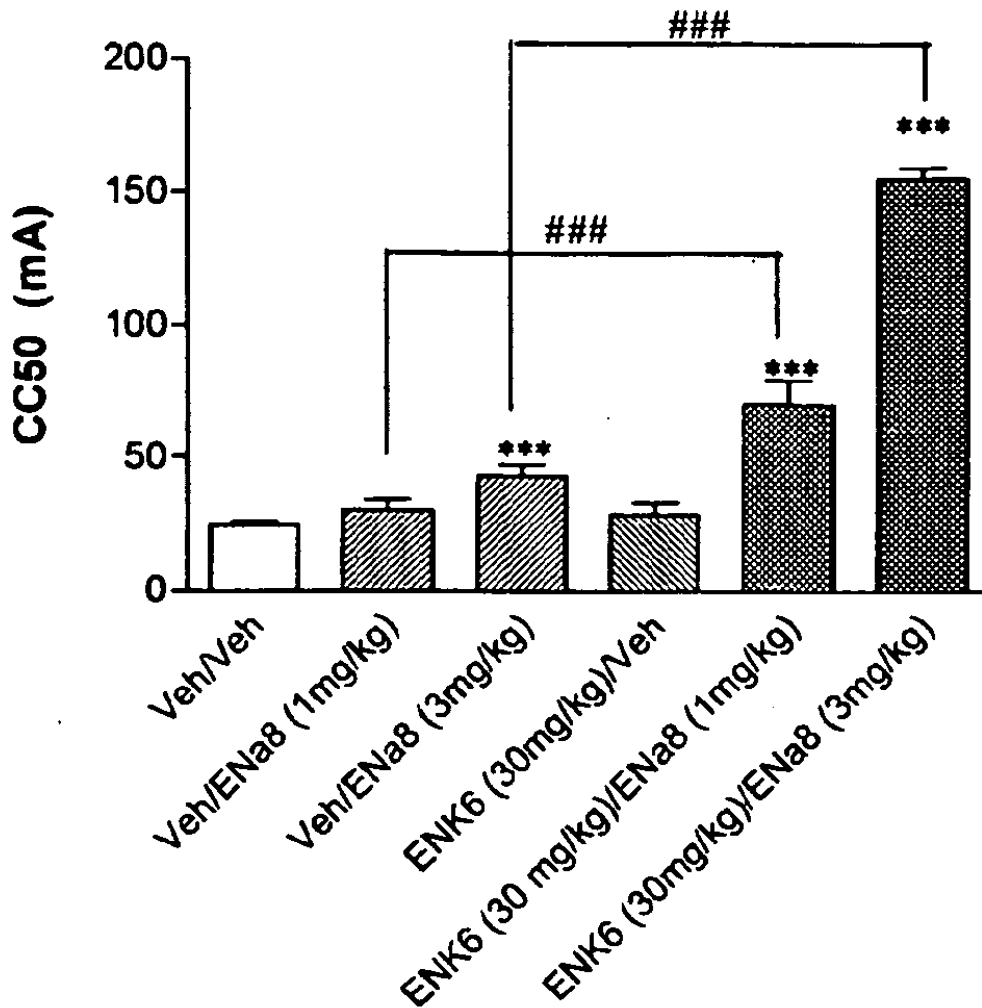


Figura 1: Efectos de ENa8 y ENK6 en el modelo de MEST de rata. ENK6 (30 mg/kg, ip, ptt 60 min); ENa8 (1,0 y 3,0 mg/kg, SC, ptt 30 min). *** $p < 0,001$ frente a vehículo corr, Prueba de Wilcoxon. ### $p < 0,001$ frente a vehículo corr/grupo de ENa8, prueba t.