

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 287**

51 Int. Cl.:
A61K 31/44 (2006.01) **C07C 261/00** (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/225 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 213/02 (2006.01)
C07D 317/00 (2006.01)
C07C 205/00 (2006.01)
C07C 229/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07020763 .4**
96 Fecha de presentación: **11.06.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1902714**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2008**

54 Título: **Profármacos de análogos de GABA, composiciones y sus usos**

30 Prioridad:
11.06.2001 US 297521 P
14.06.2001 US 298514 P
19.03.2002 US 366090 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.05.2012

73 Titular/es:
XENOPORT, INC.
3410 CENTRAL EXPRESSWAY
SANTA CLARA, CA 95051, US

72 Inventor/es:
Gallop, Mark A.;
Cundy, Kenneth C.;
Zhou, Cindy X.;
Yao, Fenmei;
Xiang, Jia-Ning;
Ollmann, Ian R. y
Qiu, Fayang G.

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 380 287 T3

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

DESCRIPCIÓN

Profármacos de análogos de GABA, composiciones y sus usos

1. Campo de la Invención

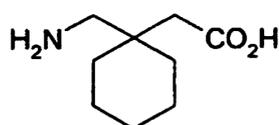
5 La presente invención se refiere en general a profármacos de análogos de GABA, a composiciones farmacéuticas de profármacos de análogos de GABA, a métodos para preparar profármacos de análogos de GABA, a profármacos de análogos de GABA y a composiciones farmacéuticas de profármacos de análogos de GABA para uso en métodos de tratamiento y prevención. Más particularmente, la presente invención se refiere a profármacos de pregabalina, a una composición farmacéutica de profármacos de pregabalina, a métodos para preparar profármacos de pregabalina, a profármacos de pregabalina y a composiciones farmacéuticas de profármacos de pregabalina para uso en métodos de tratamiento y prevención.

2. Antecedentes de la Invención

15 El ácido gamma ("γ")-aminobutírico ("GABA") es uno de los transmisores inhibidores principales del sistema nervioso central de mamíferos. El GABA no se transporta eficazmente al cerebro desde la corriente sanguínea (es decir, el GABA no atraviesa eficazmente la barrera hematoencefálica). Por consiguiente, las células cerebrales proporcionan prácticamente todo el GABA que se encuentra en el cerebro (el GABA se biosintetiza por descarboxilación de ácido glutámico con piridoxal fosfato).

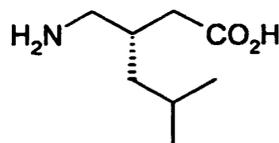
20 El GABA regula la excitabilidad neuronal por medio de la unión a proteínas específicas de la membrana (es decir, receptores GABAA), dando como resultado la apertura de un canal iónico. La entrada de ion cloruro a través del canal iónico ocasiona la hiperpolarización de la célula receptora, previniéndose de esta manera la transmisión de impulsos nerviosos a otras células. Se han observado bajos niveles de GABA en individuos que padecen ataques epilépticos, trastornos del movimiento (por ejemplo, esclerosis múltiple, temblores de acción, discinesia tardía), pánico, ansiedad, depresión, alcoholismo y comportamiento maniaco.

25 La implicación de los bajos niveles de GABA en varias patologías comunes y/o trastornos médicos comunes ha estimulado un intenso interés en la preparación de análogos de GABA, que tienen propiedades farmacéuticas superiores en comparación con el GABA (por ejemplo, la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica). Por consiguiente, en la técnica se han sintetizado varios análogos de GABA, con una actividad farmacéutica considerable (véase, por ejemplo, Satzinger et al., Patente de Estados Unidos N° 4.024.175; Silverman et al., Patente de Estados Unidos N° 5.563.175; Horwell et al., Patente de Estados Unidos N° 6.020.370; Silverman et al., Patente de Estados Unidos N° 6.028.214; Horwell et al., Patente de Estados Unidos N° 6.103.932; Silverman et al., Patente de Estados Unidos N° 6.117.906; Silverman, Publicación Internacional N° WO 92/09560; Silverman et al., Publicación Internacional N° WO 93/23383; Horwell et al., Publicación Internacional N° WO 97/29101, Horwell et al., Publicación Internacional N° WO 97/33858; Horwell et al., Publicación Internacional N° WO 97/33859; Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 98/17627; Guglietta et al., Publicación Internacional N° WO 99/08671; Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 99/21824; Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 99/31057; Belliotti et al., Publicación Internacional N° WO 99/31074; Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 99/31075; Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 99/61424; Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 00/15611; Bryans, Publicación Internacional N° WO 00/31020; Bryans *et al.*,



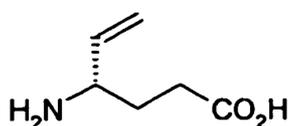
Gabapentina

(1)



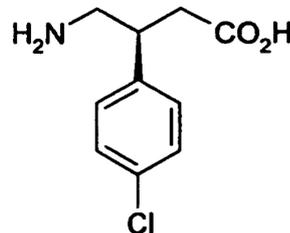
Pregabalina

(2)



Vigabatrina

(3)



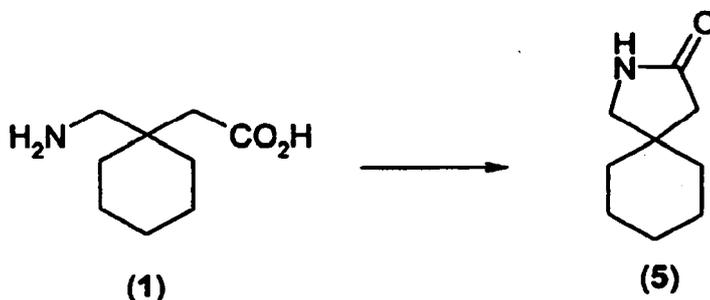
Baclofeno

(4)

Publicación Internacional N° WO 00/50027; y Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 02/00209).

Los análogos de GABA farmacéuticamente importantes incluyen, por ejemplo, gabapentina (1), pregabalina (2), vigabatrina (3) y baclofeno (4) mostrados anteriormente. La gabapentina es un análogo de GABA lipófilo que puede atravesar a través de la barrera hematoencefálica, que se ha usado para tratar clínicamente la epilepsia desde 1994. La gabapentina también tiene efectos terapéuticos potencialmente útiles en patologías crónicas (por ejemplo, dolor neuropático, dolor muscular y esquelético), trastornos psiquiátricos (por ejemplo, pánico, ansiedad, depresión, alcoholismo y comportamiento maniaco), trastornos del movimiento (por ejemplo, esclerosis múltiple, temblores de acción, discinesia tardía), etc. (Magnus, *Epilepsia*, 1999, 40:S66-S72). Actualmente, la gabapentina también se usa en el tratamiento clínico del dolor neuropático. La pregabalina, que posee mayor potencia en modelos preclínicos de dolor y epilepsia que la gabapentina, actualmente se encuentra en ensayos clínicos de Fase III.

Un problema significativo de muchos análogos de GABA es la reacción intramolecular del grupo γ amino con la funcionalidad carboxilo para formar la γ -lactama, como se ejemplifica para la gabapentina más adelante. La formación de la γ -lactama (5) presenta graves dificultades en la formulación de gabapentina debido a su toxicidad. Por ejemplo, la gabapentina tiene una toxicidad (LD_{50} , ratón) mayor de 8000 mg/kg, mientras que la lactama (5) correspondiente tiene una toxicidad (LD_{50} , ratón) de 300 mg/kg. Por consiguiente, la formación de productos secundarios tales como lactamas durante la síntesis de análogos de GABA y/o la formulación y/o almacenamiento de análogos de GABA o composiciones de análogos de GABA debe minimizarse por razones de seguridad (particularmente, en el caso de la gabapentina).



El problema de la contaminación con lactama de los análogos de GABA, particularmente en el caso de la gabapentina, se ha solucionado parcialmente por medio del uso de etapas de purificación especiales adicionales, la elección precisa de materiales adyuvantes en composiciones farmacéuticas y procedimientos de control cuidadosos (Augurt et al., Patente de Estados Unidos N° 6.054.482). Sin embargo, los intentos para prevenir la contaminación con lactama no han sido totalmente satisfactorios ni en la síntesis ni en el almacenamiento de análogos de GABA tales como gabapentina o composiciones de la misma.

Otro problema significativo de muchos análogos de GABA, incluyendo la gabapentina, es la rápida eliminación sistémica que hace que se requiera una frecuente dosificación para mantener una concentración terapéutica o profiláctica en la circulación sistémica (Bryans et al., *Med. Res. Rev.*, 1999, 19, 149-177). Por ejemplo, para terapia anticonvulsiva se usan típicamente regímenes de dosificación con dosis de 300-600 mg de gabapentina administradas tres veces al día. Para el tratamiento del dolor neuropático típicamente se usan dosis superiores (1800-3600 mg/d en dosis divididas).

Las formulaciones de liberación sostenida son una solución convencional al problema de la rápida eliminación sistémica, como es bien conocido para los especialistas en la técnica (véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences," Philadelphia College of Pharmacy and Science, 17ª Edición, 1985). También se consideran métodos para la liberación sostenida del fármaco los sistemas de liberación osmótica (véase, por ejemplo, Verma et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000, 26:695-708). Muchos análogos de GABA, incluyendo la gabapentina y la pregabalina, no se absorben a través del intestino grueso. En su lugar, estos compuestos típicamente se absorben en el intestino delgado por el transportador de aminoácidos neutros de alto peso molecular ("LNAA") (Jezyk et al., *Pharm. Res.*, 1999, 16, 519-526). El rápido paso de las formas de dosificación convencionales a través de la región de absorción proximal del tracto gastrointestinal ha prevenido la aplicación satisfactoria de tecnologías de liberación sostenida a muchos análogos de GABA.

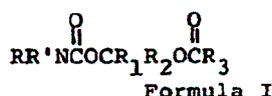
Por lo tanto, existe una necesidad significativa de versiones de liberación sostenida eficaces de análogos de GABA para minimizar el aumento de la frecuencia de dosificación debido a la rápida eliminación sistémica de estos compuestos. También existe la necesidad de análogos puros de GABA, (particularmente análogos de gabapentina y pregabalina) que sean sustancialmente puros y no produzcan lactama de manera espontánea durante la formulación o el almacenamiento.

El documento wo 96/18605 A1 (Merck & Co. Ltd) describe carbamatos de aciloxiisopropilo como profármacos para fármacos de amina. Específicamente, el documento describe profármacos de la siguiente fórmula, donde el grupo

R₂R₃N representa un “compuesto farmacéutico de amino primaria o secundaria”. Se nombran una serie de fármacos específicos (véase página 10, línea 23 a página 11, línea 25), y se dan como ejemplo unos cuantos fármacos específicos (véase ejemplos 4, 5, 7 y 9). Sin embargo, ninguno de los fármacos nombrados o dados como ejemplo es pregabalina o un análogo de pregabalina.

5 R₂R₃N(CO)-O-C(CH₃)₂-O-(CO)-R₁; (I)

El documento EP 0130119 A2 (Merck & Co. Ltd) describe profármacos de (aciloxialcoxi)carbonilo de fármacos de amina. Específicamente, el documento describe profármacos de la siguiente fórmula, donde RR'N representa un “fármaco, compuesto farmacéutico o medicamento de amina primaria o secundaria”. Se nombran una serie de fármacos específicos (véase página 7, línea 12 a página 8, línea 29), y se dan como ejemplo unos cuantos fármacos específicos (véase ejemplos 2, 5, 7, 9, 10, 12, 14 y 16). Sin embargo, ninguno de los fármacos nombrados o dados como ejemplo es pregabalina o un análogo de pregabalina.



3. Compendio de la Invención

La presente invención soluciona estas y otras necesidades proporcionando profármacos de análogos de GABA, composiciones farmacéuticas de profármacos de análogos de GABA y métodos para fabricar profármacos de análogos de GABA. La presente invención también proporciona métodos para usar profármacos de análogos de GABA y métodos para usar composiciones farmacéuticas de profármacos de análogos de GABA para tratar o prevenir enfermedades y/o trastornos comunes.

De manera importante, los profármacos proporcionados por la presente invención pueden poseer ventajas farmacéuticas significativas de utilidad particular en medicina. En primer lugar, el pro-resto de los profármacos de análogos de GABA proporcionados por la presente invención típicamente son lábiles *in vivo* (es decir, se escinden por medios enzimáticos o químicos para generar cantidades sustanciales de un análogo de GABA antes de que el profármaco se elimine del paciente). En segundo lugar, el derivado de pro-resto proporcionado por escisión del pro-resto del profármaco, y cualquier metabolito del mismo, típicamente es no tóxico cuando se administra a un mamífero de acuerdo con los regímenes de dosificación que se siguen típicamente con el análogo de GABA.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre ácido (S)-3-[[α-isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-5-metilhexanoico, y sus sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto se selecciona entre ácidos (S)-3-[[α-isobutanoiloxietoxi] carbonil]aminometil]-5-metilhexanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto es ácido (S)-3-[[α-isobutanoiloxietoxi] carbonil] aminometil]-5-metilhexanoico.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto del primer aspecto para usar en un método de tratamiento del cuerpo animal o humano mediante terapia.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto del primer aspecto para usar en un método para tratar o prevenir la epilepsia, depresión, ansiedad, psicosis, desmayos, hipocinesia, un trastornos craneal, un trastorno neurodegenerativo, pánico, dolor, enfermedad inflamatoria, insomnio, un trastorno gastrointestinal o síndrome de abstinencia de etanol en un paciente.

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto del primer aspecto para usar en un método para tratar o prevenir el dolor neuropático, dolor muscular, o dolor esquelético en un paciente.

En un sexto aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto del primer aspecto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de epilepsia, depresión, ansiedad, psicosis, desmayos, hipocinesia, un trastorno craneal, un trastorno neurodegenerativo, pánico, dolor, enfermedad inflamatoria, insomnio, un trastorno gastrointestinales o síndrome de abstinencia de etanol en un paciente.

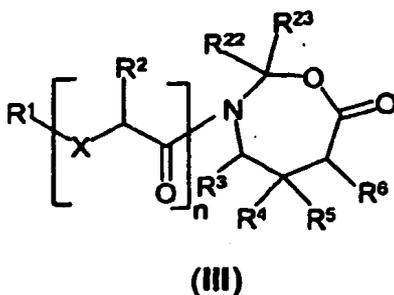
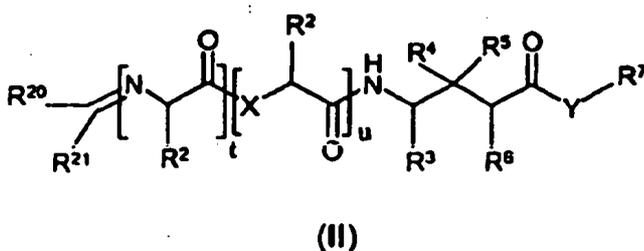
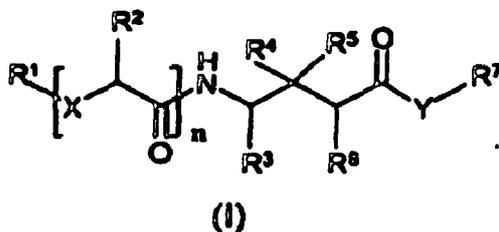
En un séptimo aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto del primer aspecto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de dolor neuropático, dolor muscular o dolor esquelético en un paciente.

Los compuestos descritos en este documento tienen un pro-resto unido al grupo amino γ de análogos de GABA. Este pro-resto puede estar unido directamente al grupo amino γ de un análogo de GABA, u opcionalmente puede estar unido al grupo amino de un pro-resto de α -aminoácido, o al grupo hidroxilo de un pro-resto de α -hidroxiácido, que a su vez está unido al grupo amino del análogo de GABA.

- 5 Los compuestos descritos en este documento también pueden tener un pro-resto unido al grupo carboxilo de análogos de GABA. El pro-resto carboxilo será típicamente un grupo éster o tioéster. Puede usarse una gran diversidad de grupos éster o tioéster para formar pro-restos carboxilo.

Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden incluir, como máximo, cuatro pro-restos, incluyendo un pro-resto carboxilo y hasta tres pro-restos amino unidos en secuencia al grupo amino γ (es decir, de tal forma que cada pro-resto se escinda secuencialmente desde el extremo N-terminal del análogo de GABA). Los compuestos descritos en la presente pueden contener dos pro-restos amino y un pro-resto carboxilo, dos pro-restos amino, un pro-resto amino y un pro-resto carboxilo o un pro-resto amino. Preferiblemente, en los compuestos que contienen un pro-resto amino y un pro-resto carboxilo, el pro-resto carboxilo se hidroliza antes de la completa escisión del(de los) pro-resto(s) unido(s) al grupo amina.

- 15 En este documento se describen compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos, donde:

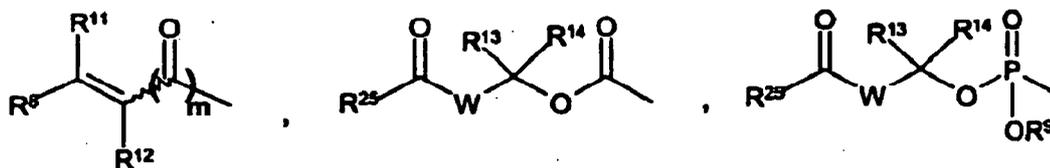
- 20 m, n, t y u son independientemente 0 ó 1;

X es O o NR¹⁶;

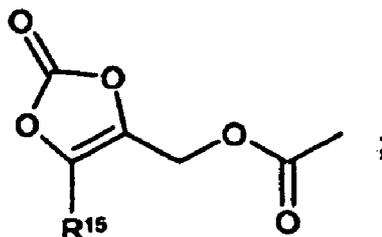
W es O o NR¹⁷;

Y es O o S;

- 25 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, R²⁴C(O)-, R²⁵OC(O)-, R²⁴C(S)-, R²⁵OC(S)-, R²⁵SC(O)-, R²⁵SC(S)-, (R⁹O)(R¹⁰O)P(O)-, R²⁵S-



y



5 cada R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilo sustituido, acilamino, acilamino sustituido, alquilamino, alquilamino sustituido, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo sustituido, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, carbamoilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, dialquilamino, dialquilamino sustituido, halo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroalquiloxi, heteroalquiloxi sustituido, heteroariloxi y heteroariloxi sustituido, u opcionalmente, R^2 y R^{16} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

15 R^3 y R^6 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido.

20 R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido, u opcionalmente, R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido o cicloalquilo enlazado;

25 R^8 y R^{12} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, acilo, acilo sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido, u opcionalmente R^8 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

30 R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido, cicloheteroalquiloxycarbonilo, cicloheteroalquiloxycarbonilo sustituido, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilo sustituido, heteroariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo sustituido y nitro;

35 R^7 , R^9 , R^{10} , R^{15} , R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido;

40 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido, u opcionalmente, R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

5 R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido o opcionalmente R^{20} y R^{21} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

10 R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo y arilalquilo sustituido, u opcionalmente, R^{22} y R^{23} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

15 R^{24} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido; y

20 R^{25} se selecciona entre el grupo que consiste en acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido;

25 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de compuestos de la invención. Las composiciones farmacéuticas comprenden en general uno o más compuestos de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona compuestos para uso en métodos para tratar o prevenir epilepsia, depresión, ansiedad, psicosis, desmayos, hipocinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, pánico, dolor (especialmente, dolor neuropático y dolor muscular y esquelético), enfermedad inflamatoria (es decir, artritis), insomnio, trastornos gastrointestinales o síndrome de abstinencia de etanol. Los métodos implican en general administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

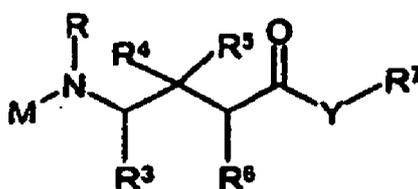
35 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir epilepsia, depresión, ansiedad, psicosis, desmayos, hipocinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, pánico, dolor (especialmente, dolor neuropático y dolor muscular y esquelético), enfermedad inflamatoria (es decir, artritis), insomnio, trastornos gastrointestinales o síndrome de abstinencia de etanol en un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención. Los métodos implican en general administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención.

40 En este documento también se describe un compuesto obtenido a partir de un análogo de GABA, M-G, para la administración a un paciente que necesita terapia, donde M es un pro-resto y G se obtiene a partir de un análogo de GABA, H-G (donde H es hidrógeno). El pro-resto M, cuando se escinde de G, y cualquier metabolito del mismo, muestra una dosis carcinogénicamente tóxica (TD_{50}) en ratas de más de 0,2 mmol/kg/día. Además, el pro-resto M se escinde de G a una velocidad suficiente *in vivo*, después de la administración colónica a ratas, para producir:

(i) una concentración máxima de H-G en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) de al menos 120% de la $C_{m\acute{a}x}$ de H-G en plasma se consigue por administración colónica de una dosis equimolar de H-G; y

(ii) un AUC que es de al menos 120% del AUC que se consigue por administración colónica de una dosis equimolar de H-G.

Preferiblemente, M-G es un derivado de Fórmula (XIV):



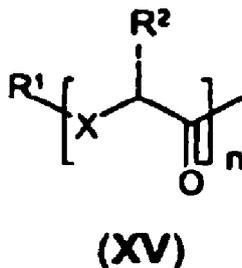
(XIV)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, donde:

R es hidrógeno o R y R⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo azetidina, azetidina sustituida, pirrolidina o pirrolidina sustituida; y

Y, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido anteriormente.

5 Más preferiblemente, M-G es un derivado de Fórmula (XV):



donde:

n, X, R¹ y R² son como se han definido previamente.

4. Descripción Detallada de la Invención

10 4.1 Definiciones

"Transporte activo o proceso de transporte activo" se refiere al movimiento de moléculas a través de membranas celulares que:

a) es directamente o indirectamente dependiente de un proceso mediado por energía (es decir, dirigido por hidrólisis de ATP, gradiente iónico, etc.);

15 o

b) tiene lugar por difusión facilitada mediada por interacción con proteínas de transporte específicas.

El término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificada, o cíclico, obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino parental. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero sin limitación, metilo; etilos tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.

25 El término "alquilo" pretende incluir específicamente grupos que tienen cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces carbono-carbono sencillos, grupos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono, grupos que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono y grupos que tienen mezclas de enlaces carbono-carbono sencillos, dobles y triples. Cuando se desea un nivel específico de saturación, se usan las expresiones "alcanilo," "alquenilo" y "alquinilo". Preferiblemente, un grupo alquilo comprende de 1 a 20
30 átomos de carbono, más preferiblemente, de 1 a 10 átomos de carbono.

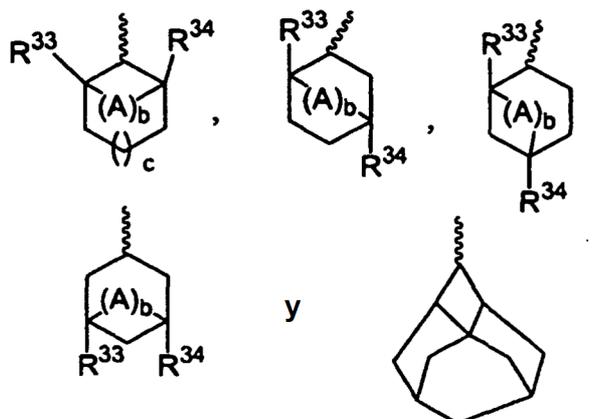
El término "alcanilo" se refiere a un radical alquilo saturado, de cadena lineal o ramificada, o cíclico, obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano parental. Los grupos alcanilo típicos incluyen, pero sin limitación, metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (*sec*-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (*t*-butilo), ciclobutan-1-ilo, etc.; y similares.

El término "alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada, o cíclico, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano parental. El grupo puede estar en la conformación *cis* o *trans* alrededor de el(los) doble(s) enlace(s). Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero sin limitación, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; y similares.

El término "ariloxicarbonilo" se refiere a un radical $-C(O)-O$ -arilo, donde el arilo es como se ha definido en este documento.

El término "AUC" es el área bajo la curva de concentración de fármaco en plasma frente a tiempo extrapolada desde el tiempo cero hasta el infinito.

- 5 La expresión "cicloalquilo enlazado" se refiere a un radical seleccionado entre el grupo que consiste en



donde:

A es $(CR^{35}R^{36})_b$;

R^{35} y R^{36} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

- 10 R^{33} y R^{34} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

b es un número entero de 1 a 4; y

c es un número entero de 0 a 2.

- 15 El término "carbamoilo" se refiere al radical $-C(O)N(R)_2$, donde cada grupo R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo, como se ha definido en este documento, que puede estar opcionalmente sustituido, como se ha definido en este documento.

El término "carboxi" se refiere al radical $-C(O)OH$.

- 20 La expresión "potencia carcinogénica (TD_{50})" (véase Peto et al., Environmental Health Perspectives 1984, 58, 1-8) se define para un compuesto particular en una especie animal dada como la proporción de dosis crónica en mg/kg de peso corporal/día que induciría tumores en la mitad de los animales ensayados al final de la vida convencional de la especie. Como con frecuencia aparecen los tumores de interés en los animales de control, la TD_{50} se define de manera más precisa como: la proporción de dosis en mg/kg de peso corporal/día que, si se administra de forma crónica durante un periodo equivalente a la vida estándar de la especie, disminuirá a la mitad la probabilidad de permanecer sin tumores a lo largo de ese periodo. La TD_{50} puede calcularse para cualquier tipo de neoplasma particular, para cualquier tejido particular o para cualquier combinación de éstos.

- 25 El término " $C_{máx}$ " es la máxima concentración de fármaco observada en plasma después de una dosis extravascular de fármaco.

- 30 La expresión "compuestos de la invención" se refiere a compuestos incluidos por las reivindicaciones adjuntas e incluyen cualesquiera compuestos específicos con esta fórmula cuya estructura se describe en esta memoria. Los compuestos de la invención pueden identificarse por su estructura química y/o por su nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto. Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de dobles enlaces (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, las estructuras químicas descritas en esta memoria incluyen todos los enantiómeros y estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados, incluyendo la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geoméricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por el especialista. Los compuestos de la invención también pueden existir en diversas formas tautoméricas, incluyendo la forma de enol, la forma ceto y mezclas de las mismas.

Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en este documento incluyen todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos ilustrados. Los compuestos de la invención también incluyen compuestos marcados con isótopos en los que uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl . Además, debe apreciarse que, cuando se ilustran las estructuras parciales de los compuestos, los paréntesis indican el punto de unión de la estructura parcial con el resto de la molécula.

La expresión "composición de la invención" se refiere a al menos un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, junto con el que el compuesto se administra a un paciente. Cuando se administran a un paciente, los compuestos de la invención se administran en forma aislada, es decir, de manera separada a partir de una mezcla de reacción sintética orgánica.

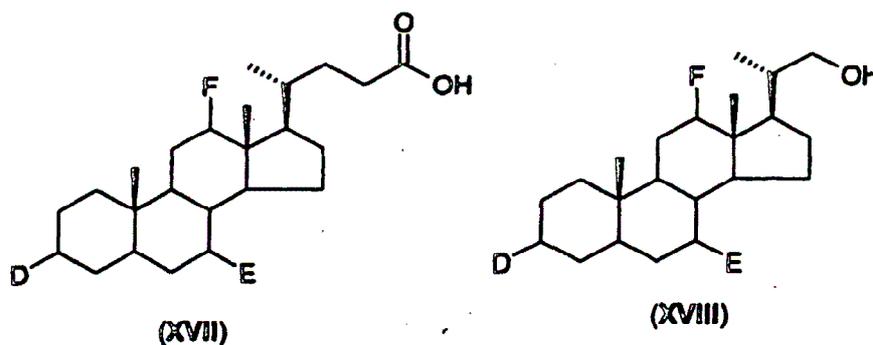
El término "ciano" se refiere al radical $-\text{CN}$.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical alquilo cíclico, saturado o insaturado. Cuando se desea un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura "cicloalcanilo" o "cicloalquenilo". Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos obtenidos a partir de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y similares. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$), más preferiblemente cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$).

El término "cicloheteroalquilo" se refiere a un radical alquilo cíclico, saturado o insaturado, en el que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplaza independientemente por el mismo heteroátomo o por un heteroátomo diferente. Los heteroátomos típicos para reemplazar a el(los) átomo(s) de carbono incluyen, pero sin limitación, N, P, O, S, Si, etc. Cuando se desea un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura "cicloheteroalcanilo" o "cicloheteroalquenilo". Los grupos cicloheteroalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos obtenidos a partir de epóxidos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina y similares.

El término "cicloheteroalquilo oxicarbonilo" se refiere a un radical $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}$, donde R es cicloheteroalquilo es como se ha definido en este documento.

La expresión "obtenido a partir de un ácido biliar" se refiere a un resto que está relacionado estructuralmente con un compuesto de Fórmulas (XVII) o (XVIII):



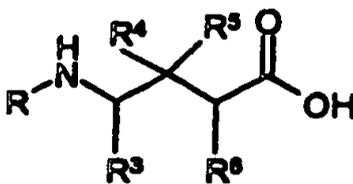
donde cada uno de D, E y F es independientemente H o OH.

La estructura del resto es idéntica a los compuestos anteriores excepto en 1 ó 2 posiciones. En estas posiciones, un átomo de hidrógeno unido a un grupo hidroxilo y/o al resto hidroxilo del grupo ácido carboxílico se ha reemplazado por un enlace covalente que sirve como punto de unión a otro resto, que es preferiblemente un análogo de GABA o un derivado de un análogo de GABA.

La expresión "obtenido a partir de un análogo de GABA" se refiere a un resto que está relacionado estructuralmente con un análogo de GABA. La estructura del resto es idéntica al compuesto, excepto en 1 ó 2 posiciones. En estas posiciones, un átomo de hidrógeno unido al grupo amino, y (opcionalmente) al grupo hidroxilo del grupo ácido carboxílico, se ha reemplazado por un enlace covalente que sirve como punto de unión a otro resto.

El término "dialquilamino" se refiere a un radical $-\text{NRR}'$ en el que R y R' representan independientemente un grupo alquilo o cicloalquilo, como se ha definido en este documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, dimetilamino, metiletilamino, di-(1-metiletil)amino, (ciclohexil)(metil)amino, (ciclohexil)(etil)amino, (ciclohexil)(propil)amino y similares.

La expresión "análogo de GABA" se refiere a un compuesto, a menos que es especifique otra cosa, que tiene la siguiente estructura:



en la que:

R es hidrógeno o R y R⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo azetidina, azetidina sustituida, pirrolidina o pirrolidina sustituida;

5 R³ y R⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido; y

10 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido, u opcionalmente, R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido o cicloalquilo enlazado;

El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

15 El término "heteroalquiloxi" se refiere a un grupo -O-heteroalquilo, donde el heteroalquilo es como se ha definido en este documento.

20 Los términos "heteroalquilo, heteroalcanilo, heteroalquenilo y heteroalquinilo" se refieren a un radical alquilo, alcanilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente, donde cada uno de uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplaza independientemente por el mismo o distinto grupo heteroatómico. Los grupos heteroatómicos típicos incluyen, pero sin limitación, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR'-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NR'-, -PH-, -P(O)₂-, -O-P(O)₂-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SnH₂- y similares, donde R' es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido.

25 El término "heteroarilo" se refiere a un radical heteroaromático monovalente obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un único átomo de un sistema de anillos heteroaromático parental. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos obtenidos a partir de acridina, arindol, carbazol, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares.

30 Preferiblemente, el grupo heteroarilo es heteroarilo entre 5-20 miembros, más preferiblemente heteroarilo entre 5-10 miembros. Los grupos heteroarilo preferidos son los que se obtienen a partir de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

El término "heteroariloxicarbonilo" se refiere a un radical -C(O)-OR, donde R es heteroarilo, como se ha definido en este documento.

35 El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp³, se reemplaza por un grupo heteroarilo. Cuando se desean restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcalino, heteroarilalquenilo y/o heteroarilalquinilo. En realizaciones preferidas, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-30 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo es de 1-10 miembros y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-20 miembros, más preferiblemente, heteroarilalquilo de 6-20 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo es de 1-8 miembros y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-12 miembros.

45 La expresión "difusión pasiva" se refiere la captación de un agente que no está mediada por una proteína de transporte específica. Un agente que no puede captarse sustancialmente por difusión pasiva tiene una permeabilidad a través de la monocapa celular convencional (por ejemplo, Caco-2) *in vitro* menor de 5 x 10⁻⁶ cm/seg, y normalmente menor de 1 x 10⁻⁶ cm/seg (en ausencia de un mecanismo de expulsión).

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o un gobierno estatal o indicado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención, que es farmacéuticamente aceptable y posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se reemplaza por un ión de metal, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto de la invención.

El término "paciente" incluyen seres humanos. Las expresiones "humano" y "paciente" se usan de forma intercambiable en este documento.

El término "prevenir" o "prevención" se refiere a una reducción en el riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, evitar el desarrollo de al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad en un paciente que pueda exponerse a o estar predispuesto a la enfermedad pero que no experimente o muestre los síntomas de la enfermedad).

El término "profármaco" se refiere a un derivado de una molécula de fármaco que requiere una transformación dentro del cuerpo para liberar el fármaco activo. Frecuentemente, los profármacos (aunque no necesariamente) son farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco parental.

El término "pro-resto" se refiere a una forma de grupo protector que cuando se usa para enmascarar un grupo funcional dentro de una molécula de fármaco, convierte al fármaco en un profármaco. Típicamente, el pro-resto se unirá al fármaco mediante enlace(s) que se escinde(n) *in vivo* por medios enzimáticos o no enzimáticos.

La expresión "grupo protector" se refiere a una agrupación de átomos que, cuando se une a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascara, reduce o evita la reactividad del grupo funcional. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2ª ed. 1991) y Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley y Sons, 1971-1996). Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero sin limitación, grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), *tert*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("SES"), tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("FMOC"), nitro-veratriloxicarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitación, aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado o alquilado, tales como bencilo, y éteres de tritilo así como éteres de alquilo, éteres de tetrahidropiraniilo, éteres de trialkilsililo y éteres de alilo.

El término "sustituido" se refiere a un grupo en el que cada uno de uno o más átomos de hidrógeno se reemplaza independientemente por el(los) mismo(s) o diferente(s) sustituyente(s). Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación, -X, -R²⁹, -O⁻, =O, -OR²⁹, -SR²⁹, -S⁻, =S, -NR²⁹R³⁰, =NR²⁹, -CX₃, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OH, -S(O)₂R²⁹, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂R²⁹, -P(O)(O)₂, -P(O)(OR²⁹)(O⁻), -OP(O)(OR²⁹)(OR³⁰), -C(O)R²⁹, -C(S)R²⁹, -C(O)OR²⁹, -C(O)NR²⁹R³⁰, -C(O)O⁻, -C(S)OR²⁹, -NR³¹C(O)NR²⁹R³⁰, -NR³¹C(S)NR²⁹R³⁰, -NR³¹C(NR²⁹)NR²⁹R³⁰ y -C(NR²⁹)NR²⁹R³⁰, donde cada X es independientemente un halógeno; cada R²⁹ y R³⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -NR³¹R³², -C(O)R³¹ o -S(O)₂R³¹, u opcionalmente, R²⁹ y R³⁰ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido; y R³¹ y R³² son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

La expresión "proteína de transporte" se refiere a una proteína que tiene un papel directo o indirecto en el transporte de una molécula al interior y/o a través de una célula. Por ejemplo, una proteína transportadora puede ser, pero sin limitación, transportadores de solutos, cotransportadores, contra-transportadores, monoportadores (uniporters), simportadores, antiportadores, bombas, transportadores equilibrativos, transportadores concentrativos y otras proteínas que median el transporte activo, el transporte dependiente de energía, la difusión facilitada, mecanismos de intercambio y mecanismos de absorción específicos. Las proteínas transportadoras también pueden ser, pero sin

limitación, proteínas unidas a la membrana que reconocen a un sustrato y realizan su entrada o salida desde la célula por un transporte mediado por transportador o por un transporte mediado por receptor. Una proteína transportadora también puede ser, pero sin limitación, una proteína expresada intracelularmente que participa en el tráfico de sustratos a través o al exterior de una célula. Las proteínas transportadoras también pueden ser, pero sin limitación, proteínas o glicoproteínas expuestas en la superficie de una célula que no transportan directamente un sustrato, sino que se unen al sustrato manteniéndolo cerca de un receptor o proteína transportadora que realiza la entrada del sustrato al interior o a través de la célula. Los ejemplos de proteínas transportadoras incluyen: los transportadores de ácidos biliares intestinales y hepáticos, transportadores de dipéptidos, transportadores de oligopéptidos, transportadores de azúcares sencillos (por ejemplo, SGLT1), transportadores de fosfato, transportadores de ácido monocarboxílico, transportadores de glicoproteína P, transportadores de aniones orgánicos (OAT) y transportadores de cationes orgánicos. Los ejemplos de proteínas de transporte mediado por receptor incluyen: receptores virales, receptores de inmunoglobulina, receptores de toxinas bacterianas, receptores de lectinas vegetales, receptores de adhesión bacteriana, transportadores de vitaminas y receptores de factores de crecimiento de citoquinas.

El "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a la mejoría de la enfermedad o trastorno (es decir, detención o reducción del desarrollo de la enfermedad o de al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra realización "tratamiento" se refiere a la mejoría de al menos un parámetro físico, que puede no ser perceptible por el paciente. En otra realización más, "tratamiento" se refiere a la inhibición de la enfermedad o trastorno, físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma perceptible), fisiológicamente, (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o de ambas formas. En otra realización más, "tratamiento" se refiere al retraso del inicio de la enfermedad o trastorno.

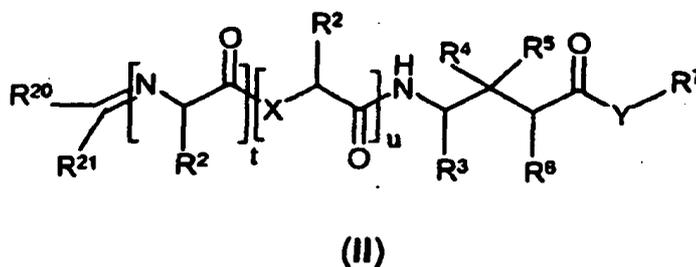
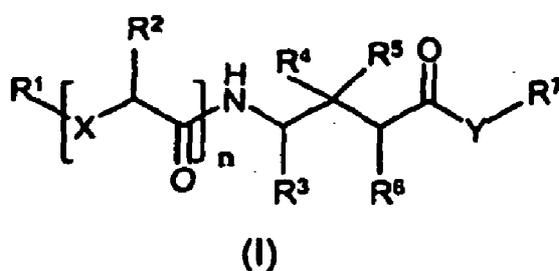
La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, etc. del paciente a tratar.

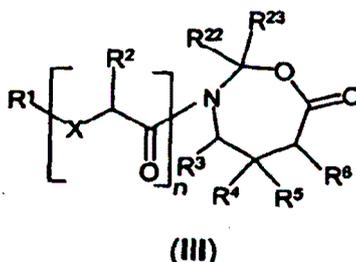
Ahora se hará referencia con detalle a las realizaciones preferidas de la invención. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones preferidas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a estas realizaciones preferidas.

4.2 Los Compuestos

Los especialistas en la técnica apreciarán que los compuestos de Fórmulas (I), (II) y (III) comparten ciertas características estructurales en común. Todos estos compuestos son análogos de GABA (es decir, derivados de ácido γ -aminobutírico) a los que se han unido pro-restos. En particular, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X y Y son sustituyentes comunes que se encuentran en los compuestos de Fórmulas (I), (II) y (III).

En este documento se describen compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III):





o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos, donde:

n, t, u, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R²⁰, R²¹, R²² y R²³ son como se han definido anteriormente.

En una realización preferida, los compuestos de Fórmulas (I), (II) y (III) no incluyen los siguientes compuestos:

5 cuando R³ y R⁶ son los dos hidrógeno, entonces R⁴ y R⁵ no son los dos hidrógeno y no son los dos metilo;

en un compuesto de Fórmula (I), cuando n es 0 o cuando n es 1 y X es NR¹⁶, entonces R¹ no es hidrógeno;

en un compuesto de Fórmula (I) ni R¹, ni R⁷O-, ni R²⁴C(O)-, ni R²⁵C(O)- ni R²⁵O- es un resto obtenido a partir de un ácido biliar;

10 en un compuesto de Fórmula (I), cuando R¹ es R²⁴C(O)- y n es 0, entonces R²⁴ no es metilo, *terc*-butilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, bencilo, fenilo o 2-(benzoiloximetil)fenilo;

en un compuesto de Fórmula (I), cuando R¹ es R²⁵OC(O)-, entonces R²⁵ no es R²⁶C(O)CR¹³R¹⁴-, donde R²⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido;

15 en un compuesto de Fórmula (I), cuando R¹ es R²⁵OC(O)- y n es 0, entonces R²⁵ no es metilo, *terc*-butilo o bencilo;

20 en un compuesto de Fórmula (I), cuando n es 0 y R¹ es R²⁵C(O)OCR¹³R¹⁴OC(O)-, entonces si R¹³ o R¹⁴ es hidrógeno, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, carbamoilo, cicloalcoxycarbonilo o cicloalcoxycarbonilo sustituido, el otro de R¹³ o R¹⁴ no es hidrógeno;

en un compuesto de Fórmula (I), cuando n es 1, X es NH, cada uno de R³, R⁵ y R⁶ es hidrógeno y R⁴ es ciclohexilo, entonces R² no es bencilo;

en un compuesto de Fórmula (II), cuando t es 1 y u es 0, entonces ni R²⁰ ni R²¹ es 2-hidroxi-3-metil-5-clorofenilo; y

25 en un compuesto de Fórmula (II), cuando u es 1 y X es O, entonces t es 1.

En una realización de los compuestos de Fórmulas (I), (II) y (III), cuando cada uno de R³ y R⁶ es hidrógeno, entonces R⁴ y R⁵ no son los dos hidrógeno ni los dos metilo. En una realización de los compuestos de Fórmula (I), cuando n es 0 o cuando n es 1 y X es NR¹⁶, entonces R¹ no es hidrógeno. En otra realización de los compuestos de Fórmula (I), ni R¹, ni R⁷O-, ni R²⁴C(O)-, ni R²⁵C(O)- ni R²⁵O- es un resto obtenido a partir de un ácido biliar. En otra realización más de los compuestos de Fórmula (I), cuando R¹ es R²⁴C(O)- y n es 0, entonces R²⁴ no es alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, arilo o arilo sustituido. En otra realización más de los compuestos de Fórmula (I), cuando R¹ es R²⁴C(O)- y n es 0, entonces R²⁴ no es alcanilo C₁₋₄, bencilo, fenilo o fenilo sustituido. En otra realización más de los compuestos de Fórmula (I), cuando R¹ es R²⁴C(O)- y n es 0, entonces R²⁴ no es metilo, *terc*-butilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, bencilo, fenilo o 2-(benzoiloximetil)fenilo. En otra realización más de los compuestos de Fórmula (I), cuando R¹ es R²⁵OC(O)-, entonces R²⁵ no es R²⁶C(O)CR¹³R¹⁴-. En otra realización más de los compuestos de Fórmula (I), cuando R¹ es R²⁵OC(O)- y n es 0, entonces R²⁵ no es alquilo o arilalquilo. En otra realización más de los compuestos de Fórmula (I), cuando R¹ es R²⁵OC(O)- y n es 0, entonces R²⁵ no es alcanilo C₁₋₄ o bencilo. En otra realización más de los compuestos de Fórmula (I), cuando R¹ es R²⁵OC(O)- y n es 0, entonces R²⁵ no es metilo, *terc*-butilo o bencilo. En otra realización más de los compuestos de Fórmula (I), cuando n es 0 y R¹ es R²⁵C(O)OCR¹³R¹⁴OC(O)-, entonces si R¹³ o R¹⁴ es hidrógeno, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, carbamoilo, cicloalcoxycarbonilo o cicloalcoxycarbonilo sustituido, el otro de R¹³ o R¹⁴ no es hidrógeno. En otra realización más de los compuestos de Fórmula (I), cuando cada uno de R³, R⁵ y R⁶ es hidrógeno, entonces R⁴ no es ciclohexilo. En otra realización más de los compuestos de Fórmula (I), cuando n es 1, X es NH, cada uno de R³, R⁵, R⁶ es hidrógeno y R² es bencilo, entonces R⁴ no es ciclohexilo.

En una realización de los compuestos de Fórmula (II), ni R^{20} ni R^{21} es 2-hidroxi-3-metil-5-clorofenilo. En una realización de los compuestos de Fórmula (II), cuando u es 1 y X es O, entonces t es 1.

En una realización de los compuestos de Fórmulas (I) (II) y (III), n es 0. En otra realización, n es 1. Cuando n es 1 y X es NR^{16} , preferiblemente el α -aminoácido es de la configuración estereoquímica L.

- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmulas (I) y (II), R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalcanilo, arilalcanilo sustituido, cicloalcanilo, cicloalcanilo sustituido, cicloheteroalcanilo y cicloheteroalcanilo sustituido. En una realización preferida, Y es O y R^7 es hidrógeno. En otra realización más, Y es O y R^7 es alcanilo, alcanilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, arilo o arilo sustituido. Preferiblemente, R^7 es metilo, etilo, bencilo, $-C(CH_3)=CH_2$ o $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$,



10

donde V es O o CH_2 .

- 15 En una realización preferida de los compuestos de Fórmulas (I), (II) y (III), R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido. Preferiblemente, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcanilo, alcanilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalcanilo, arilalcanilo sustituido, cicloalcanilo, heteroarilalquilo y heteroarilalcanilo sustituido.

- 20 En otra realización de los compuestos de Fórmulas (I), (II) y (III), X es NH y R^2 es hidrógeno, cicloalcanilo o alcanilo. Preferiblemente, R^2 es hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En otra realización, X es NH y R^2 es alcanilo sustituido. Preferiblemente, R^2 es $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2SH , $-CH_2(CH_2)_3NH_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$. En otra realización más, X es NH y R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, arilalcanilo, arilalcanilo sustituido y heteroarilalcanilo. Preferiblemente, R^2 es fenilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-bromobencilo, 2-imidazolilo o 2-indolilo. En otra realización más, X es NR^{16} y R^2 y R^{16} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Preferiblemente, R^2 y R^{16} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo azetidina, pirrolidina o piperidina.

- 25 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (I), (II) y (III), R^3 es hidrógeno. En otra realización más, R^6 es hidrógeno. En otra realización más, R^3 y R^6 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido. Preferiblemente, R^3 y R^6 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alcanilo. Más preferiblemente, R^3 es hidrógeno o alcanilo y R^6 es hidrógeno.

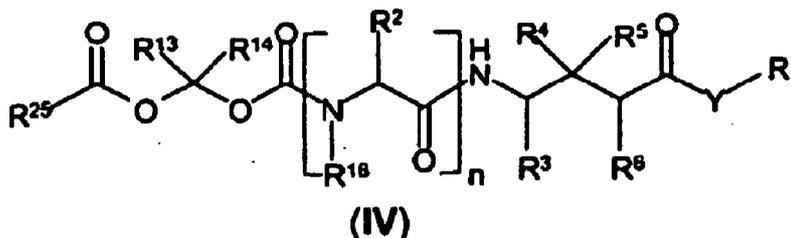
- 30 En otra realización preferida más, de los compuestos de Fórmulas (I), (II) y (III), R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo y cicloheteroalquilo sustituido. Preferiblemente, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcanilo y alcanilo sustituido.

- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmulas (I), (II) y (III), R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalcanilo o cicloalcanilo sustituido. Preferiblemente, R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclobutilo, ciclobutilo sustituido, ciclopentilo, ciclopentilo sustituido, ciclohexilo o ciclohexilo sustituido. En otra realización, R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. En otra realización más, R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo enlazado.

- 40 En una realización de los compuestos de Fórmula (I), n es 1, R^1 es $R^{24}C(O)-$ o $R^{24}C(S)-$ y R^{24} es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. Preferiblemente, R^{24} es metilo, etilo, 2-propilo, *t*-butilo, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, fenilo o 3-piridilo.

- 45 En otra realización de los compuestos de Fórmula (I), n es 1, R^1 es $R^{25}OC(O)-$ o $R^{25}SC(O)-$ y R^{25} es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. Preferiblemente, R^{25} es etilo, 2-propilo, neopentilo, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, fenilo o 2-piridilo.

Una realización preferida de los compuestos de Fórmula (I) incluye compuestos de Fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos, donde:

n, Y, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹³, R¹⁴, R¹⁶ y R²⁵ son como se han definido anteriormente.

En una realización preferida, los compuestos de Fórmula (IV) no incluyen los siguientes compuestos:

- 5 cuando R¹³ o R¹⁴ es hidrógeno, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, carbamoilo, cicloalcóxicarbonilo o cicloalcóxicarbonilo sustituido, entonces el otro de R¹³ o R¹⁴ no es hidrógeno; y

R²⁵C(O) no es un resto obtenido a partir de un ácido biliar.

- 10 En una realización de los compuestos de Fórmulas (IV), R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcóxicarbonilo, arilo, arilalquilo, carbamoilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcóxicarbonilo o heteroarilo (preferiblemente, cuando R¹³ es alcóxicarbonilo, cicloalcóxicarbonilo o carbamoilo, entonces R¹⁴ es metilo). Más preferiblemente, R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, butóxicarbonilo, isobutóxicarbonilo, *sec*-butóxicarbonilo, *terc*-butóxicarbonilo, ciclohexilóxicarbonilo, fenilo, bencilo, fenetilo o 3-piridilo.

- 15 En otra realización de los compuestos de Fórmula (IV), R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, alcanilo, alcanilo sustituido, cicloalcanilo o cicloalcanilo sustituido. Preferiblemente, R¹³ y R¹⁴ son hidrógeno, alcanilo o cicloalcanilo. Más preferiblemente, R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Aún más preferiblemente, R¹³ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, ciclopentilo o ciclohexilo y R¹⁴ es hidrógeno, o R¹³ es metilo y R¹⁴ es metilo.

20 En otra realización más de los compuestos de Fórmula (IV), R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, arilo, arilalquilo o heteroarilo. Más preferiblemente, R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, fenilo, bencilo, fenetilo o 3-piridilo. Aún más preferiblemente, R¹³ es fenilo, bencilo, fenetilo o 3-piridilo y R¹⁴ es hidrógeno.

- 25 En otra realización más de los compuestos de Fórmula (IV), R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcóxicarbonilo, carbamoilo o cicloalcóxicarbonilo. Preferiblemente, cuando R¹³ es alcóxicarbonilo, cicloalcóxicarbonilo o carbamoilo, entonces R¹⁴ es metilo. Más preferiblemente, R¹³ es metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, butóxicarbonilo, isobutóxicarbonilo, *sec*-butóxicarbonilo, *terc*-butóxicarbonilo o ciclohexilóxicarbonilo y R¹⁴ es metilo.

- 30 En otra realización más de los compuestos de Fórmula (IV), R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Preferiblemente, R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo. Más preferiblemente, R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

- 35 En otra realización más de los compuestos de Fórmula (IV), R²⁵ es acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido. Preferiblemente, R²⁵ es acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo, cicloalquilo o heteroarilo. Más preferiblemente, R²⁵ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibencilo, 1,1-dietoxibencilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-bencilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-bencilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o 3-piridilo.

- 45 En otra realización más de los compuestos de Fórmula (IV), R²⁵ es acilo o acilo sustituido. Más preferiblemente, R²⁵ es acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo o fenacetilo.

- En otra realización más de los compuestos de Fórmula (IV), R²⁵ es alcanilo o alcanilo sustituido. Preferiblemente, R²⁵ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibencilo, 1,1-dietoxibencilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-bencilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-bencilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo o 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo. Más preferiblemente, R²⁵ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 1,1-dimetoxietilo o 1,1-dietoxietilo.
- En otra realización más de los compuestos de Fórmula (IV), R²⁵ es arilo, arilalquilo o heteroarilo. Preferiblemente, R²⁵ es fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo o 3-piridilo.
- En otra realización más de los compuestos de Fórmula (IV), R²⁵ es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. Más preferiblemente, R²⁵ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- En otra realización más de los compuestos de Fórmula (IV), R²⁵ es acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; y R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido (preferiblemente, cuando R¹³ es alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, cicloalcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo sustituido o carbamoilo, entonces R¹⁴ es metilo). Preferiblemente, R²⁵ es acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo, cicloalquilo o heteroarilo y R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxicarbonilo, arilo, arilalquilo, carbamoilo, cicloalquilo, cicloalcoxicarbonilo o heteroarilo (preferiblemente, cuando R¹³ es alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, cicloalcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo sustituido o carbamoilo, entonces R¹⁴ es metilo). Más preferiblemente, R²⁵ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibencilo, 1,1-dietoxibencilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-bencilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-bencilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o 3-piridilo y R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, *sec*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, fenilo, bencilo, fenetilo o 3-piridilo. Aún más preferiblemente, R²⁵ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1,1-dimetoxibencilo, 1,1-dietoxibencilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, ciclohexilo o 3-piridilo, y R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, fenilo, bencilo, fenetilo o 3-piridilo.
- En otra realización más de los compuestos de Fórmula (IV), R²⁵ es acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido y R¹³ y R¹⁴ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Preferiblemente, R²⁵ es acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo, cicloalquilo o heteroarilo y R¹³ y R¹⁴ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. Más preferiblemente, R²⁵ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibencilo, 1,1-dietoxibencilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-bencilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-bencilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o 3-piridilo, y R¹³ y R¹⁴ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- En otra realización más de los compuestos de Fórmula (IV), R²⁵ es acilo o acilo sustituido y R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido (preferiblemente, cuando R¹³ es alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, cicloalcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo sustituido o carbamoilo, entonces R¹⁴ es metilo). Preferiblemente, R²⁵ es acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo o fenacetilo, y R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo

sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido (preferiblemente, cuando R^{13} es alcóxicarbonilo, cicloalcoxycarbonilo o carbamoilo, entonces R^{14} es metilo).

5 En otra realización más de los compuestos de Fórmula (IV), R^{25} es alcanilo o alcanilo sustituido y R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido (preferiblemente, cuando R^{13} es alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, cicloalcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo sustituido o carbamoilo, entonces R^{14} es metilo). Preferiblemente, R^{25} es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibencilo, 1,1-dietoxibencilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-bencilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-bencilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo o 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, y R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido (preferiblemente, cuando R^{13} es alcóxicarbonilo, cicloalcoxycarbonilo o carbamoilo, entonces R^{14} es metilo).

10 En otra realización más de los compuestos de Fórmula (IV), R^{25} es arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, y R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido (preferiblemente, cuando R^{13} es alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, cicloalcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo sustituido o carbamoilo, entonces R^{14} es metilo). Preferiblemente, R^{25} es fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo o 3-piridilo y R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido (preferiblemente, cuando R^{13} es alcóxicarbonilo, cicloalcoxycarbonilo o carbamoilo, entonces R^{14} es metilo).

15 En otra realización más de los compuestos de Fórmula (IV), R^{25} es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido y R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido (preferiblemente, cuando R^{13} es alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, cicloalcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo sustituido o carbamoilo, entonces R^{14} es metilo). Preferiblemente, R^{25} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido (preferiblemente, cuando R^{13} es alcóxicarbonilo, cicloalcoxycarbonilo o carbamoilo, entonces R^{14} es metilo).

20 En otra realización más de los compuestos de Fórmula (IV), R^{25} es acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido y R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo, cicloalquilo o heteroarilo. Preferiblemente, R^{25} es acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo, cicloalquilo o heteroarilo y R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, alcanilo, alcanilo sustituido, cicloalcanilo o cicloalcanilo sustituido. Más preferiblemente, R^{25} es acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo, cicloalquilo o heteroarilo y R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En las realizaciones anteriores, R^{25} es preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibencilo, 1,1-dietoxibencilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-bencilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-bencilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o 3-piridilo.

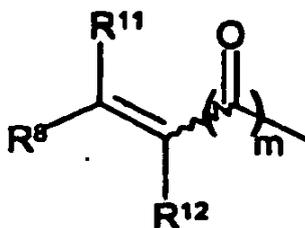
25 En otra realización más de los compuestos de Fórmula (IV), R^{25} es acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo, cicloalquilo o heteroarilo y R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo, cicloalquilo o heteroarilo. Preferiblemente, R^{25} es acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo, cicloalquilo o heteroarilo y R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, arilo, arilalquilo o heteroarilo. Más preferiblemente, R^{25} es acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo, cicloalquilo o heteroarilo y R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, fenilo, bencilo, fenetilo o 3-piridilo. En las realizaciones anteriores, R^{25} es preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-

dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibencilo, 1,1-dietoxibencilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-bencilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-bencilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o 3-piridilo.

- 5 En otra realización más de los compuestos de Fórmula (IV), R^{25} es acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo, cicloalquilo o heteroarilo y R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo, cicloalquilo o heteroarilo. Preferiblemente, R^{25} es acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo, cicloalquilo o heteroarilo y R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido, carbamoílo, cicloalcoxycarbonilo o cicloalcoxycarbonilo sustituido (preferiblemente, cuando R^{13} es alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido, carbamoílo, cicloalcoxycarbonilo o cicloalcoxycarbonilo sustituido, entonces R^{14} es metilo; más preferiblemente, R^{13} es metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, *sec*-butoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo o ciclohexiloxycarbonilo y R^{14} es metilo). En las realizaciones anteriores, R^{25} es preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibencilo, 1,1-dietoxibencilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-bencilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-bencilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o 3-piridilo.

- En otra realización más de los compuestos de Fórmula (IV), R^{25} es acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo, cicloalquilo o heteroarilo y R^{13} y R^{14} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Preferiblemente, R^{25} es acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo, cicloalquilo o heteroarilo y R^{13} y R^{14} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. Más preferiblemente, R^{25} es acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo, cicloalquilo o heteroarilo y R^{13} y R^{14} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En las realizaciones anteriores, R^{25} es preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibencilo, 1,1-dietoxibencilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-bencilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-bencilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o 3-piridilo.

- 35 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (I) y (III), R^1 es



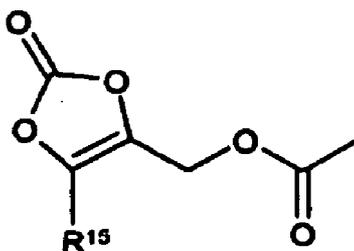
m es 0, y R^8 , R^{11} y R^{12} son como se han definido anteriormente.

- En una realización de los compuestos de Fórmulas (I) y (III), R^{11} es acilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo o carbamoílo, R^8 es hidrógeno, alcoxycarbonilo, alquilo, arilo, arilalquilo o ciano y R^{12} es hidrógeno, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilalquilo.

- En otra realización de los compuestos de Fórmulas (I) y (III), R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en acetilo, propionilo, butirilo, isobutilo, pivaloílo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, benzoílo, fenacetilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, *sec*-butoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo, fenoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, carbamoílo, N-metilcarbamoílo, N-etilcarbamoílo, N-propilcarbamoílo, N-isopropilcarbamoílo, N-butilcarbamoílo, N-isobutilcarbamoílo, N-*sec*-butilcarbamoílo, N-*tert*-butilcarbamoílo, N-ciclopentilcarbamoílo, N-ciclohexilcarbamoílo, N-fenilcarbamoílo, N-bencilcarbamoílo, N,N-dimetilcarbamoílo, N,N-dietilcarbamoílo, N,N-dipropilcarbamoílo, N,N-diisopropilcarbamoílo, N,N-dibutilcarbamoílo, N,N-dibencilcarbamoílo, N-pirrolidinilcarbamoílo, N-piperidinilcarbamoílo y N-morfolinilcarbamoílo. Más preferiblemente, R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en acetilo, propionilo, butirilo, isobutilo, ciclohexanocarbonilo, benzoílo, fenacetilo,

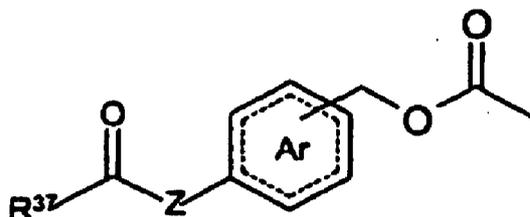
metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, fenoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-fenilcarbamoilo, N-bencilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo, N-pirrolidinilcarbamoilo, N-piperidinilcarbamoilo y N-morfolinilcarbamoilo.

- 5 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (I) y (III), R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, bencilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y ciano. Más preferiblemente, R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, bencilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y butoxicarbonilo.
- 10 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (I) y (III), R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, bencilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, fenoxicarbonilo y benciloxicarbonilo. Más preferiblemente, R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, bencilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y butoxicarbonilo.
- 15 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (I) y (III), R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo y R^8 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Preferiblemente, R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, bencilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y butoxicarbonilo, y R^8 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Más preferiblemente, R^{11} es hidrógeno o metilo y R^8 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo ciclopent-1-eno, ciclohex-1-eno, 2-ciclopenten-1-ona, 2-ciclohexen-1-ona, 2-(5H)-furanona o 5,6-dihidro-piran-2-ona.
- 20 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (I) y (III), R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo y R^8 y R^{11} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Preferiblemente, R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, bencilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y butoxicarbonilo, y R^8 y R^{11} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Más preferiblemente, R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, bencilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y butoxicarbonilo, y R^8 y R^{11} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo γ -butirolactona, δ -valerolactona o 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona.
- 25 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (I) y (III), R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo y R^8 y R^{11} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Más preferiblemente, R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, bencilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y butoxicarbonilo, y R^8 y R^{11} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo γ -butirolactona, δ -valerolactona o 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona.
- 30 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (I) y (III), R^1 es



- 35 y R^{15} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. Preferiblemente, R^{15} es metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 4-hidroxifenilo, bencilo, 4-hidroxibencilo o 3-piridilo.

En otra realización más de las Fórmulas (I) y (III), R^1 es



donde

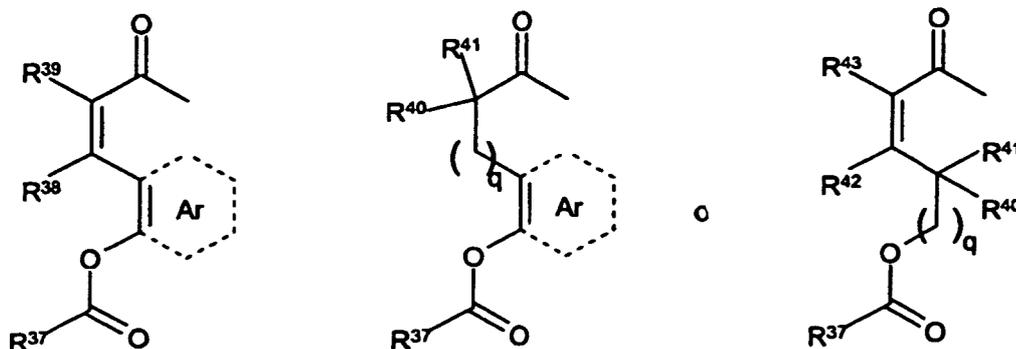
R^{37} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

5 Z es O, N o S; y

Ar es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

Preferiblemente, Z y $\text{CH}_2\text{OC(O)}$ - están en una relación conjugada entre sí (por ejemplo, relacionados 1,4 ó 1,2 en un sistema de anillos de seis miembros).

En otra realización más de las Fórmulas (I) y (III), R^1 es



10

donde

q es 0 ó 1;

R^{38} y R^{39} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

15 R^{40} y R^{41} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo;

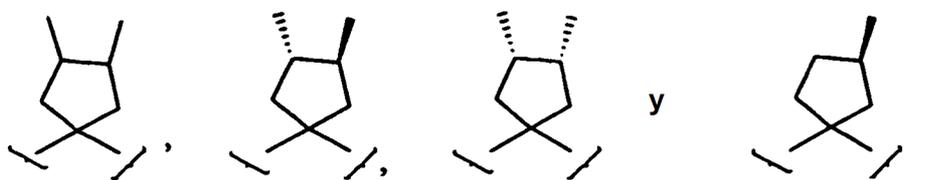
20 R^{42} y R^{43} son independientemente alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y arilo sustituido o, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo arilo, arilo sustituido, heteroarilo o arilo sustituido; y

R^{37} es como se ha definido anteriormente.

25 En una realización preferida de los compuestos de Fórmulas (I) - (IV), Y es O, R^3 , R^6 y R^7 son hidrógeno y R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, cicloalquilo enlazado o cicloalquilo enlazado sustituido. En otra realización preferida de los compuestos de Fórmulas (I) - (IV), R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En una realización n es 0, t es 0 y u es 0. En otra realización, n es 1 y R^2 es hidrógeno, metilo, 2-propilo, 2-butilo, isobutilo, *t*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-bromobencilo, 2-imidazolilo, 2-indolilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, CH_2SH , $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$. En otra realización más, n es 1 y R^2 y R^{16} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo pirrolidina.

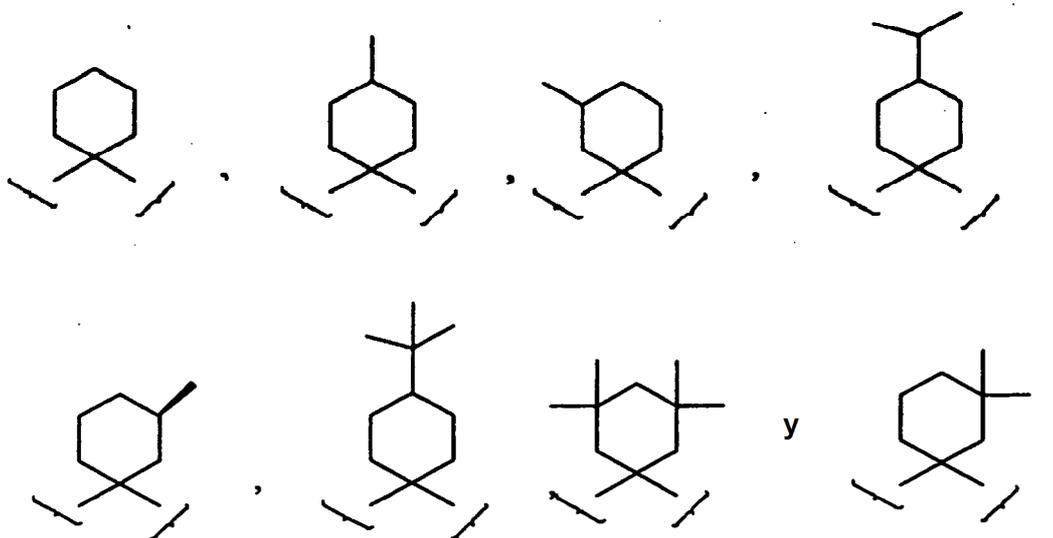
30 En otra realización preferida más, de los compuestos de Fórmulas (I) - (IV), R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclobutilo o ciclobutilo sustituido. Preferiblemente, el anillo ciclobutilo sustituido está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcanilo, alcanilo sustituido, halo, hidroxilo, carboxilo y alcóxicarbonilo.

35 En otra realización preferida más, de los compuestos de Fórmulas (I) - (IV), R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentilo o ciclopentilo sustituido. Preferiblemente, el anillo ciclopentilo está sustituido con alcanilo, alcanilo sustituido, halo, hidroxilo, carboxilo o alcóxicarbonilo. Más preferiblemente, el anillo ciclopentilo está sustituido con alcanilo. Aún más preferiblemente, el anillo ciclopentilo se selecciona entre el grupo que consiste en



Preferiblemente, en una versión más específica de las realizaciones anteriores, R⁷ es hidrógeno.

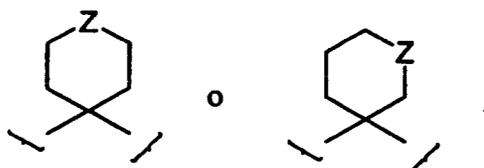
5 En otra realización preferida más, de los compuestos de Fórmulas (I) - (IV), R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclohexilo o ciclohexilo sustituido. Preferiblemente, el anillo ciclohexilo está sustituido con alcanilo, alcanilo sustituido, halo, hidroxilo, carboxilo o alcóxicarbonilo. Más preferiblemente, el anillo ciclohexilo está sustituido con alcanilo. Aún más preferiblemente, el anillo ciclohexilo se selecciona entre el grupo que consiste en



10 Preferiblemente, en una versión más específica de las realizaciones anteriores, R⁷ es hidrógeno.

En otra realización preferida más, de los compuestos de Fórmulas (I) - (IV), R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

En una realización, n es 0. En otra realización, n es 1 y R² es hidrógeno, metilo, 2-propilo, 2-butilo, isobutilo, *t*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, 4-



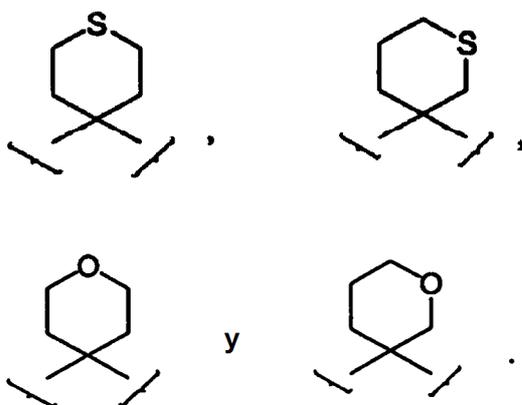
15 hidroxibencilo, 4-bromobencilo, 2-imidazolilo, 2-indolilo, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH₂CO₂H, -CH₂CH₂CO₂H, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂CONH₂, -CH₂CH₂SCH₃, CH₂SH, -CH₂(CH₂)₃NH₂ o -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂-. En otra realización más, n es 1 y R² y R¹⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo pirrolidina. Preferiblemente, R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloheteroalcanilo. Más preferiblemente, el anillo cicloheteroalcanilo se selecciona entre el grupo que consiste en

en la que

Z es O, S(O)_p o NR¹⁸;

p es 0, 1 ó 2; y

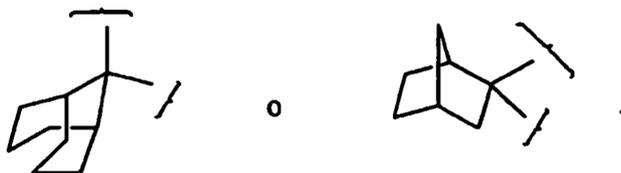
25 R¹⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo y alcóxicarbonilo. Más preferiblemente, el anillo cicloheteroalcanilo se selecciona entre el grupo que consiste en



Preferiblemente, en una versión más específica de las realizaciones anteriores, R^7 es hidrógeno.

5 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (I) - (IV), R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo enlazado. En una realización, n es 0. En otra realización, n es 1 y R^2 es hidrógeno, metilo, 2-propilo, 2-butilo, isobutilo, *t*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-bromobencilo, 2-imidazolilo, 2-indolilo, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2SH , $-CH_2(CH_2)_3NH_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$. En otra realización más, n es 1 y R^2 y R^{16} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo pirrolidina. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo enlazado es

10



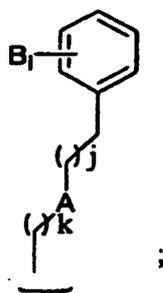
Preferiblemente, en una versión más específica de las realizaciones anteriores, R^7 es hidrógeno.

15 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (I) - (IV), Y es O, R^6 y R^7 son hidrógeno, R^4 es alquilo o cicloalquilo, R^5 es hidrógeno o alquilo y R^3 es hidrógeno o alquilo. En una realización, n es 0. En otra realización, n es 1 y R^2 es hidrógeno, metilo, 2-propilo, 2-butilo, isobutilo, *t*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-bromobencilo, 2-imidazolilo, 2-indolilo, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2SH , $-CH_2(CH_2)_3NH_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$. En otra realización más, n es 1 y R^2 y R^{16} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo pirrolidina. Preferiblemente, R^4 es cicloalquilo, R^5 es hidrógeno o metilo y R^3 es hidrógeno o metilo. Preferiblemente, R^3 es hidrógeno, R^4 es isobutilo y R^5 es hidrógeno.

20

En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (I) - (IV), Y es O, R^5 y R^7 son hidrógeno o alcanilo, R^3 y R^6 son hidrógeno y R^4 es heteroalquilo sustituido.

Preferiblemente, R^4 es



25 A es NR^{19} , O o S;

B es alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, halógeno, hidroxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo o amino;

R^{19} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo;

j es un número entero de 0 a 4;

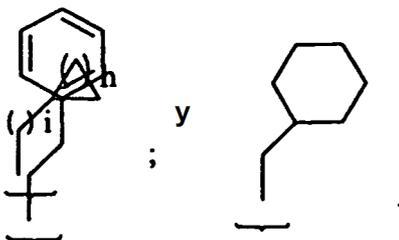
k es un número entero de 1 a 4; y

l es un número entero de 0 a 3.

5 Más preferiblemente, k es 1.

En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (I) - (IV), Y es O, R^5 y R^7 son hidrógeno o alcanilo, R^3 y R^6 son hidrógeno y R^4 es alcanilo sustituido, cicloalcanilo o cicloalcanilo sustituido. Preferiblemente, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en

Preferiblemente, R^4 es

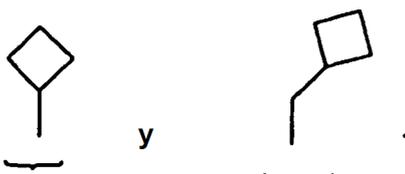


10

h es un número entero de 1 a 6; y

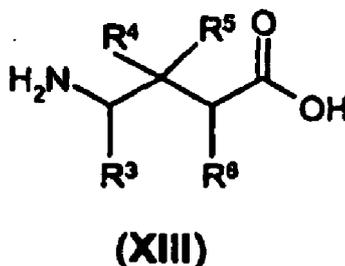
i es un número entero de 0 a 6.

Más preferiblemente, h es 1, 2, 3 ó 4 e i es 0 ó 1. Aún más preferiblemente, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en



15

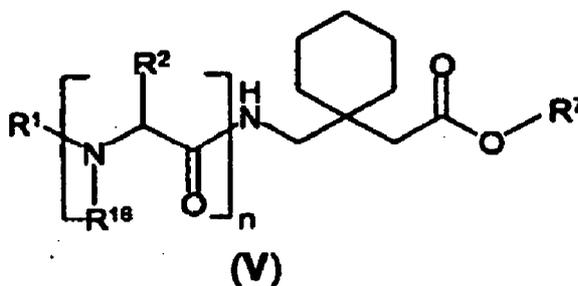
Preferiblemente, los compuestos de Fórmulas (I) - (IV) se obtienen a partir de un análogo de GABA de Fórmula (XIII):

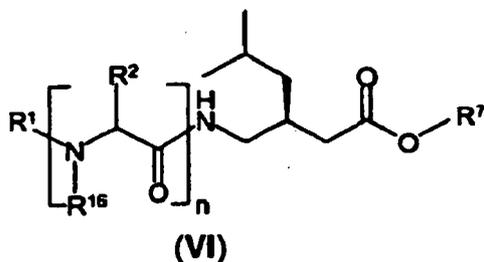


donde el análogo de GABA de Fórmula (XIII) se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 20 ácido 1-aminometil-1-ciclohexano-acético;
 ácido 1-aminometil-1-(3-metilciclohexano)acético;
 ácido 1-aminometil-1-(4-metilciclohexano)acético;
 ácido 1-aminometil-1-(4-isopropilciclohexano)acético;

- ácido 1-aminometil-1-(4-*terc*-butilciclohexano)acético;
 ácido 1-aminometil-1-(3,3-dimetilciclohexano)acético;
 ácido 1-aminometil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexano)acético;
 ácido 1-aminometil-1-ciclopentanoacético;
 5 ácido 1-aminometil-1-(3-metilciclopentano)acético;
 ácido 1-aminometil-1-(3,4-dimetilciclopentano)acético;
 ácido 7-aminometil-biciclo[2.2.1]hept-7-ilacético;
 ácido 9-aminometil-biciclo[3.3.1]non-9-ilacético;
 ácido 4-aminometil-4-(tetrahidropiran-4-il)acético;
 10 ácido 3-aminometil-3-(tetrahidropiran-3-il)acético;
 ácido 4-aminometil-4-(tetrahidrotiopiran-4-il)acético;
 ácido 3-aminometil-3-(tetrahidrotiopiran-3-il)acético;
 ácido 3-aminometil-5-metil-hexanoico;
 ácido 3-aminometil-5-metil-heptanoico;
 15 ácido 3-aminometil-5-metil-octanoico;
 ácido 3-aminometil-5-metil-nonanoico;
 ácido 3-aminometil-5-metil-decanoico;
 ácido 3-aminometil-5-ciclopropil-hexanoico;
 ácido 3-aminometil-5-ciclobutil-hexanoico;
 20 ácido 3-aminometil-5-ciclopentil-hexanoico;
 ácido 3-aminometil-5-ciclohexil-hexanoico;
 ácido 3-aminometil-5-fenil-hexanoico;
 ácido 3-aminometil-5-fenil-pentanoico;
 ácido 3-aminometil-4-ciclobutil-butírico;
 25 ácido 3-aminometil-4-ciclopentil-butírico;
 ácido 3-aminometil-4-ciclohexil-butírico;
 ácido 3-aminometil-4-fenoxi-butírico;
 ácido 3-aminometil-5-fenoxi-hexanoico; y
 ácido 3-aminometil-5-bencilsulfanil-pentanoico.
- 30 Las realizaciones particularmente preferidas de Fórmula (I) incluyen compuestos de Fórmulas (V) y (VI):





donde R^1 , R^2 , R^7 y R^{16} son como se han definido anteriormente.

5 En una realización de los compuestos de Fórmulas (V) y (VI), n es 0. En otra realización, n es 1 y R^2 es hidrógeno, metilo, 2-propilo, 2-butilo, isobutilo, *t*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-bromobencilo, 2-imidazolilo, 2-indolilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$. Preferiblemente, en las realizaciones anteriores, R^7 es hidrógeno.

10 En otra realización de los compuestos de Fórmulas (V) y (VI), n es 1, R^1 es $\text{R}^{24}\text{C}(\text{O})-$ o $\text{R}^{24}\text{C}(\text{S})-$; y R^{24} es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. Preferiblemente, R^{24} es metilo, etilo, 2-propilo, *t*-butilo, $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, fenilo o 3-piridilo. Preferiblemente, en esta realización, R^7 es hidrógeno, alcanilo, alcanilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo o arilo sustituido. Más preferiblemente, R^7 es hidrógeno, metilo, etilo, bencilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$,



donde V es O o CH_2 .

15 Aún más preferiblemente, R^7 es hidrógeno.

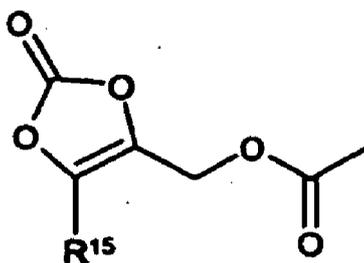
20 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (V) y (VI), n es 1, R^1 es $\text{R}^{25}\text{OC}(\text{O})-$ o $\text{R}^{25}\text{SC}(\text{O})-$; y R^{25} es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. Preferiblemente, R^{25} es etilo, 2-propilo, neopentilo, $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, fenilo o 2-piridilo. Preferiblemente, en esta realización, R^7 es hidrógeno, alcanilo, alcanilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo o arilo sustituido. Más preferiblemente, R^7 es hidrógeno, metilo, etilo, bencilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,



donde V es O o CH_2 .

Aún más preferiblemente, R^7 es hidrógeno.

En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (V) y (VI), R^1 es



25 y R^{15} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. Preferiblemente, R^{15} es metilo, etilo, propilo, isopropilo,

ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 4-hidroxifenilo, bencilo, 4-hidroxibencilo o 3-piridilo. En una versión más específica de esta realización, R^7 es hidrógeno, alcanilo, alcanilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo o arilo sustituido. Más preferiblemente, R^7 es hidrógeno, metilo, etilo, bencilo, $-C(CH_3)=CH_2$ o $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$,



5 donde V es O o CH_2 .

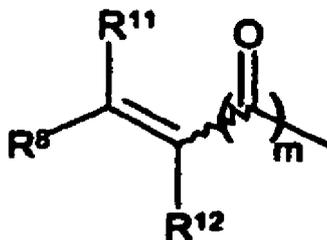
Preferiblemente, R^7 es hidrógeno.

Las realizaciones particularmente preferidas de los compuestos de Fórmulas (V) y (VI) son compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:

ácido 1-[[[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-en-4-il)metoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexano-acético; y

10 ácido 3-[[[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-en-4-il)metoxi]carbonil]aminometil]-5-metil-hexanoico.

En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (V) y (VI), R^1 es



15 m es 0, y R^8 , R^{11} y R^{12} son como se han definido anteriormente. En una realización de los compuestos de Fórmulas (V) y (VI), R^{11} es acilo, alcoxicarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalcoxicarbonilo, carbamoilo o carbamoilo sustituido, R^8 es hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, arilo, arilalquilo o ciano y R^{12} es hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilalquilo. En otra realización de los compuestos de Fórmulas (V) y (VI), R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaloilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, benzoilo, fenacetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, ciclopentiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo, fenoxicarbonilo, benciloxycarbonilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-butilcarbamoilo, N-isobutilcarbamoilo, N-sec-butilcarbamoilo, N-terc-butilcarbamoilo, N-ciclopentilcarbamoilo, N-ciclohexilcarbamoilo, N-fenilcarbamoilo, N-bencilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo, N,N-diisopropilcarbamoilo, N,N-dibutilcarbamoilo, N,N-dibencilcarbamoilo, N-pirrolidinilcarbamoilo, N-piperidinilcarbamoilo y N-morfolinilcarbamoilo. En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (V) y (VI), R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, ciclohexanocarbonilo, benzoilo, fenacetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo, fenoxicarbonilo, carbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-fenilcarbamoilo, N-bencilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo, N-pirrolidinilcarbamoilo, N-piperidinilcarbamoilo y N-morfolinilcarbamoilo.

20 En una realización de los compuestos de Fórmulas (V) y (VI), R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, bencilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, benciloxycarbonilo y ciano. Preferiblemente, R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, bencilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y butoxicarbonilo.

25 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (V) y (VI), R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, bencilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, fenoxicarbonilo y benciloxycarbonilo. Preferiblemente, R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, bencilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y butoxicarbonilo.

30 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (V) y (VI), R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo y R^8 y R^{12} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo

5 sustituido. Preferiblemente, R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, bencilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y butoxycarbonilo, y R^8 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Más preferiblemente, R^{11} es hidrógeno o metilo y R^8 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo 2-ciclopenten-1-ona, 2-ciclohexen-1-ona, 2-(5H)-furanona o 5,6-dihidropirán-2-ona.

10 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (V) y (VI), R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo y R^8 y R^{11} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Preferiblemente, R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, bencilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y butoxycarbonilo, y R^8 y R^{11} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Más preferiblemente, R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, bencilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y butoxycarbonilo, y R^8 y R^{11} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo γ -butirolactona, δ -valerolactona o 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona.

15 En una versión más específica de las realizaciones anteriores de los compuestos de Fórmulas (V) y (VI), R^7 es hidrógeno, alcanilo, alcanilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, arilo o arilo sustituido. Más preferiblemente, R^7 es hidrógeno, metilo, etilo, bencilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$.



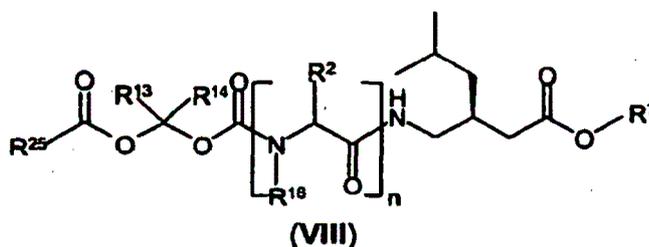
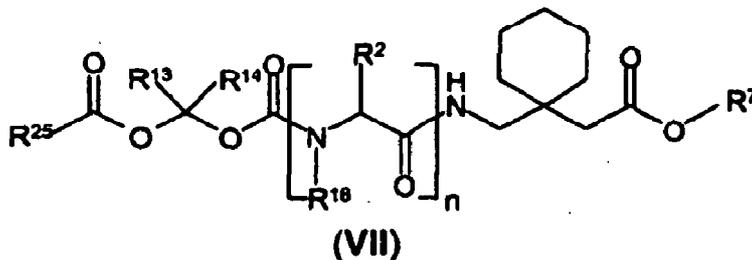
donde V es O o CH_2 .

20 Aún más preferiblemente, R^7 es hidrógeno.

Son realizaciones particularmente preferidas de los compuestos de Fórmulas (V) y (VI) compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 1-{(1-metil-3-oxo-but-1-enil)aminometil}-1-ciclohexanoacetato de piperidinio;
- 1-{{1-[(2-oxo-tetrahidrofurano-3-ilideno)etil]aminometil}-1-ciclohexanoacetato de piperidinio;
- 25 1-{{2-carbometoxi-ciclopent-1-enil}aminometil}-1-ciclohexanoacetato de piperidinio; y
- 1-{{1-metil-2-(etoxycarbonil)-3-etoxi-3-oxoprop-1-enil}aminometil}-1-ciclohexanoacetato de piperidinio.

En una realización particularmente preferida, los compuestos de Fórmula (IV) tienen la estructura de Fórmula (VII) o (VIII):



30

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos, donde:

n , R^2 , R^7 , R^{13} , R^{14} , R^{16} y R^{25} son como se han definido anteriormente.

En una realización preferida, los compuestos de Fórmulas (VII) y (VIII) no incluyen los siguientes compuestos:

5 si R^{13} o R^{14} es hidrógeno, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, carbamoilo, cicloalcóxicarbonilo o cicloalcóxicarbonilo sustituido, entonces el otro de R^{13} o R^{14} no es hidrógeno; y

$R^{25}C(O)$ no es un resto obtenido a partir de un ácido biliar.

En una realización de los compuestos de Fórmulas (VII) y (VIII), n es 0. En otra realización, n es 1. Cuando n es 1, preferiblemente el α -aminoácido es de la configuración estereoquímica L.

10 En otra realización de los compuestos de Fórmulas (VII) y (VIII), R^7 es hidrógeno, alcanilo, alcanilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo o arilo sustituido. Preferiblemente, R^7 es hidrógeno, metilo, etilo, bencilo, $-C(CH_3)=CH_2$ o $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$,



donde V es O o CH_2 .

Aún más preferiblemente, R^7 es hidrógeno.

15 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (VII) y (VIII), n es 0. En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (VII) y (VIII), n es 1, R^{16} es hidrógeno y R^2 es hidrógeno, metilo, 2-propilo, 2-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclohexilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-bromobencilo, 2-imidazolilo, 2-indolilo, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2SH$, $-CH_2(CH_2)_3NH_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$. Preferiblemente, R^{16} es hidrógeno y R^2 es hidrógeno, metilo, 2-propilo, 2-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclohexilo, fenilo o bencilo. En otra realización más, n es 1 y R^2 y R^{16} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo pirrolidina.

20 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (VII) y (VIII), R^{25} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibencilo, 1,1-dietoxibencilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-bencilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-bencilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 3-piridilo, R^{13} es metilo y R^{14} es hidrógeno.

30 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (VII) y (VIII), R^{25} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibencilo, 1,1-dietoxibencilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-bencilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-bencilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 3-piridilo, R^{13} es etilo y R^{14} es hidrógeno.

40 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (VII) y (VIII), R^{25} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibencilo, 1,1-dietoxibencilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-bencilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-bencilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 3-piridilo, R^{13} es propilo y R^{14} es hidrógeno.

45 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (VII) y (VIII), R^{25} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibencilo, 1,1-dietoxibencilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-bencilo, 1-

dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibencilo, 1,1-dietoxibencilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-bencilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-bencilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 3-piridilo, R¹³ es terc-butoxicarbonilo y R¹⁴ es metilo.

- 5 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (VII) y (VIII), R²⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibencilo, 1,1-dietoxibencilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-bencilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-bencilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 3-piridilo, R¹³ es ciclohexiloxicarbonilo y R¹⁴ es metilo.

- 15 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (VII) y (VIII), R²⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibencilo, 1,1-dietoxibencilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-bencilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-bencilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 3-piridilo, R¹³ es fenilo y R¹⁴ es hidrógeno.

- 20 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (VII) y (VIII), R²⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibencilo, 1,1-dietoxibencilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-bencilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-bencilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 3-piridilo, R¹³ es bencilo y R¹⁴ es hidrógeno.

- 25 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (VII) y (VIII), R²⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibencilo, 1,1-dietoxibencilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-bencilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-bencilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 3-piridilo, R¹³ es fenetilo y R¹⁴ es hidrógeno.

- 30 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas (VII) y (VIII), R²⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibencilo, 1,1-dietoxibencilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-bencilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-bencilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 3-piridilo, R¹³ es 3-piridilo y R¹⁴ es hidrógeno.

- 35 Son realizaciones particularmente preferidas de los compuestos de Fórmulas (VII) y (VIII) compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:

ácido 1-[(α-acetoxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexano-acético;

ácido 1-[(α-propanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexano-acético;

ácido 1-[(α-butanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexano-acético;

- 50 ácido 1-[(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexano-acético;

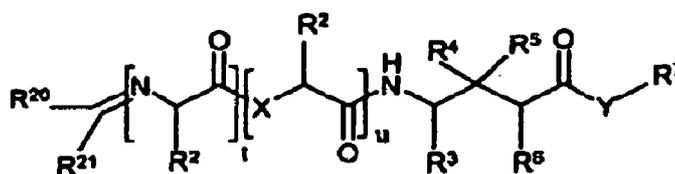
ácido 1-[(α-pivaloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexano-acético;

ácido 1-[(α-benzoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexano-acético;

ácido 1-[(α-acetoxibutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexano-acético;

ácido 1-[(α-butanoilxibutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexano-acético;

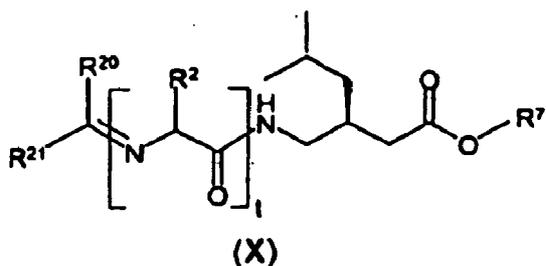
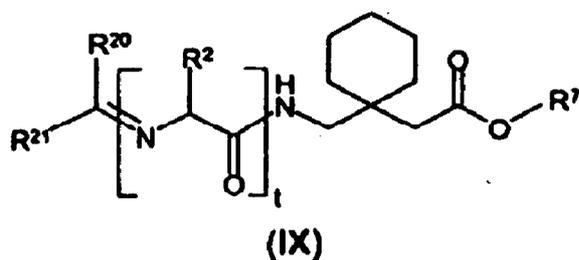
- ácido 1-{{(α- isobutanoiloxibutoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 ácido 1-{{(α-benzoiloxibutoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 ácido 1-{{(α-acetoxiisobutoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 ácido 1-{{(α-propanoilxiisobutoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 5 ácido 1-{{(α-butanoilxiisobutoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 ácido 1-{{(α-isobutanoilxiisobutoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 ácido 1-{{(α-pivaloxiisobutoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 ácido 1-{{(α-2,2-dietoxipropanoilxiisobutoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 ácido 1-{{(α-2-(1,3-dioxolan-2-il)propanoilxiisobutoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 10 ácido 1-{{(α-(2-amino-2-metilpropanoil)oxiisobutoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 ácido 1-{{(α-benzoilxiisobutoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 ácido 1-{{(α-nicotinoilxiisobutoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 ácido 1-{{(α-acetoxiisopropoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 ácido 1-{{(α-butanoilxiisopropoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 15 ácido 1-{{(α-isobutanoilxiisopropoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 ácido 1-{{(α-benzoilxiisopropoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 ácido 1-{{(α-acetoxibenciloxi)carbonil]aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 ácido 1-{{(α-benzoiloxibenciloxi)carbonil]aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 ácido 1-{{(1-(3-metilbutanoiloxi)-2-feniletexi)carbonil]aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 20 ácido 1-{{(1-benzoiloxi-2-feniletexi)carbonil]aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 ácido 1-{{[N-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]-4-bromofenilalaninil]-aminometil}-1-ciclohexano-acético;
 ácido 3-{{(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-5-metilhexanoico;
 ácido 3-{{(α-isobutanoilxiisobutoxi)carbonil]aminometil}-5-metilhexanoico; y
 ácido 3-{{(α-benzoilxiisobutoxi)carbonil]aminometil}-5-metilhexanoico.
 25 En una realización, los compuestos tienen la estructura de Fórmula (II):



(II)

En una realización más de los compuestos de Fórmula (II), cuando cada uno de R³, R⁵ y R⁶ es hidrógeno, entonces R⁴ no es fenilo o fenilo sustituido. Más preferiblemente, R⁴ no es 4-clorofenilo.

En una realización preferida, los compuestos de Fórmula (II) tienen la estructura de Fórmula (IX) y (X):



5 En una realización de los compuestos de Fórmulas **(IX)** y **(X)**, *t* es 0. En otra realización, *t* es 1 y R^2 es hidrógeno, metilo, 2-propilo, 2-butilo, isobutilo, *t*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-bromobencilo, 2-imidazolilo, 2-indolilo, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2SH$, $-CH_2(CH_2)_3NH_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$.

10 En otra realización más de los compuestos de Fórmulas **(IX)** o **(X)**, R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. Preferiblemente, R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, arilo sustituido y heteroarilo. En una realización, R^{20} es metilo y R^{21} es metilo. Preferiblemente, en esta última realización, R^7 es hidrógeno, metilo, etilo, bencilo, $-C(CH_3)=CH_2$ o $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$.



donde V es O o CH_2 .

Aún más preferiblemente, R^7 es hidrógeno.

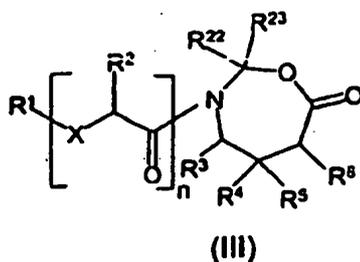
15 En otra realización de los compuestos de Fórmulas **(IX)** o **(X)**, R^{20} y R^{21} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En una realización, R^{20} y R^{21} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclohexilo. Preferiblemente, en esta última realización, R^7 es hidrógeno, metilo, etilo, bencilo, $-C(CH_3)=CH_2$ o $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$.



20 donde V es O o CH_2 .

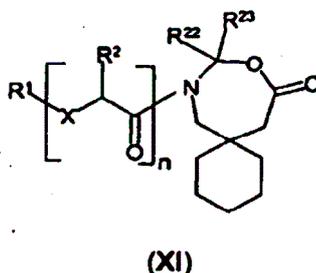
Aún más preferiblemente, R^7 es hidrógeno.

En una realización, los compuestos tienen la estructura de Fórmula **(III)**:



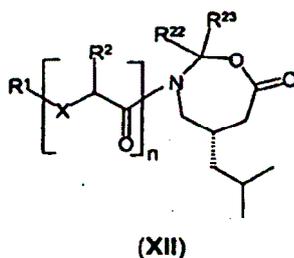
En una realización de los compuestos de Fórmula (III), n es 1, R¹ es hidrógeno y R² es arilalquilo. Preferiblemente, R² es bencilo. En otra realización de los compuestos de Fórmula (III), n es 0 y R¹ es R²⁵OC(O)-. Preferiblemente, R²⁵ es alquilo o alquilo sustituido. Más preferiblemente, R²⁵ es etilo. En otra realización más de los compuestos de Fórmula (III), R²² y R²³ son hidrógeno. En otra realización más, R²² y R²³ son alquilo o alquilo sustituido. Preferiblemente, R²² y R²³ son metilo.

En una realización preferida, los compuestos de Fórmula (III) tiene la estructura de Fórmula (XI):



En una realización de los compuestos de Fórmula (XI), n es 1, X es NH, Y es O, R¹ es hidrógeno, R² es bencilo, R²² es metilo y R²³ es metilo. En otra realización, n es 0, Y es O, R¹ es R²⁵OC(O)-, R²⁵ es etilo, R²² es hidrógeno y R²³ es hidrógeno.

En otra realización, los compuestos de Fórmula (III) tienen la estructura de Fórmula (XII):



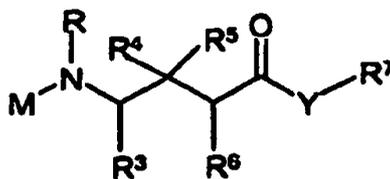
En una realización de los compuestos de Fórmula (XII), n es 1, X es NH, Y es O, R¹ es hidrógeno, R² es bencilo, R²² es metilo y R²³ es metilo. En otra realización, n es 0, Y es O, R¹ es R²⁵OC(O)-, R²⁵ es etilo, R²² es hidrógeno y R²³ es hidrógeno.

En este documento también se describe un derivado de un análogo de GABA, M-G, para la administración a un paciente que necesita terapia, donde M es un pro-resto y G se obtiene a partir de un análogo de GABA, H-G (donde H es hidrógeno). El pro-resto M, cuando se escinde de G, y cualquier metabolito del mismo, muestra una dosis carcinogénicamente tóxica (TD₅₀) en ratas de más de 0,2 mmol/kg/día. Además, el pro-resto M se escinde de G a una velocidad suficiente *in vivo*, después de la administración colónica a ratas, para producir:

(i) una concentración máxima de H-G en plasma (C_{máx}) de al menos 120% de la C_{máx} de H-G en plasma se consigue por administración colónica de una dosis equimolar de H-G; y

(ii) un AUC que es de al menos 120% del AUC que se consigue por administración colónica de una dosis equimolar de H-G.

Preferiblemente, M-G tiene la estructura de Fórmula (XIV):



(XIV)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, donde:

M es un pro-resto;

Y es O o S;

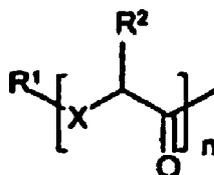
5 R es hidrógeno o R y R⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo azetidina, azetidina sustituida, pirrolidina o pirrolidina sustituida;

R³ y R⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido;

10 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido, u opcionalmente, R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido o cicloalquilo enlazado; y

15 R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido;

20 En una realización preferida, M tiene la estructura de Fórmula (XV):

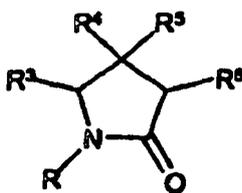


(XV)

donde:

n, X, R¹ y R² son como se han definido previamente.

25 En una realización, M-G incluye compuestos en los que H-G, cuando se escinde de M, está sustancialmente libre de cualquier lactama que tiene la estructura de Fórmula (XVI):



(XVI)

donde R es hidrógeno y R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente

Preferiblemente, el pro-resto M o cualquier metabolito formado a partir de M no forma formaldehído o ácido píválico después de la escisión de G-M. En una realización, el pro-resto M se escinde de G a una velocidad suficiente *in vivo*, después de la administración colónica a ratas, para producir una C_{máx} de H-G en plasma de al menos 200%, y aún más preferiblemente de al menos 1000%, de la C_{máx} de H-G en plasma conseguida por administración colónica de una dosis equimolar de H-G. Preferiblemente, el pro-resto M se escinde de G a una velocidad suficiente *in vivo*, después de la administración colónica a ratas, para producir un AUC de H-G en plasma de al menos 200%, y aún más preferiblemente de al menos 500%, del AUC de H-G en plasma que se consigue por administración colónica de una dosis equimolar de H-G. En otra realización, el pro-resto M se escinde de H-G a una velocidad suficiente *in vivo*, después de la administración oral a perros (por ejemplo, usando un dispositivo de mini-bomba osmótica) a una dosis de aproximadamente 60 μmol equivalentes de H-G por kg, para producir una concentración en plasma de H-G 12 horas después de la dosificación de al menos 200% de la concentración en plasma de H-G conseguida a partir de una dosis equimolar de H-G siguiendo el mismo modo de administración.

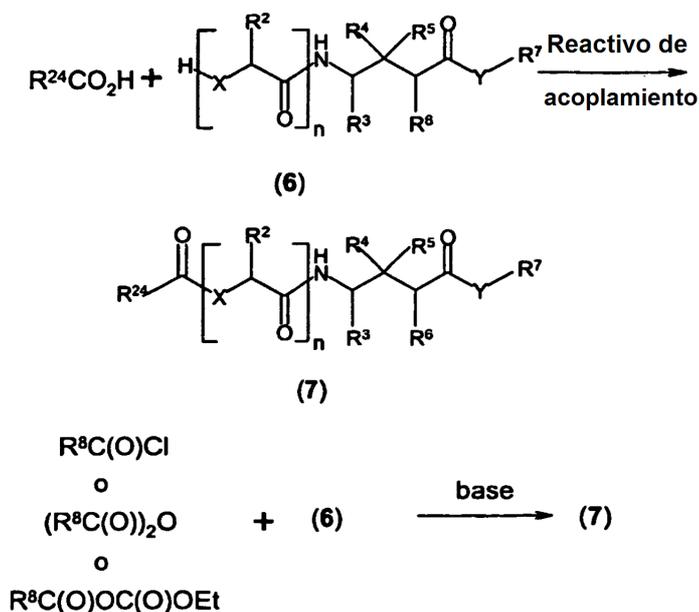
4.3 Síntesis de los Compuestos

Los compuestos pueden obtenerse por los métodos sintéticos ilustrados en los Esquemas 1-17. Los especialistas en la técnica apreciarán que una ruta sintética preferida para los compuestos consiste en la unión de pro-restos a análogos de GABA. Se han descrito numerosos métodos en la técnica para la síntesis de análogos de GABA (véase, por ejemplo, Satzinger et al., Patente de Estados Unidos N° 4.024.175; Silverman et al., Patente de Estados Unidos N° 5.563.175; Horwell et al., Patente de Estados Unidos N° 6.020.370; Silverman et al., Patente de Estados Unidos N° 6.028.214; Horwell et al., Patente de Estados Unidos N° 6.103.932; Silverman et al., Patente de Estados Unidos N° 6.117.906; Silverman, Publicación Internacional N° WO 92/09560; Silverman et al., Publicación Internacional N° WO 93123383; Horwell et al., Publicación Internacional N° WO 97/29101, Horwell et al., Publicación Internacional N° WO 97/33858; Horwell et al., Publicación Internacional N° WO 97/33859; Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 98/17627; Guglietta et al., Publicación Internacional N° WO 99/08671; Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 99/21824; Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 99/31057; Belliotti et al., Publicación Internacional N° WO 99/31074; Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 99/31075; Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 99/61424; Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 00/15611; Bryans, Publicación Internacional N° WO 00/31020; y Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 00/50027). Se conocen otros métodos en la técnica para sintetizar análogos de GABA, que son fácilmente accesibles para el especialista. Los pro-restos descritos en este documento son conocidos en la técnica y pueden prepararse y unirse a análogos de GABA mediante procedimientos establecidos (véase, por ejemplo, Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2ª ed. 1991); Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley y Sons, 1971-1996); "Beilstein Handbook of Organic Chemistry," Beilstein Institute of Organic Chemistry, Frankfurt, Alemania; Feiser et al., "Reagents for Organic Synthesis," Volúmenes 1-17, Wiley Interscience; Trost et al., "Comprehensive Organic Synthesis," Pergamon Press, 1991; "Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry," Volúmenes 1-45, Karger, 1991; March, "Advanced Organic Chemistry," Wiley Interscience, 1991; Larock "Comprehensive Organic Transformations," VCH Publishers, 1989; Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis," John Wiley & Sons, 1995, Bodanzsky, "Principles of Peptide Synthesis," Springer Verlag, 1984; Bodanzsky, "Practice of Peptide Synthesis," Springer Verlag, 1984).

Por consiguiente, los materiales de partida útiles para preparar compuestos e intermedios de los mismos están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos sintéticos bien conocidos. Otros métodos para la síntesis de los profármacos descritos en este documento se han descrito en la técnica o serán evidentes para el especialista en vista de las referencias proporcionadas anteriormente, y pueden usarse para sintetizar los compuestos. Por consiguiente, los métodos presentados en los Esquemas de este documento son ilustrativos más que exhaustivos.

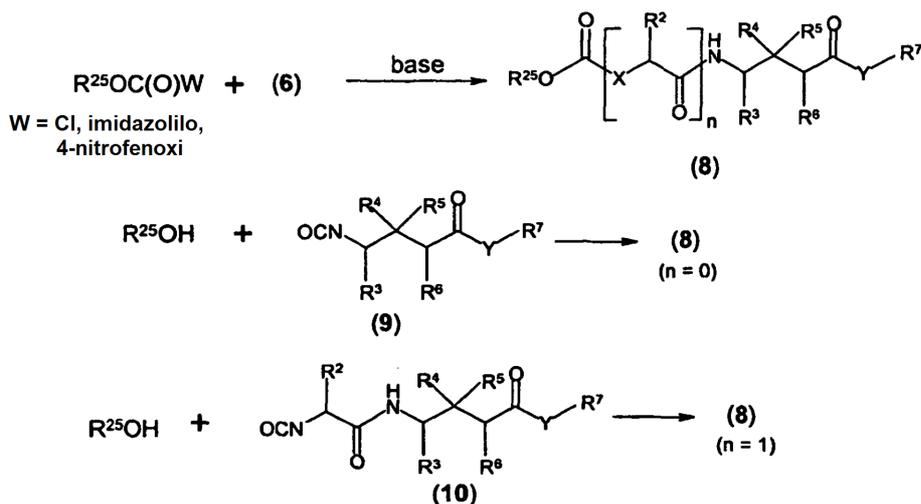
En cualquiera de los Esquemas que se muestran a continuación, después de que se haya funcionalizado el grupo amino de un análogo de GABA con un pro-resto u otro grupo protector, el grupo ácido carboxílico puede convertirse en un éster o tioéster por muchos métodos sintéticos, que son bien conocidos por el especialista. En una realización preferida, los análogos de GABA pueden hacerse reaccionar con un alcohol o tiol en presencia de un reactivo de acoplamiento (por ejemplo, carbodiimida y dimetilaminopiridina) para proporcionar el éster. En otra realización preferida, los análogos de GABA pueden hacerse reaccionar con un haluro de alquilo en presencia de una base para producir el éster. Otros métodos para convertir análogos de GABA en ésteres o tioésteres están dentro del ámbito del especialista en vista de las referencias proporcionadas en este documento.

Esquema 1



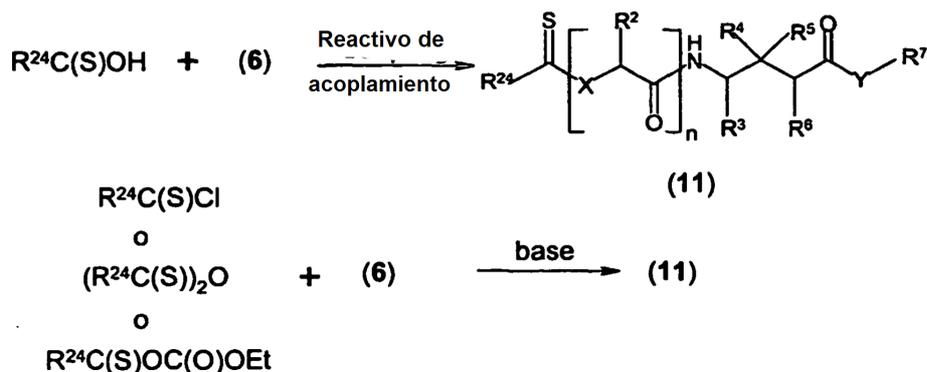
5 Como se ha ilustrado anteriormente en el Esquema 1, los ácidos carboxílicos pueden acoplarse directamente al grupo amino terminal (o hidroxilo) de derivados de un análogo de GABA (6) para proporcionar los aductos (7). Los reactivos para realizar esta reacción son bien conocidos por el especialista e incluyen, pero sin limitación, carbodiimidas, sales de aminio, sales de fosfonio, etc. Como alternativa, puede usarse la reacción de derivados de ácido carboxílico tales como cloruros de acilo, anhídridos simétricos o anhídridos mixtos con análogos de GABA (6) en presencia de una base (por ejemplo, hidróxido, aminas terciarias, etc.) para sintetizar (7).

Esquema 2



10 Como se ilustra en el Esquema 2, los derivados de análogos de GABA (6) pueden convertirse en carbamatos (8) por tratamiento con diversos derivados de ácido carbónico en presencia de una base (por ejemplo, hidróxido, aminas terciarias, etc.). Como alternativa, puede usarse la adición bien conocida de alcoholes a isocianatos (9) o (10) para sintetizar (8).

Esquema 3

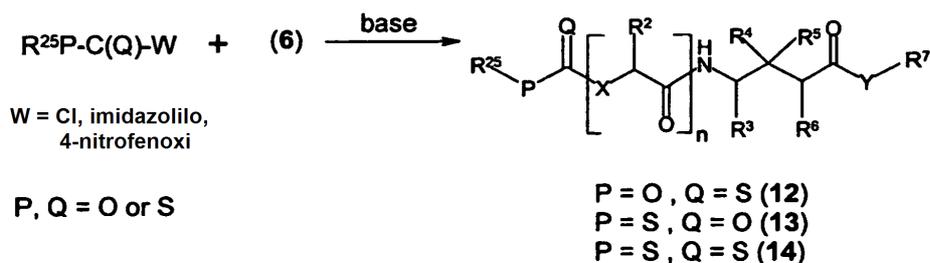


Como se ilustra en el Esquema 3, los derivados de análogos de GABA (6) pueden convertirse en tioamidas (11) por reacción con tioácidos en presencia de agentes de acoplamiento. Los reactivos para realizar esta reacción son bien conocidos por el especialista e incluyen, pero sin limitación, carbodiimidas, sales de aminio, sales de fosfonio, etc.

5 Como alternativa, puede usarse la reacción de derivados de tioácido tales como cloruros de tioácido, anhídridos simétricos o anhídridos mixtos con (6) en presencia de una base (por ejemplo, hidróxido, aminas terciarias, etc.) para sintetizar las tioamidas (11). En otro método más, las amidas (7) pueden convertirse en las tioamidas (11) por calentamiento en presencia de pentasulfuro de fósforo (cuando $n = 0$).

10 Los tiocarbamatos (12) y (13) pueden sintetizarse a partir de la reacción de los derivados de tiocarbonato correspondientes (es decir, $P = \text{O}$, $Q = \text{S}$ y $P = \text{S}$, $Q = \text{O}$, respectivamente) donde W es cloruro, imidazolilo o 4-nitrofenoxi con derivados de análogos de GABA (6) en presencia de una base. El tiocarbamato (13) también puede formarse por reacción de un tiol con los isocianatos (9) o (10). El ditiocarbamato (14) ($P = \text{S}$, $Q = \text{S}$) puede prepararse por reacción de derivados de análogos de GABA (6) con el derivado de ditiocarbonato (es decir, P y $Q = \text{S}$) donde W es cloruro, imidazolilo o 4-nitrofenoxi en presencia de una base (véase el Esquema 4).

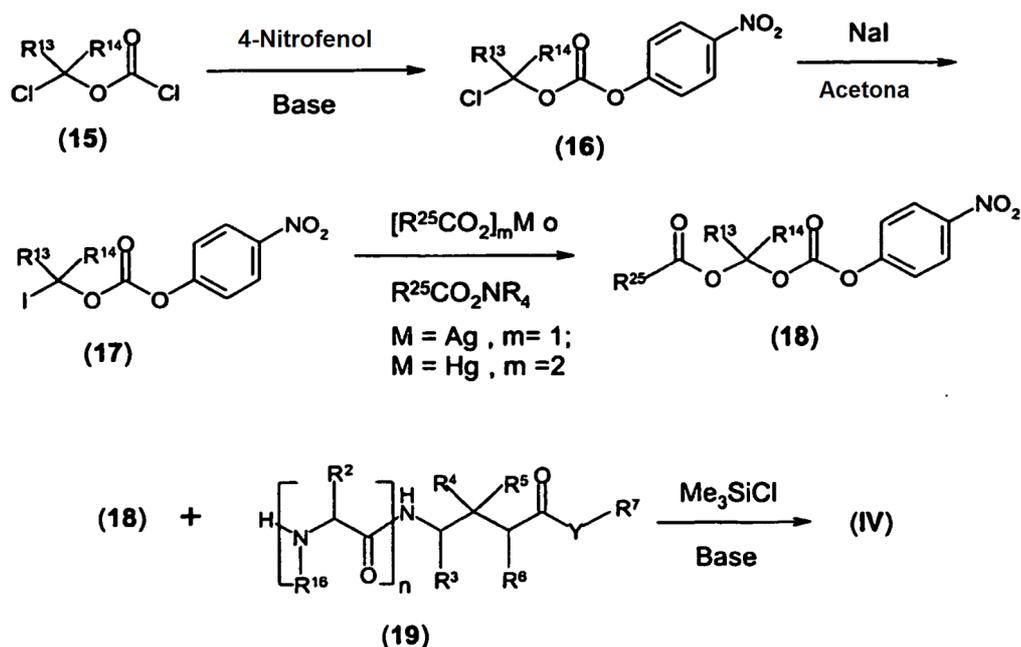
Esquema 4



15

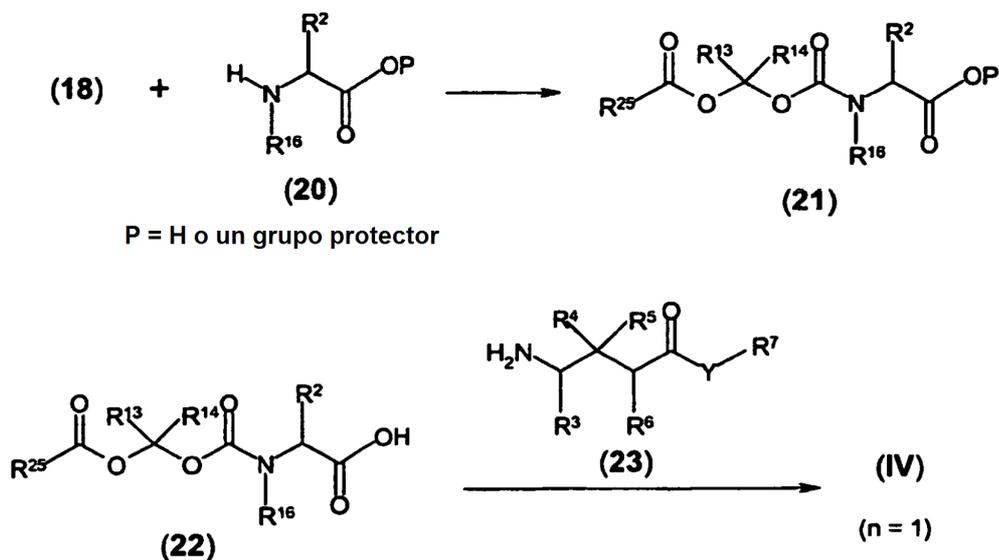
En el Esquema 5 se ilustra un método para la síntesis de compuestos de Fórmula (IV).

Esquema 5



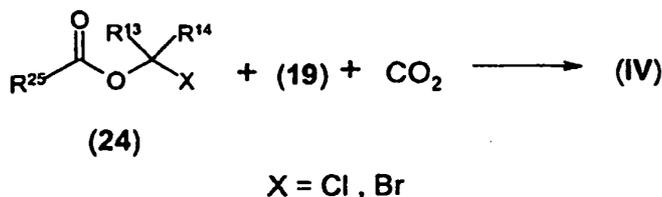
- El cloroformiato (15) se trata con un grupo saliente aromático tal como *p*-nitrofenol en presencia de una base para proporcionar el *p*-nitrofenilcarbonato (16). El intercambio de haluro proporciona el yoduro (17), que se hace reaccionar con un metal o sal de tetraalquilamonio de un ácido carboxílico para producir el compuesto (18). El tratamiento de (18) con un derivado de un análogo de GABA (19), opcionalmente en presencia de cloruro de trimetilsililo, produce un compuesto de Fórmula (IV). En la técnica se han descrito métodos para preparar compuestos de carbamato de aciloxialquilo relacionados (Alexander, Patente de Estados Unidos N° 4.760.057; Alexander, Patente de Estados Unidos N° 4.916.230; Alexander, Patente de Estados Unidos N° 5.466.811; Alexander, Patente de Estados Unidos N° 5.684.018).
- 10 Como alternativa, los compuestos de Fórmula (IV) pueden prepararse a partir de carbonato (18) por etapas como se ilustra en el Esquema 6. Aquí, la reacción de (18) con un α -aminoácido (20), opcionalmente protegido en forma de un éster, produce el intermedio (21) que después de la desprotección (si es necesaria) proporciona el compuesto (22), que después se acopla con el análogo de GABA (23) usando reacciones de acoplamiento de péptidos convencionales bien conocidas en la técnica.

Esquema 6



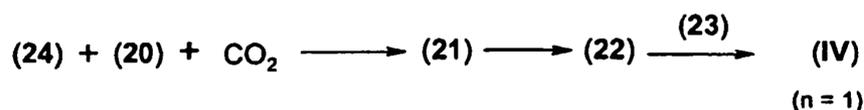
- Otro método de síntesis de los compuestos de Fórmula (IV) se realiza por carbonilación de un derivado de un análogo de GABA (19) para dar una especie intermedia de ácido carbámico, que se captura por una reacción de alquilación *in situ* en una adaptación de los métodos descritos en la técnica (Butcher, Synlett, 1994, 825-6; Ferres et al., Patente de Estados Unidos 4.036.829). Se burbujea gas dióxido de carbono en una solución que contiene (19) y una base (por ejemplo, Cs₂CO₃, Ag₂CO₃ o AgO) en un disolvente tal como DMF o NMP. Se añade el haluro activado, opcionalmente en presencia de ión yoduro como catalizador, y la carbonilación continúa hasta que se completa la reacción. Este método se ilustra en el Esquema 7 para la preparación de compuestos de Fórmula (IV) a partir del haluro (24).

Esquema 7



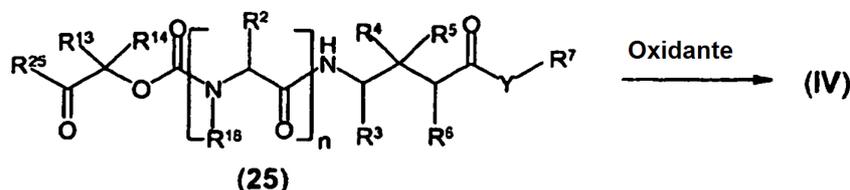
- Como alternativa, los compuestos de Fórmula (IV) pueden prepararse por etapas como se ilustra en el Esquema 8. La carbonilación y la alquilación del α -aminoácido protegido con carboxilo (20) proporciona el intermedio (21), que después de la desprotección se acopla al análogo de GABA (23) como se ha descrito previamente en el Esquema 6.

Esquema 8



- Otro método más para la síntesis de compuestos de Fórmula (IV) depende de la oxidación de derivados de cetocarbamato de análogos de GABA (Gallop et al., Patente de Estados Unidos N° 6.927.036 titulada "Methods for Synthesis of Prodrugs from 1-Acyl-alkyl Derivatives and Compositions Thereof"). Como se ilustra en el Esquema 9, la oxidación del cetocarbamato (25) produce compuestos de Fórmula (IV). Los disolventes preferidos incluyen, pero sin limitación, *t*-butanol, éter dietílico, ácido acético, hexano, dicloroetano, diclorometano, acetato de etilo, acetonitrilo, metanol, cloroformo y agua. En general, el oxidante puede ser un organismo (por ejemplo, levadura o bacterias) o un reactivo químico (por ejemplo, una enzima o peróxido). Los oxidantes preferidos incluyen los que se han usado satisfactoriamente en oxidaciones de Baeyer-Villiger de cetonas para producir ésteres o lactonas (Strukul, Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37, 1198; Renz et al., Eur. J. Org. Chem. 1999, 737; Beller et al., en "Transition Metals in Organic Synthesis" Capítulo 2, Wiley VCH; Stewart, Current Organic Chemistry, 1998, 2, 195; Kayser et al., Synlett, 1999, 1, 153).

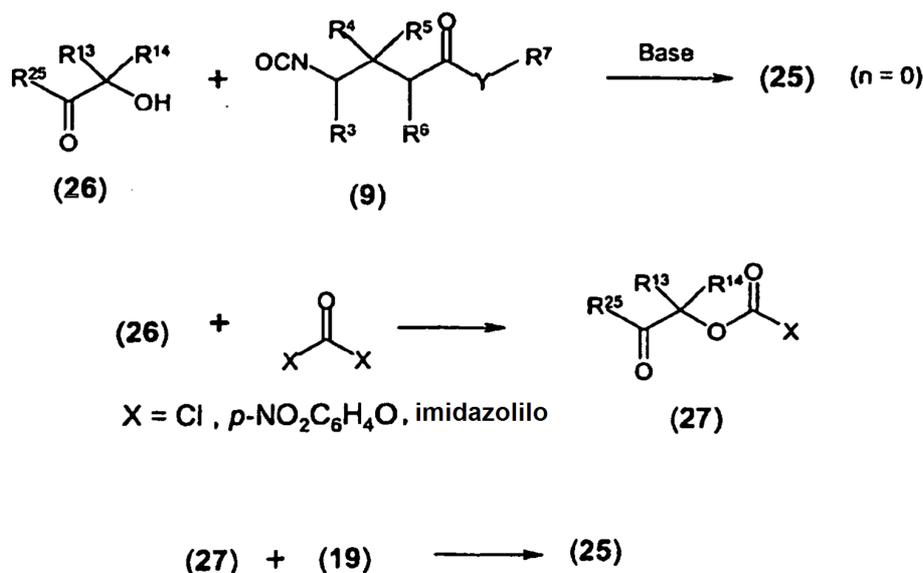
Esquema 9



- Otros compuestos pueden ser susceptibles de la síntesis a partir del derivado de cetocarbamato apropiado por esta oxidación de tipo Baeyer-Villiger, siempre que no contengan una funcionalidad química susceptible de la descomposición u otra transformación en las condiciones de la reacción.

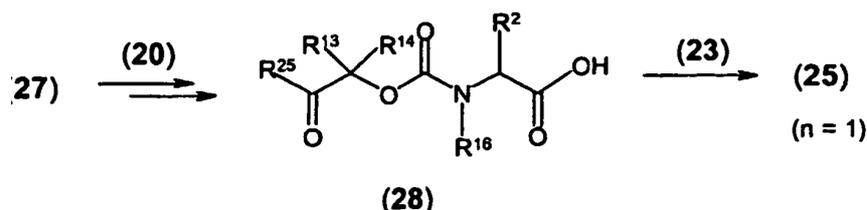
- Los cetocarbamatos (25) pueden prepararse a partir de los compuestos de α -hidroxicetona correspondientes (26) directamente, por reacción con isocianato (9) o convirtiendo primero el compuesto de α -hidroxicetona en un haloformiato o intermedio de carbonato activado (27) y posteriormente haciéndolo reaccionar con el compuesto (19), como se ilustra en el Esquema 10.

Esquema 10



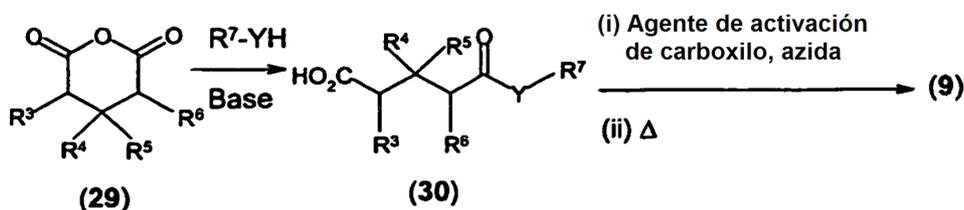
Como alternativa, el cetocarbamato (25) puede prepararse por etapas mediante el carbamato de α -aminoácido (28) como se ilustra en el Esquema 11, siguiendo las metodologías de acoplamiento descritas anteriormente.

Esquema 11



- 5 Nótese que un método para la preparación de derivados de isocyanato de análogos de GABA (es decir, compuestos (9)) usado en el Esquema 10 anterior parte con el anhídrido de seis miembros apropiado (29) como se ilustra en el Esquema 12. El anillo de anhídrido se abre por reacción con un alcohol o nucleófilo de tiol para producir el ácido carboxílico (30). Este compuesto se convierte en la acil azida intermedia en una secuencia de 2 etapas (es decir, primero activación del grupo carboxilo como un anhídrido mixto, haluro de acilo o equivalente sintético y después desplazamiento con azida) o directamente (por ejemplo, por tratamiento con Ph₂P(O)N₃). La redistribución de Curtius del intermedio de acil azida por termólisis en un disolvente apropiado (por ejemplo, tolueno) a una temperatura comprendida entre 0°C y 120°C produce el isocyanato (9). Opcionalmente, el isocyanato no se aísla sino que se genera *in situ* y se inactiva por reacción con la α -hidroxicetona (26) para proporcionar el producto deseado (25).
- 10

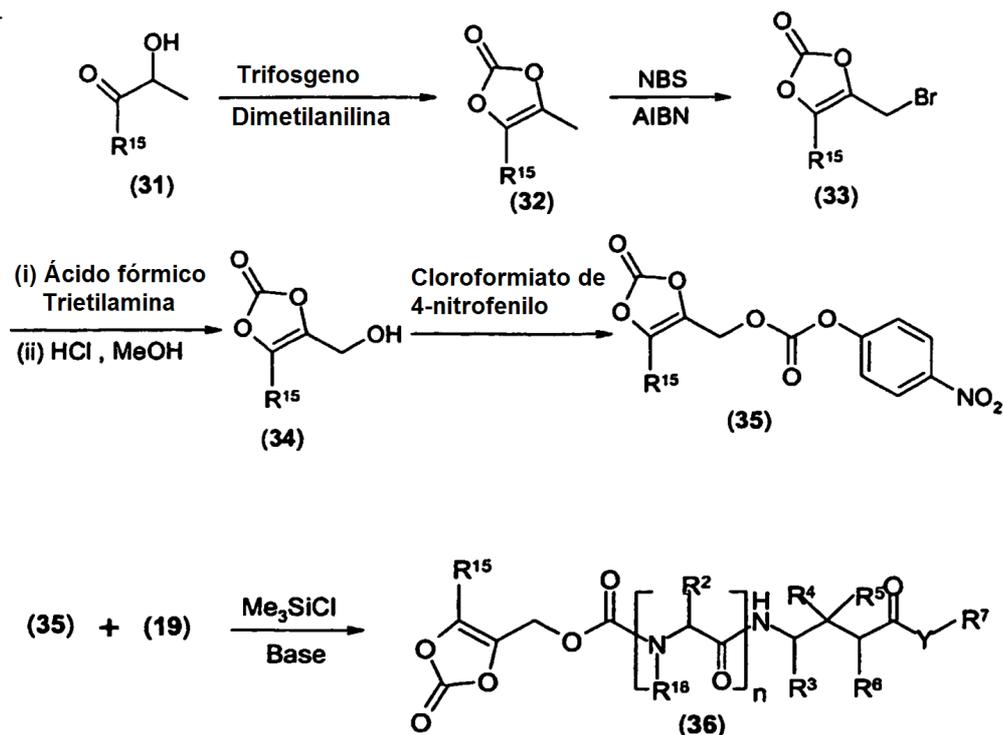
Esquema 12



- 15 En el Esquema 13 se describe un método para la síntesis de profármacos de carbamato de oxidioxenilmetilo (36). La hidroxicetona (31) se trata con fosgeno o carbonildiimidazol en presencia de una base para producir el carbonato cíclico (32). La bromación de radicales libres con N-bromosuccinimida y azoisobutironitrilo proporciona el bromuro (33), que se convierte en el alcohol (34). El alcohol (34) se transforma en el dicarbonato (35) por reacción con

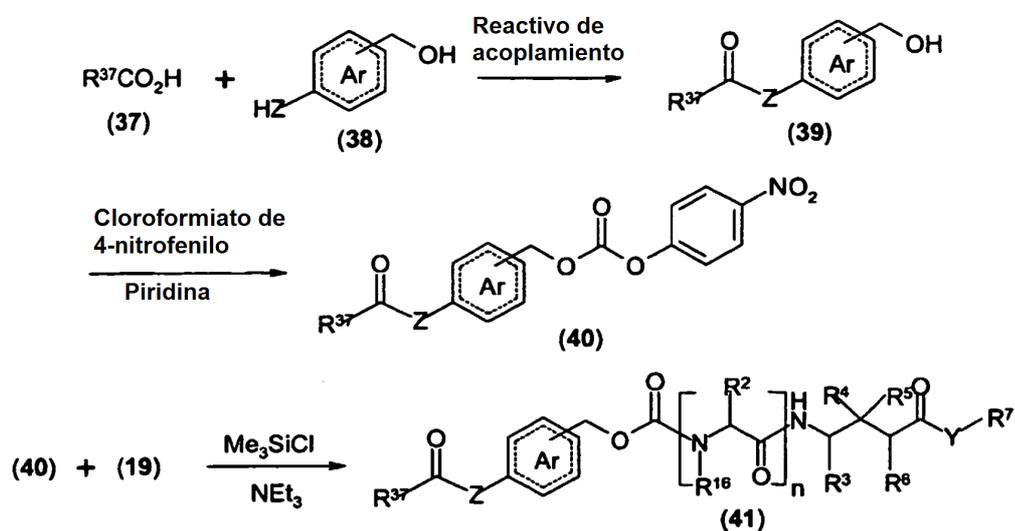
cloroformiato de 4-nitrofenilo, que después se hace reaccionar con derivados de análogos de GABA (**19**) para proporcionar los profármacos (**36**). Como alternativa, la reacción del compuesto (**34**) con el isocianato (**9**) proporciona el compuesto (**36**), en el que n es 0.

Esquema 13



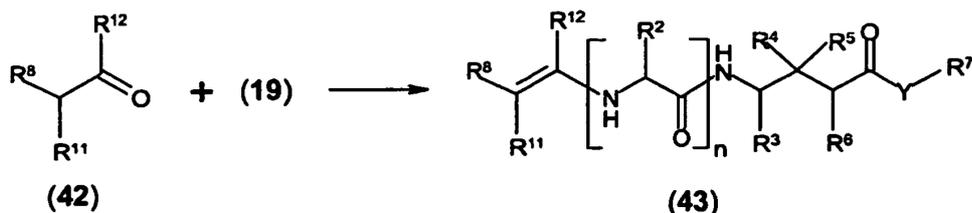
- 5 Los profármacos (**41**) pueden sintetizarse por el método descrito en el Esquema 14. El ácido carboxílico (**37**) se acopla al alcohol (**38**) (por ejemplo, dicitohexilcarbodiimida y piridina) para proporcionar el éster (**39**). El éster (**39**) se convierte en el carbonato activado (**40**) por reacción con cloroformiato de 4-nitrofenilo, que después se hace reaccionar con un derivado de un análogo de GABA (**19**) para proporcionar el profármaco (**41**).

Esquema 14



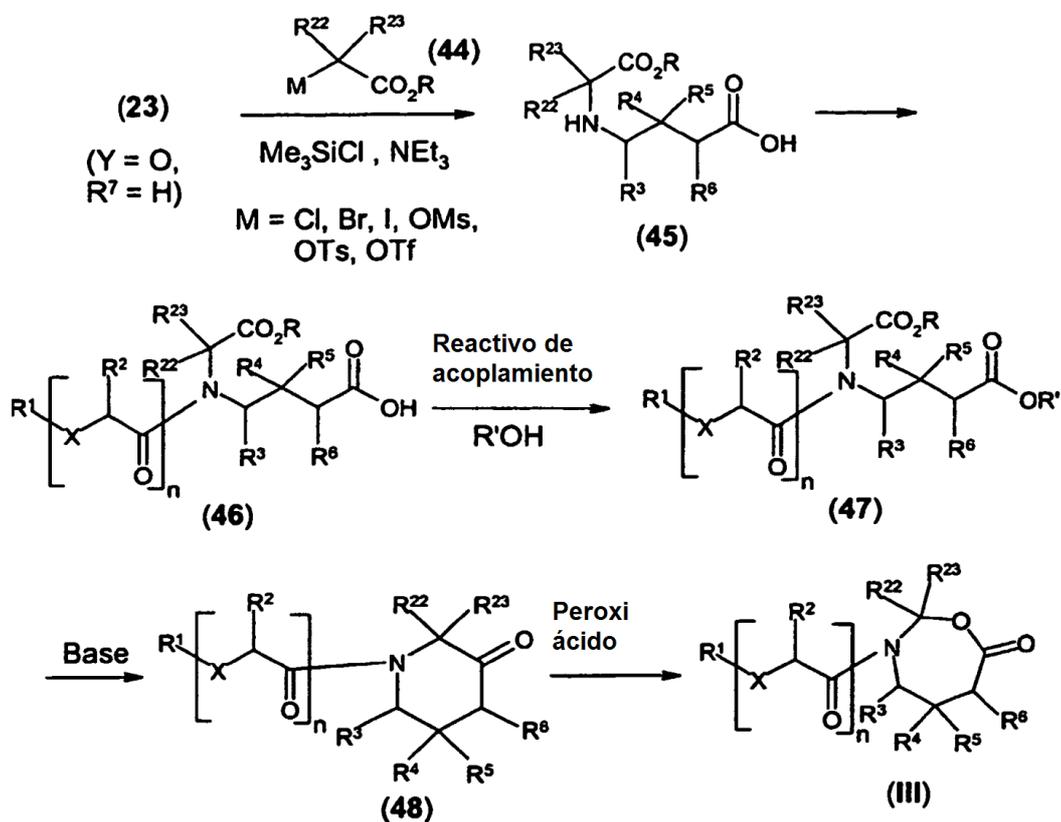
Los profármacos de enamina tales como (43) pueden sintetizarse simplemente haciendo reaccionar los compuestos de carbonilo activados (42) con derivados de análogos de GABA (19) (donde $R^{16} = H$), opcionalmente en presencia de una amina secundaria como catalizador, en condiciones de deshidratación como se muestra en el Esquema 15.

Esquema 15



- 5 Los compuestos (III) pueden sintetizarse por la ruta ilustrada en el Esquema 16. La reacción del análogo de GABA (23) con un derivado de éster α -activado (44) proporciona el amino éster (45). El grupo amino de (45) se bloquea por acilación para producir (46) (por ejemplo, usando los métodos descritos anteriormente) y el ácido libre se esterifica en condiciones convencionales para producir el diéster (47). La condensación de Dieckman seguida de descarboxilación produce la cetona (48). Después, la oxidación con peroxiácido proporciona la lactona (III).

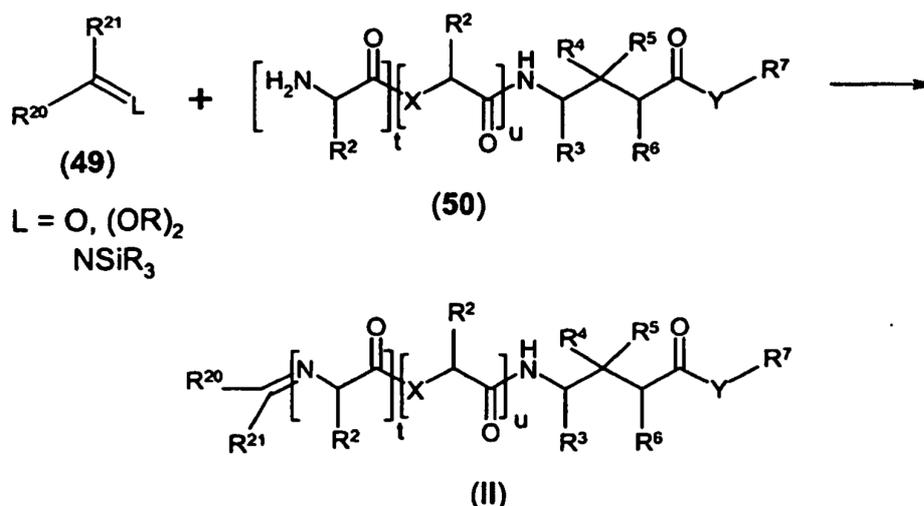
Esquema 16



10

Los profármacos de imina (II) pueden sintetizarse como se representa en el Esquema 17 tratando las cetonas o equivalentes de cetona (49) con derivados de análogos de GABA (50) en condiciones de deshidratación.

Esquema 17



Los profármacos de fósforo pueden sintetizarse por métodos convencionales conocidos en la técnica. Análogamente, los profármacos con un enlace S-N pueden sintetizarse usando procedimientos descritos en la técnica.

5 4.4 Usos Terapéuticos de los Compuestos de la Invención

Un compuesto y/o composición como se describe en la presente puede administrarse a un paciente, preferiblemente a un ser humano, que padece epilepsia, depresión, ansiedad, psicosis, desmayos, hipocinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, pánico, dolor (especialmente, dolor neuropático y dolor muscular y esquelético), enfermedad inflamatoria (es decir, artritis), insomnio, trastornos gastrointestinales o síndrome de abstinencia de etanol. Además, en ciertos casos, los compuestos y/o composiciones de la invención se administran a un paciente, preferiblemente un ser humano, como medida preventiva frente a diversas enfermedades o trastornos. Por lo tanto, los compuestos y/o composiciones de la invención pueden administrarse como medida preventiva a un paciente que tiene una predisposición a epilepsia, depresión, ansiedad, psicosis, desmayos, hipocinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, pánico, dolor (especialmente, dolor neuropático y dolor muscular y esquelético), enfermedad inflamatoria (es decir, artritis), insomnio, trastornos gastrointestinales y síndrome de abstinencia de etanol. Por consiguiente, los compuestos y/o composiciones de la invención pueden usarse para la prevención de una enfermedad o trastorno y tratar concurrentemente otro (por ejemplo, prevención de psicosis mientras se tratan trastornos gastrointestinales; prevención del dolor neuropático mientras se trata el síndrome de abstinencia de etanol).

La idoneidad de los compuestos y/o composiciones de la invención en el tratamiento de epilepsia, depresión, ansiedad, psicosis, desmayos, hipocinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, pánico, dolor (especialmente dolor neuropático y dolor muscular y esquelético), enfermedad inflamatoria (es decir, artritis), insomnio, trastornos gastrointestinales y síndrome de abstinencia de etanol puede determinarse por métodos descritos en la técnica (véase, por ejemplo, Satzinger et al., Patente de Estados Unidos N° 4.024.175; Satzinger et al., Patente de Estados Unidos N° 4.087.544; Woodruff, Patente de Estados Unidos N° 5.084.169; Silverman et al., Patente de Estados Unidos N° 5.563.175; Singh, Patente de Estados Unidos N° 6.001.876; Horwell et al., Patente de Estados Unidos N° 6.020.370; Silverman et al., Patente de Estados Unidos N° 6.028.214; Horwell et al., Patente de Estados Unidos N° 6.103.932; Silverman et al., Patente de Estados Unidos N° 6.117.906; Silverman, Publicación Internacional N° WO 92/09560; Silverman et al., Publicación Internacional N° WO 93/23383; Horwell et al., Publicación Internacional N° WO 97/29101, Horwell et al., Publicación Internacional N° WO 97/33858; Horwell et al., Publicación Internacional N° WO 97/33859; Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 98/17627; Guglietta et al., Publicación Internacional N° WO 99/08671; Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 99/21824; Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 99/31057; Magnus-Miller et al., Publicación Internacional N° WO 99/37296; Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 99/31075; Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 99/61424; Pande, Publicación Internacional N° WO 00/23067; Bryans, Publicación Internacional N° WO 00/31020; Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 00/50027; y Bryans et al., Publicación Internacional N° WO 02/00209). Los compuestos y/o composiciones de la invención pueden usarse para tratar o prevenir epilepsia, depresión, ansiedad, psicosis, desmayos, hipocinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, pánico, dolor (especialmente dolor neuropático y dolor muscular y esquelético), enfermedad inflamatoria (es decir, artritis), insomnio, trastornos gastrointestinales y síndrome de abstinencia de etanol por procedimientos descritos en la técnica (véanse las referencias anteriores). Por lo tanto, está dentro de la capacidad de los especialistas en la técnica ensayar y usar los

compuestos y/o composiciones de la invención para tratar o prevenir epilepsia, depresión, ansiedad, psicosis, desmayos, hipocinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, pánico, dolor (especialmente, dolor neuropático y dolor muscular y esquelético), enfermedad inflamatoria (es decir, artritis), insomnio, trastornos gastrointestinales y síndrome de abstinencia de etanol.

5 **4.5 Administración Terapéutica/Profiláctica**

Los compuestos y/o composiciones de la invención pueden usarse ventajosamente en medicina humana. Como se ha descrito previamente en la Sección 4.4 anterior, los compuestos y/o composiciones de la invención son útiles para el tratamiento o prevención de epilepsia, depresión, ansiedad, psicosis, desmayos, hipocinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, pánico, dolor (especialmente, dolor neuropático y dolor muscular y esquelético), enfermedad inflamatoria (es decir, artritis), insomnio, trastornos gastrointestinales o síndrome de abstinencia de etanol.

Cuando se usan para tratar o prevenir las enfermedades o trastornos anteriores, los compuestos y/o composiciones de la invención pueden administrarse o aplicarse individualmente o junto con otros agentes. Los compuestos y/o composiciones de la invención también pueden administrarse o aplicarse individualmente o junto con otros agentes farmacéuticamente activos, incluyendo otros compuestos de la invención.

La presente invención proporciona compuestos y composiciones para uso en métodos de tratamiento y profilaxis mediante la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o compuesto de la invención. El paciente puede ser un animal, más preferiblemente un mamífero y aún más preferiblemente un ser humano.

Los compuestos y/o composiciones de la presente invención, que comprenden uno o más compuestos de la invención, se administran preferiblemente por vía oral. Los compuestos y/o composiciones de la invención también pueden administrarse por cualquier otra vía conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección en embolada, por absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.). La administración puede ser sistémica o local. Se conocen diversos sistemas de liberación (por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc.) que pueden usarse para administrar un compuesto y/o composición de la invención. Los métodos de administración incluyen, pero sin limitación, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, por inhalación o tópica, particularmente en los oídos, nariz, ojos o piel.

En realizaciones particularmente preferidas, los compuestos y/o composiciones de la invención pueden liberarse mediante sistemas de liberación sostenida, preferiblemente sistemas de liberación sostenida oral. En una realización, puede usarse una boma (véase Langer, *supra*; Sefton, 1987, CRC Crit Ref Biomed Eng. 14:201; Saudek et al., 1989, N. Engl. J Med. 321:574).

En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos (véase "Medical Applications of Controlled Release," Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability," Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, 1983, J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23:61; véase también Levy et al., 1985, Science 228: 190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al, 1989, J. Neurosurg. 71:105). En una realización preferida, se usan materiales poliméricos para la liberación sostenida oral. Los polímeros preferidos incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa (más preferiblemente, hidroxipropilmetilcelulosa). Se han descrito otros éteres de celulosa preferidos (Alderman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 1984, 5(3) 1-9). Los factores que afectan a la liberación de fármacos son bien conocidos por el especialista y se han descrito en la técnica (Bamba et al., Int. J. Pharm., 1979, 2, 307).

En otra realización, pueden usarse preparaciones con recubrimiento entérico para la administración por liberación sostenida oral. Los materiales de recubrimiento preferidos incluyen polímeros con una solubilidad dependiente del pH (es decir, liberación controlada por pH), polímeros con una velocidad de hinchamiento lenta o dependiente del pH, disolución o erosión (es decir, liberación controlada en el tiempo), polímeros que se degradan con enzimas (es decir, liberación controlada por enzimas) y polímeros que forman capas sólidas que se destruyen con un aumento de la presión (es decir, liberación controlada por presión).

En otra realización más, se usan sistemas de liberación osmótica para la administración por liberación sostenida oral (Verma et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26:695-708). En una realización preferida, se usan dispositivos osmóticos OROS™ para los dispositivos de liberación sostenida oral (Theeuwes et al., Patente de Estados Unidos N° 3.845.770; Theeuwes et al., Patente de Estados Unidos N° 3.916.899).

En otra realización más, un sistema de liberación controlada puede ponerse cerca de la diana de los compuestos y/o la composición de la invención, requiriendo de esta manera únicamente una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en "Medical Applications of Controlled Release," *supra*, vol. 2, páginas 115-138 (1984)). También pueden usarse otros sistemas de liberación controlada descritos en Langer, 1990, Science 249:1527-1533.

Los compuestos y/o composiciones de la invención proporcionan preferiblemente análogos de GABA (p. ej. pregabalina) después de la administración *in vivo* a un paciente. Aunque no se desea limitarse por ninguna teoría, el pro-resto o pro-restos de los compuestos y/o composiciones de la invención pueden escindirse química y/o enzimáticamente. Una o más enzimas presentes en el estómago, lumen intestinal, tejido intestinal, sangre, hígado, cerebro o cualquier otro tejido adecuado de un mamífero puede escindir enzimáticamente el pro-resto o pro-restos de los compuestos y/o composiciones de la invención. El mecanismo de escisión no es importante para la presente invención. Preferiblemente, los análogos de GABA formados por escisión de profármacos a partir de los compuestos de la invención no contienen cantidades sustanciales de contaminante de lactama (preferiblemente, menor de 0,5% en peso, más preferiblemente, menor de 0,2% en peso, y aún más preferiblemente menos de 0,1% en peso). El grado de liberación de contaminante de lactama a partir de los profármacos de esta invención puede evaluarse usando métodos analíticos *in vitro* convencionales.

Aunque no se desea limitación por la teoría, el pro-resto o pro-restos de los compuestos y/o composiciones de la invención pueden escindirse antes de la absorción por el tracto gastrointestinal (por ejemplo, dentro del estómago o el lumen intestinal) y/o después de la absorción por el tracto gastrointestinal (por ejemplo, en tejido intestinal, sangre, hígado u otro tejido adecuado de un mamífero). Si el pro-resto o pro-restos de los compuestos de la invención se escinden antes de la absorción por el tracto gastrointestinal, los análogos resultantes de GABA pueden absorberse en la circulación sistémica convencionalmente (por ejemplo, a través del transportador de aminoácidos neutros de alto peso molecular localizado en el intestino delgado). Si el pro-resto o pro-restos de los compuestos de la invención se escinden después de la absorción por el tracto gastrointestinal, estos profármacos de análogos de GABA pueden tener la oportunidad de absorberse al interior de la circulación sistémica por difusión pasiva, transporte activo o tanto por procesos pasivos como por procesos activos.

Si el pro-resto o pro-restos de los compuestos de la invención se escinden después de la absorción por el tracto gastrointestinal, estos profármacos de análogos de GABA pueden tener la oportunidad de absorberse al interior de la circulación sistémica desde el intestino grueso. En esta situación, los compuestos y/o composiciones de la invención preferiblemente se administran como sistemas de liberación sostenida. En una realización preferida, los compuestos y/o composiciones de la invención se liberan por administración de liberación sostenida oral. Preferiblemente, en esta realización, los compuestos y/o composiciones de la invención se administran dos veces al día (más preferiblemente, una vez al día).

4.6 Composiciones de la Invención

Las presentes composiciones contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la invención, preferiblemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable, para proporcionar la formulación para la administración apropiada al paciente. Cuando se administran a un paciente, los compuestos de la invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables son preferiblemente estériles. El agua es un vehículo preferido cuando un compuesto de la invención se administra por vía intravenosa. También pueden emplearse soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol como vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los vehículos farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, carbonato cálcico, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Las composiciones de la presente invención, si se desea, también pueden contener pequeñas cantidades de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes para tamponar el pH. Además, pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes.

En una realización, las composiciones de la invención carecen de productos secundarios de lactama formados por ciclación intramolecular. En una realización preferida, las composiciones de la invención son estables durante un almacenamiento prolongado (preferiblemente, mayor de un año) sin la formación sustancial de lactama (preferiblemente menos de 0,5% de lactama en peso, más preferiblemente menos de 0,2% de lactama en peso y, aún más preferiblemente, menos de 0,1% de lactama en peso).

Pueden fabricarse composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, captura o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de una manera convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables, que faciliten el procesamiento de los compuestos de la invención en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

Las presentes composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, granulados, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizaciones, suspensiones o cualquier otra forma adecuada para el uso. En una realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula (véase, por ejemplo, Grosswald et al., Patente de Estados Unidos N° 5.698.155). En la técnica se han descrito otros ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 17^a Edición, 1985). Las composiciones preferidas de la invención se formulan para administración oral, particularmente para administración de liberación sostenida oral.

Las composiciones para liberación oral pueden estar en forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires, por ejemplo. Las composiciones administradas por vía oral pueden contener uno o más agentes opcionales, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina, agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria o cereza, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente agradable al gusto. Además, cuando están en forma de comprimido o píldora, las composiciones pueden recubrirse para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando de esta manera una acción sostenida durante un periodo de tiempo prolongado. También son adecuadas para los compuestos y composiciones de la invención administrados por vía oral membranas permeables de manera selectiva que rodean un compuesto impulsor osmóticamente activo. En estas últimas plataformas, el compuesto impulsor se impregna con el fluido del medio que rodea a la cápsula, y se hincha para desplazar al agente o a la composición de agente a través de una abertura. Estas plataformas de liberación pueden proporcionar un perfil de liberación esencialmente de orden cero en lugar de los perfiles escalonados de las formulaciones de liberación inmediata. También puede usarse un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir vehículos convencionales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Estos vehículos preferiblemente son de calidad farmacéutica.

Para preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos, excipientes o diluyentes adecuados incluyen agua, solución salina, alquilenglicoles (por ejemplo, propilenglicol), polialquilenglicoles (por ejemplo, polietilenglicol), aceites, alcoholes, tampones ligeramente ácidos entre pH 4 y pH 6 (por ejemplo, acetato, citrato, ascorbato a una concentración comprendida entre aproximadamente 5 mM y aproximadamente 50 mM), etc. Además, pueden añadirse agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, sales biliares, acilcarnitinas y similares.

También pueden contemplarse composiciones para administración a través de otras vías. Para administración bucal, las composiciones pueden tener forma de comprimidos, grageas, etc., formulados de manera convencional. Las formulaciones de fármaco adecuadas para uso con nebulizadores y dispositivos de pulverización de líquidos y dispositivos de aerosol EHD típicamente incluirán un compuesto de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como un alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarburo. Opcionalmente, puede añadirse otro material para alterar las propiedades de aerosol de la solución o suspensión de los compuestos de la invención. Preferiblemente, este material es un líquido tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Los especialistas en la técnica conocerán otros métodos de formulación de soluciones o suspensiones líquidas de fármacos adecuadas para uso en dispositivos de aerosol (véase, por ejemplo, Biesalski, Patente de Estados Unidos N° 5.112.598; Biesalski, Patente de Estados Unidos N° 5.556.611). Un compuesto de la invención también se puede formular en composiciones rectales o vaginales, tales como supositorios o enemas de retención, que contienen, por ejemplo, bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos. Además de las formulaciones descritas previamente, un compuesto de la invención también puede formularse como una preparación de depósito. Estas formulaciones de actuación prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular) o por inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, un compuesto de la invención puede formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Cuando un compuesto de la invención es ácido, puede incluirse en cualquiera de las formulaciones descritas anteriormente en forma de ácido libre, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un hidrato. Pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables que conservan sustancialmente la actividad del ácido libre por reacción con bases y tienden a ser más solubles en disolventes acuosos y otros disolventes prácticos que la correspondiente forma de ácido libre.

4.7 Métodos de Uso y Dosis

Un compuesto de la invención, o las composiciones del mismo, generalmente se usará en una cantidad eficaz para conseguir el fin para el que está destinado. Cuando se usan para tratar o prevenir enfermedades o trastornos tales como epilepsia, depresión, ansiedad, psicosis, desmayos, hipocinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, pánico, dolor (especialmente dolor neuropático y dolor muscular y esquelético), enfermedad inflamatoria (es decir, artritis), insomnio, trastornos gastrointestinales o síndrome de abstinencia de etanol, los compuestos de la invención o las composiciones de los mismos, se administran o se aplican en una cantidad terapéuticamente eficaz.

La cantidad de un compuesto de la invención que será eficaz en el tratamiento de un trastorno o afección particular descrita en este documento dependerá de la naturaleza del trastorno o afección, y puede determinarse por métodos clínicos convencionales conocidos en la técnica como se ha descrito previamente. Además, opcionalmente pueden emplearse ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. La cantidad de un compuesto de la invención administrada dependerá, por supuesto, entre otros factores, del sujeto a tratar, del peso del sujeto, de la gravedad de la afección, de la manera de administración y del criterio del médico a cargo del caso.

Por ejemplo, la dosificación puede administrarse en una composición farmacéutica por medio de una sola administración, por múltiples aplicaciones o por liberación controlada.

5 Preferiblemente, los compuestos de la invención se liberan por medio de administración de liberación sostenida oral. Preferiblemente, los compuestos de la invención se administran dos veces al día (más preferiblemente, una vez al día). La dosificación puede repetirse de manera intermitente, puede proporcionarse sola o junto con otros fármacos y puede continuar durante el periodo de tiempo necesario para el tratamiento eficaz de la patología o trastorno.

10 Los intervalos de dosificación adecuados para administración oral dependen de la potencia del fármaco análogo de GABA parental, pero son generalmente aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg de un compuesto de la invención por kilogramo de peso corporal. Cuando el análogo de GABA es gabapentina, son dosis diarias típicas del fármaco parental en pacientes adultos 900 mg/día a 3600 mg/día y la dosis de profármaco de gabapentina puede ajustarse para proporcionar una cantidad molar equivalente de gabapentina. Otros análogos de GABA pueden ser más potentes que la gabapentina (p.ej, pregabalina) y pueden ser apropiadas dosis inferiores tanto para el fármaco parental como para cualquier profármaco (medido en una base molar equivalente). Los intervalos de dosificación pueden determinarse fácilmente por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

15 Los compuestos de la invención preferiblemente se ensayan *in vitro* e *in vivo*, para la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes del uso en seres humanos. Por ejemplo, pueden usarse ensayos *in vitro* para determinar si se prefiere la administración de un compuesto específico de la invención o una combinación de compuestos de la invención para reducir convulsiones. También puede demostrarse que los compuestos de la invención son eficaces y seguros usando sistemas modelo animales.

20 Preferiblemente, una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención descrito en este documento proporcionará un efecto terapéutico beneficioso sin producir toxicidad sustancial. La toxicidad de los compuestos de la invención puede determinarse usando procedimientos farmacéuticos convencionales y puede averiguarse fácilmente por el especialista en la técnica. La relación de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico. Un compuesto de la invención preferiblemente presentará índices terapéuticos particularmente elevados en el tratamiento de enfermedades y trastornos. La dosificación de un compuesto de la invención descrito en este documento preferiblemente estará dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyan una dosis eficaz con una toxicidad muy pequeña o nula.

4.8. Terapia Combinada

30 En ciertas realizaciones de la presente invención, los compuestos de la invención pueden usarse en terapia combinada con al menos otro agente terapéutico. El compuesto de la invención y el agente terapéutico pueden actuar de manera aditiva o, más preferiblemente, de forma sinérgica. Preferiblemente, la composición que comprende un compuesto de la invención se administra concurrentemente con la administración de otro agente terapéutico, que puede ser parte de la misma composición que el compuesto de la invención o una composición diferente. Como alternativa, la composición que comprende un compuesto de la invención se administra antes o después de la administración de otro agente terapéutico.

5. Ejemplos

La invención se define adicionalmente por referencia a algunos de los siguientes ejemplos, que describen con detalle la preparación de compuestos y composiciones de la invención, y ensayos del uso de los compuestos y composiciones de la invención.

40 En los ejemplos que se muestran a continuación, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define una abreviatura, ésta tiene el significado aceptado generalmente.

AIBN = 2, 2'-azobis(isobutironitrilo)

Atm = atmósfera

Boc = terc-butiloxicarbonilo

45 Cbz = carbobenciloxi

CPM = cuentas por minuto

DCC = diciclohexilcarbodiimida

DMAP = 4-N,N-dimetilaminopiridina

DMEM = medio mínimo de Eagle modificado por Dulbecco

50 DMF = N,N-dimetilformamida

	DMSO	= dimetilsulfóxido
	Fmoc	= 9-fluorenilmetiloxycarbonilo
	g	= gramo
	h	= hora
5	HBSS	= solución salina tamponada de Hank
	L	= litro
	LC/MS	= cromatografía líquida/espectroscopía de masas
	M	= molar
	min	= minuto
10	ml	= mililitro
	mmol	= milimoles
	NBS	= N-bromosuccinimida
	NHS	= N-hidroxisuccinimida
	PBS	= solución salina tamponada con fosfato
15	THF	= tetrahidrofurano
	TFA	= ácido trifluoroacético
	TMS	= trimetilsililo
	μl	= microlitro
	μM	= micromolar
20	v/v	= volumen a volumen

EJEMPLO 1 (COMPARACIÓN)

Ácido 1-[(a-pivaloiloximetoxil)carbonil]aminometil]-17-ciclohexanoacético (51)

Etapa A: p-Nitrofenilcarbonato de clorometilo (52)

Se disolvió *p*-nitrofenol (100 g, 0,72 mol) en tetrahidrofurano anhidro (3 l) y la mezcla se agitó vigorosamente. A esta solución se le añadió cloroformiato de clorometilo (70 ml, 0,79 mol) a temperatura ambiente seguido de trietilamina (110 ml). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró y después se diluyó con acetato de etilo (1 l). La solución orgánica se lavó con carbonato potásico al 10% (3 x 500 ml), HCl 1 N (2 x 300 ml) y salmuera (2 x 300 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La retirada del disolvente dio 157 g (95%) del compuesto del título (**52**) en forma de un sólido. El compuesto era inestable para el análisis por LC-MS. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 5,86 (s, 2H), 7,44 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8,33 (d, *J* = 9 Hz, 2H).

Etapa B: p-Nitrofenilcarbonato de yodometilo (53)

Se añadieron *p*-nitrofenilcarbonato de clorometilo (**52**) (100 g, 0,43 mol), yoduro sódico (228 g, 1,30 mol) y 50 g de tamices moleculares secados (4 Å) a 2 l de acetona en una atmósfera de nitrógeno con agitación mecánica. La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 5 horas (se controló por ¹H RMN). Después de esto, los materiales sólidos se retiraron por filtración y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió de nuevo en diclorometano (1 l) y se lavó dos veces con carbonato sódico acuoso saturado (300 ml) seguido de agua (300 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La retirada del disolvente dio 123,6 g (89%) del compuesto del título (**53**) en forma de un sólido después de un periodo de reposo. Se descubrió que el compuesto era inestable para el análisis por LC-MS. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 6,06 (s, 2H), 7,42 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8,30 (d, *J* = 9 Hz, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): 155,1, 151,0, 146,0, 125,8, 125,7, 121,9, 33,5.

Etapa C: Pivalato de plata (54)

Se disolvió ácido pivalico (50 g, 0,49 mol) en acetonitrilo (1,3 l) seguido de la adición de óxido de plata (70 g, 0,29 mol) con agitación vigorosa. Después, se añadieron 660 ml de agua en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 70°C en la oscuridad durante 1 hora. Después de la filtración a través de una capa de Celite, la

retirada del disolvente dio 86 g (82%) del compuesto del título (**54**) en forma de un sólido de color blanco pálido, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Otras sales de plata descritas en esta solicitud se preparan siguiendo procedimientos similares.

Etapa D: Pivaloiloimetilcarbonato de *p*-Nitrofenilo (55)

5 A una solución de *p*-nitrofenilcarbonato de yodometilo (**53**) (62 g, 0,19 mol) en tolueno anhidro (1 l) se le añadió pivalato de plata (80 g, 0,38 mol). Después de agitar a 55°C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se lavó con carbonato potásico al 10% (500 ml). La retirada del disolvente produjo 43 g (75%) del compuesto del título (**55**) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1,25 (s, 9H), 5,88 (s, 2H), 7,40 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8,29 (d, *J* = 9 Hz, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): 177,0, 155,3, 151,6, 145,8, 125,6, 121,9, 83,1, 39,1, 27,0.

Etapa E: Ácido 1-[(*α*-pivaloiloimetoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (51)

15 Se suspendió base libre de gabapentina (24 g, 0,14 mol) en diclorometano anhidro (100 ml) y después se trató con clorotrimetilsilano (18,6 ml, 0,28 mol) y trietilamina (10 ml, 0,15 mol), respectivamente. La suspensión resultante se calentó con agitación hasta que se consiguió la completa disolución de todos los sólidos. La solución de gabapentina anterior se añadió mediante un embudo ecualizador de adición a una solución agitada mecánicamente y calentada suavemente a reflujo de carbonato de *p*-nitrofenilpivaloiloimetilo (**55**) (20 g, 67 mmol) y trietilamina (10 ml, 0,15 mol) en diclorometano (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución amarilla resultante se agitó durante 1,5 horas. Después de que se completara (se controló por tinción con ninhidrina), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (500 ml), se lavó con HCl 1 N (3 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el disolvente, el producto bruto se disolvió en etanol (300 ml) y después se añadió 1 g de Pd al 5%/C. La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno de 344,74 kPa (50 psi) durante 15 minutos y después se filtró a través de una capa de Celite. Después de la concentración, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con H₂SO₄ al 5% y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (4:1 de hexanos:acetato de etilo) para proporcionar 15 g (68%) del compuesto del título (**51**) en forma de un sólido. p.f.: 79-81°C; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1,21 (s, 9H), 1,3-1,5 (m, 10H), 2,32 (s, 2H), 3,26 (s, 2H), 5,33 (m, 1H), 5,73 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 400 MHz): 21,7, 26,2, 27,3, 34,3, 38,2, 39,2, 80,6, 155,9, 176,8, 178,0. MS (ESI) *m/z* 328,36 (M-H)⁻, 330,32 (M+H)⁺, 352,33 (M+Na)⁺.

EJEMPLO 2 (COMPARACIÓN)

30 Ácido 1-[(*α*-acetoxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (56)

Etapa A: *p*-Nitrofenilcarbonato de 1-cloroetilo (57)

35 A una mezcla de reacción enfriada con hielo que contenía *p*-nitrofenol (1,39 g, 10 mmol) y piridina (0,81 g, 10 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (1,2 ml, 11 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en éter y se lavó con agua, ácido cítrico al 10% y agua. La capa de éter se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar 2,4 g (97%) del compuesto del título (**57**) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (CDCl₃): 1,93 (d, 3H), 6,55 (c, 1H), 7,42 (d, 2H), 8,28 (d, 2H).

Etapa B: *p*-Nitrofenilcarbonato de *α*-acetoxietilo (58)

40 Una mezcla de *p*-nitrofenilcarbonato de 1-cloroetilo (**57**) (0,5 g, 2 mmol) y acetato mercúrico (1,5 g, 4,4 mmol) en ácido acético (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la retirada del ácido acético a presión reducida, el residuo se disolvió en éter y se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso al 0,5% (v/v) y agua. La capa de éter se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. La cromatografía del residuo resultante sobre gel de sílice, (hexanos:acetato de etilo (95:5)) dio 0,45 g (84%) del compuesto del título (**58**). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1,55 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 2,07 (s, 3H), 6,78 (c, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 8,22 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H).

45 Etapa C: Ácido 1-[(*α*-acetoxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (56)

50 A una mezcla que contenía gabapentina (633 mg, 3,7 mmol) y trietilamina (1,03 ml, 7,4 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió trimetilclorosilano (0,93 ml, 7,4 mmol) y la mezcla se agitó hasta que se formó una solución transparente. Después, se añadió una solución que contenía *p*-nitrofenilcarbonato de *α*-acetoxietilo (**58**) (1 g, 3,7 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con ácido cítrico al 10% (20 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con éter (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración, el disolvente orgánico se retiró a presión reducida. La cromatografía del residuo resultante sobre gel de sílice, (hexanos:acetato de etilo (4:1)), dio 700 mg (63%) del compuesto del título (**56**). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1,27-1,60 (m, 10H), 1,55 (d, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,38 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 5,31 (t, 1H), 6,81 (c, 1H). MS (ESI) *m/z* 302,22 (M+H)⁺. La forma

ácida se convirtió cuantitativamente en la sal sódica correspondiente por disolución en agua (5 ml) y adición de una cantidad equimolar de NaHCO₃ 0,5 N, seguido de liofilización.

EJEMPLO 3 (COMPARACIÓN)

Ácido 1-[(a-benzoilbenciloxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (59)

5 Etapa A: a-benzoilbencilcarbonato de p-nitrofenilo (60)

A una solución de benzoína (2,0 g, 9,4 mmol) en 60 ml de CH₂Cl₂ se le añadieron DMAP (1,21 g, 9,9 mmol) y cloroformiato de p-nitrofenilo (1,99 g, 9,9 mmol), respectivamente, a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo/hexano (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La retirada del disolvente a presión reducida proporcionó el compuesto del título (60), que se usó en la siguiente reacción sin purificación.

15 Etapa B: Ácido 1-[(a-benzoilbenciloxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (61)

A una suspensión de gabapentina (1,70 g, 9,9 mmol) en CH₂Cl₂ a 0°C se le añadieron trietilamina (2,76 ml, 19,8 mmol) y TMSCl (2,51 ml, 19,8 mmol). Después, la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió el compuesto (60) (preparado anteriormente en la Etapa A) en CH₂Cl₂ y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 5% en CH₂Cl₂, para dar 3,78 g (90% en dos etapas) del compuesto del título (61). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,48-1,35 (m, 10H), 2,30 (s, 2H), 3,24 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,58 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,50-7,33 (m, 8H), 7,93 (d, J = 7,2 Hz, 2H).

20 Etapa C: Ácido 1-[(a-benzoilbenciloxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (59)

A una solución de ácido 1-[(α-benzoilbenciloxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexano-acético (61) (1,89 g, 4,6 mmol) en 40 ml de CH₂Cl₂ se le añadieron mCPBA al 77% (2,07 g, 9,2 mmol) y NaHCO₃ (0,78 g, 9,2 mmol), respectivamente, a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo-agua, ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar 960 mg (49%) del compuesto del título (59). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,58-1,35 (m, 10H), 2,34 (s, 2H), 3,26 (dd, J = 6,8, 0,8 Hz, 2H), 5,38 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,46-7,26 (m, 5H), 7,63-7,55 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 2H).

30 EJEMPLO 4 (COMPARACIÓN)

Ácido 1-[(a-acetoxibenciloxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (62)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, y sustituyendo benzoína por 1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona, se proporcionaron 300 mg del compuesto del título (62). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,41 (m, 10H), 2,19 (s, 3H), 2,33 (s, 2H), 3,27 (dd, J = 6,6, 1,6 Hz, 2H), 5,36 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,63 (s, 1H).

35 EJEMPLO 5 (COMPARACIÓN)

Ácido 1-[(a-benzoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (63)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, y sustituyendo benzoína por 2-hidroxi-1-fenil-1-propanona, se proporcionaron 5 mg del compuesto del título (63). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,44-1,36 (m, 10H), 1,62 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 2,34 (s, 2H), 3,24 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,28 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,06 (c, J = 5,6 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 2H).

EJEMPLO 6 (COMPARACIÓN)

Ácido 1-[(1-benzoiloxi-2-feniletoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (64)

Etapa A: 2-Fenil-[1,3]-ditiano (65)

A una solución de benzaldehído (10,6 g, 100 mmol) y 1,3-propano ditiol en CH₂Cl₂ (150 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota BF₃·Et₂O (6,3 ml, 50 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se filtró y el filtrado se lavó con salmuera, NaHCO₃ saturado y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un sólido blanco, que se recristalizó en una mezcla 1:1 de éter y hexano para proporcionar 17,0 g (87%) del compuesto del título (65) en forma de agujas cristalinas de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,91 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,46 (m, 2H).

Etapa B: 2-Fenil-1-(2-fenil-[1,3]-ditian-2-il)-etanol (66)

A una solución de 2-fenil-[1,3]-ditianio (**65**) (4,0 g, 20,4 mmol) en THF a -30°C se le añadió una solución 1,6 M de n-butillitio en THF (15,3 ml, 24,4 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a -30°C, se añadió gota a gota una solución de fenilacetilaldehído (2,45 g, 20,4 mmol) en tetrahidrofurano a -30°C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante una hora más a 0°C. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NH₄Cl y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después del filtrado y la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, (acetato de etilo al 25% en hexanos), para proporcionar 2,63 g (71%) del compuesto del título (**66**). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,97 (m, 2H), 2,23 (dd, *J* = 4,0, 1,2 Hz, 1H), 2,43 (dd, *J* = 13,6, 10,2 Hz, 1H), 2,77 (m, 4H), 3,02 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 7,44-7,13 (m, 8H), 8,02 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 2H).

Etapa C: 2-Hidroxi-1,3-difenil-propan-1-ona (67)

A una solución de 2-fenil-1-(2-fenil-[1,3]-ditian-2-il)-etanol (**66**) (2,50 g, 7,9 mmol) en 100 ml de una mezcla 9:1 de acetonitrilo y agua se le añadió perclorato mercúrico hidrato (4,1 g, 10,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y la cromatografía de capa fina indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, (acetato de etilo al 20% en hexanos) para proporcionar 1,32 g (74%) del compuesto del título (**67**). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,90 (dd, *J* = 14,4, 7,0 Hz, 1H), 3,20 (dd, *J* = 14,4, 4,0 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 7,28-7,11 (m, 5H), 7,53 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H).

Etapa D: Ácido 1-[(1-benzoiloxi-2-feniletoksi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (64)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, y sustituyendo benzoína por 2-hidroxi-1,3-difenilpropan-1-ona, se proporcionaron 181 mg del compuesto del título (**64**). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,45-1,29 (m, 10H), 2,24 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,28 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,22 (m, 4H), 5,26 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,33-7,25 (m, 5H), 7,40 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 8,02 (m, 2H).

EJEMPLO 7 (COMPARACIÓN)**Ácido 1-[(1-(3-metilbutanoiloxi)-2-feniletoksi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (68)**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 y sustituyendo benzaldehído por 3-metilbutiraldehído en la Etapa A, se proporcionaron 95 mg del compuesto del título (**68**). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,88-0,90 (m, 6H), 1,16-1,29 (m, 10H), 2,06 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 3,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,19 (m, 2H), 5,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 5H).

EJEMPLO 8 (COMPARACIÓN)**Ácido 1-[(a-benzoiloxibutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (69)**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 y sustituyendo fenilacetilaldehído por butiraldehído en la Etapa B, se proporcionaron 240 mg del compuesto del título (**69**). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,52-1,38 (m, 12H), 1,89 (m, 2H), 2,31 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 5,34 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,70 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 8,04 (m, 2H).

EJEMPLO 9 (COMPARACIÓN)**Ácido 1-[(a-acetoxibutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (70)**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, y sustituyendo benzaldehído por acetilaldehído en la Etapa A y sustituyendo fenilacetilaldehído por butiraldehído en la Etapa B respectivamente, se proporcionaron 42 mg del compuesto del título (**70**). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,95 (m, 3H), 1,52-1,31 (m, 12H), 1,72 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,27 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 6,67 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H).

EJEMPLO 10 (COMPARACIÓN)**Ácido 1-[(a-butanoiloxibutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (71)**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, y sustituyendo benzoína por butiroína, se proporcionaron 210 mg del compuesto del título (**71**). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,93 (m, 6H), 1,37-1,76 (m, 16H), 2,30 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 5,25 (tripleto ancho, 1H), 6,73 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 356,45 (M-H)⁺.

EJEMPLO 11 (COMPARACIÓN)**Ácido 1-[(a-propanoiloxtioxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (72)**

Etapa A: p-Nitrofenilcarbonato de 1-yodoetilo (73)

Una mezcla de *p*-nitrofenilcarbonato de 1-cloroetilo (0,5 g, 2 mmol) y NaI (0,6 g, 4 mmol) en acetona seca se agitó durante 3 horas a 40°C. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 480 mg (72%) del compuesto del título (**73**), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

5 Etapa B: p-Nitrofenilcarbonato de α -propanoiloletilo (74)

Una mezcla de *p*-nitrofenilcarbonato de 1-yodoetilo (**73**) (0,51 g, 1,5 mmol) y propionato de plata (0,54 g, 3 mmol) en tolueno (20 ml) se agitó a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró para retirar los sólidos y el filtrado se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo resultante sobre gel de sílice, (CH₂Cl₂ al 20%/hexanos y después CH₂Cl₂ al 40%/hexanos) dio 0,39 g (92%) del compuesto del título (**74**). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 2,41 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,84 (c, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 8,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H).

Etapa C: Ácido 1-[(α -propanoiloletoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (72)

A una mezcla de gabapentina (160 mg, 2,76 mmol) y trietilamina (0,77 ml, 5,5 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió trimetilclorosilano (0,71 ml, 5,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó hasta que se formó una solución transparente. A la solución anterior se le añadió una solución de *p*-nitrofenilcarbonato de α -propanoiloletilo (**74**) (0,39 g, 1,4 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se lavó con ácido cítrico al 10% (20 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con éter (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo, agua, ácido fórmico al 1%) para proporcionar 190 mg (44%) del compuesto del título (**72**). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 1,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,36-1,54 (m, 10H), 1,44 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 2,28 (s, 2H), 2,31 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,22 (s, 2H), 6,67 (c, *J* = 5,6 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 316,25 (M+H)⁺.

EJEMPLO 12 (COMPARACIÓN)**Ácido 1-[(α -butanoiloletoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (75)****25 Etapa A: p-Nitrofenilcarbonato de α -butanoiloletilo (76)**

Una mezcla de *p*-nitrofenilcarbonato de 1-yodoetilo (**73**) (1,5 g, 4,5 mmol) y butirato de plata (1,3 g, 6,7 mmol) en tolueno (40 ml) se agitó a 90°C en un baño de aceite durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo resultante sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ al 20%/hexanos y después CH₂Cl₂ al 40%/hexanos) dio 0,46 g (36%) del compuesto del título (**76**). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 1,67 (m, 2H), 2,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,84 (c, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 8,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H). MS (ESI) *m/z* 298,28 (M+H)⁺.

Etapa B: Ácido 1-[(α -butanoiloletoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (75)

A una mezcla que contenía gabapentina (530 mg, 3,1 mmol) y trietilamina (0,89 ml, 6,4 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió trimetilclorosilano (0,83 ml, 6,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó hasta que se formó una solución transparente. A esta solución se le añadió una solución de *p*-nitrofenilcarbonato de α -butanoiloletilo (**76**) (0,46 g, 1,6 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se lavó con ácido cítrico al 10% (20 ml) y la fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con éter (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y después se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo, agua, ácido fórmico al 1%) para proporcionar 70 mg (21%) del compuesto del título (**75**). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 0,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,42 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 1,67 (m, 2H), 2,24 (s, 2H), 2,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 2H), 6,74 (c, *J* = 5,6 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 330,28 (M+H)⁺.

La forma ácida se convirtió cuantitativamente en la sal sódica correspondiente por disolución en agua (5 ml) y adición de una cantidad equimolar de NaHCO₃ 0,5 N, seguido de liofilización.

45 EJEMPLO 13 (COMPARACIÓN)**Ácido 1-[(α -isobutanoiloletoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (77)**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12, y sustituyendo butirato de plata por isobutirato de plata, se proporcionaron 70 mg (21%) del compuesto del título (**77**). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 1,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,44 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 2,28 (s, 2H), 2,56 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 6,73 (c, *J* = 5,6 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 330,30 (M+H)⁺.

La forma ácida se convirtió cuantitativamente en la sal sódica correspondiente por disolución en agua (5 ml) y adición de una cantidad equimolar de NaHCO₃ 0,5 N, seguido de liofilización.

EJEMPLO 14 (COMPARACIÓN)**Ácido 1-[(a-pivaloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (78)**

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12, y sustituyendo butirato de plata por pivalato de plata, se proporcionaron 80 mg (36%) del compuesto del título (78). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1,13 (s, 9H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,41 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 2,27 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 5,41 (t, 1H), 6,73 (c, *J* = 5,6 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 344,20 (M+H)⁺.

La forma ácida se convirtió cuantitativamente en la sal sódica correspondiente por disolución en agua (5 ml) y adición de una cantidad equimolar de NaHCO₃ 0,5 N, seguido de liofilización.

EJEMPLO 15 (COMPARACIÓN)**Ácido 1-[(a-acetoxiisobutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (79)**

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, y sustituyendo cloroformiato de 1-cloroetilo por cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo, se proporcionaron 212 mg (38%) del compuesto del título (79). ¹H RMN(CD₃OD, 400 MHz): 0,99 (m, 6H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,88 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,38 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 6,52 (d, *J* = 4,4 Hz, H); MS (ESI) *m/z* 330,30 (M+H)⁺.

EJEMPLO 16 (COMPARACIÓN)**Ácido 1-[(a-propanoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (80)**

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, y sustituyendo *p*-nitrofenilcarbonato de 1-cloroetilo por *p*-nitrofenilcarbonato de 1-cloro-2-metilpropilo, se proporcionaron 190 mg (44%) de los compuestos del título (80). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,83 (m, 1H), 2,18 (s, 2H), 2,28 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 6,52 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 344,34 (M+H)⁺.

EJEMPLO 17 (COMPARACIÓN)**Ácido 1-[(a-butanoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (81)**

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2 y sustituyendo cloroformiato de 1-cloroetilo y acetato mercúrico por cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo y butirato mercúrico, respectivamente, se proporcionaron 95 mg (36%) del compuesto del título (81). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 1,12 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,87 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,42 (s, 2H), 2,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,44 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 358,30 (M+H)⁺.

EJEMPLO 18 (COMPARACIÓN)**Ácido 1-[(a-isobutanovioxiisobutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (82)**

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, y sustituyendo cloroformiato de 1-cloroetilo y acetato mercúrico por cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo y mercúrico isobutirato, respectivamente, se proporcionaron 95 mg (36%) del compuesto del título (82): ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 0,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,98 (m, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,45 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 6,42 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 358,27 (M+H)⁺.

EJEMPLO 19 (COMPARACIÓN)**Ácido 1-[(a-pivaloagrisobutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (83)**

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12, y sustituyendo *p*-nitrofenilcarbonato de 1-cloroetilo y butirato de plata por *p*-nitrofenilcarbonato de 1-cloro-2-metilpropilo y pivalato de plata, respectivamente, se proporcionaron 10 mg (9%) del compuesto del título (83). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 0,98 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,19 (s, 9H), 1,32-1,58 (m, 10H), 2,08 (m, 1H), 2,28 (s, 2H), 3,21 (m, 2H), 6,49 (d, 1H); MS (ESI) *m/z* 372,31 (M+H)⁺.

EJEMPLO 20 (COMPARACIÓN)**Ácido 1-[(a-benzoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (84)**

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, y sustituyendo 1-*p*-nitrofenilcarbonato de 1-cloroetilo y propionato de plata por *p*-nitrofenilcarbonato de 1-cloro-2-metilpropilo y benzoato de plata, respectivamente, se proporcionaron 109 mg (40%) del compuesto del título (84). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 1,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,32-1,58 (m, 10H), 2,42 (m, 1H), 2,28 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 6,99 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,26 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 392,22 (M+H)⁺.

EJEMPLO 21 (COMPARACIÓN)**Ácido 1-[(a-acetoxiisopropoxi)carbonil]aminometil-1-ciclohexanoacético (85)****Etapa A: p-Nitrofenilcarbonato de isopropenilo (86)**

5 A una mezcla de *p*-nitrofenol (5,76 g, 41,5 mmol) y cloroformiato de isopropenilo (5 g, 41,5 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0°C se le añadió una solución de piridina (3,4 ml, 42 mmol) en diclorometano (50 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en éter y se lavó con agua, ácido cítrico al 10% y de nuevo con agua. La capa de éter se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar 8,7 g (94%) del compuesto del título (**86**) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 2,05 (s, 3H), 4,81 (m, 1H), 4,95 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 8,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H).

Etapa B: p-Nitrofenilcarbonato de 2-cloroisopropilo (87)

15 Se disolvió *p*-nitrofenilcarbonato de isopropenilo (**86**) (8,7 g, 39 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La retirada del disolvente a presión reducida dio 10 g (100%) del compuesto del título (**87**), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 2,10 (s, 6H), 7,42 (d, 2H, *J* = 9,2 Hz), 8,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H).

Etapa C: p-Nitrofenilcarbonato de α-acetoxiisopropilo (88)

20 Una mezcla de *p*-nitrofenilcarbonato de 2-cloroisopropilo (**87**) (0,5 g, 1,93 mmol) y acetato mercúrico (1,0 g, 3,13 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró para retirar el sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo resultante sobre gel de sílice, (CH₂Cl₂ al 20%/hexanos y después CH₂Cl₂ al 40%/hexanos) proporcionó 227 mg (50%) del compuesto del título (**88**). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1,90 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 7,28 (d, 2H, *J* = 9,2 Hz), 8,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H).

Etapa D: Ácido 1-[(a-acetoxiisopropoxi)carbonil]aminometil-1-ciclohexanoacético (85)

25 A una mezcla que contenía gabapentina (257 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (0,46 ml, 3,3 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió trimetilclorosilano (0,38 ml, 3 mmol) y la mezcla se agitó hasta que se volvió transparente. Se añadió una solución que contenía *p*-nitrofenilcarbonato de α-acetoxiisopropilo (**88**) (0,23 g, 0,8 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (10 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con éter (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y después se concentraron al vacío. La cromatografía del residuo resultante sobre gel de sílice, (hexano:acetato de etilo (4:1)) dio 40 mg (16%) del compuesto del título (**85**). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 1,32-1,58 (m, 10H), 1,80 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 2,27 (s, 2H), 3,30 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 316,21 (M+H)⁺.

EJEMPLO 22 (COMPARACIÓN)**Ácido 1-[(a-butanoiloxiisopropoxi)carbonil]aminometil-1-ciclohexanoacético (89)**

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21, y sustituyendo acetato mercúrico por butirato mercúrico, se proporcionaron 5 mg (5%) del compuesto del título (**89**). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 0,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,60 (m, 2H), 1,85 (s, 6H), 2,22 (t, *J* = 7,6, 2H), 2,27 (s, 2H), 3,20 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 344,24 (M+H)⁺, 366,30 (M+Na)⁺.

EJEMPLO 23 (COMPARACIÓN)**Ácido 1-[(a-isobutanoiloxiisopropoxi)carbonil]aminometil-1-ciclohexanoacético (90)**

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21, y sustituyendo acetato mercúrico por isobutirato mercúrico, se proporcionaron 109 mg (43%) del compuesto del título (**90**). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 1,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,82 (s, 6H), 2,38 (s, 2H), 3,25 (s, 2H). MS (ESI) 344,22 (M+H)⁺, 366,24 (M+Na)⁺.

EJEMPLO 24 (COMPARACIÓN)**Ácido 1-[(a-benzoiloxiisopropoxi)carbonil]aminometil-1-ciclohexanoacético (91)**

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21, y sustituyendo acetato mercúrico por benzoato mercúrico, se proporcionaron 170 mg (58%) del compuesto del título (**91**). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1,32-1,58 (m, 10H), 1,95 (s, 6H), 2,30 (s, 2H), 3,20 (d, *J* = 6,8, 2H), 5,41 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,98 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 400,29 (M+Na)⁺.

EJEMPLO 25 (COMPARACIÓN)

Ácido 1-[(a-nicotinoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil-1-ciclohexanoacético (92)**Etapa A: Ácido 1-[(a-cloroisobutoxi)carbonil]aminometil-1-ciclohexanoacético (93)**

5 A una mezcla que contenía gabapentina (1,71 g, 10 mmol) y trietilamina (3,06 ml, 22 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadió trimetilclorosilano (1,4 ml, 11 mmol) y la mezcla resultante se agitó hasta que se volvió transparente (aproximadamente 20 min). Después, se añadió una solución que contenía cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo (1,27 ml, 11 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla de reacción se lavó con ácido cítrico al 10% (30 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con éter (3 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y después se concentraron al vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice, eluyendo con hexano:acetato de etilo (1:4) dio 2,37 g (77%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,36-1,53 (m, 10H), 2,15 (m, 1H), 2,34 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 5,39 (t, 1H), 6,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 306,34 (M+H⁺).

Etapa B: Ácido 1-[(a-nicotinoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil-1-ciclohexanoacético (92)

15 Una mezcla de (93) (268 mg, 0,88 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (158 µl, 1,01 mmol) y ácido nicotínico (637 mg, 5,2 mmol) en acetona se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 50 mg (14%) del compuesto del título. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 2,19 (m, 1H), 2,26 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 6,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 8,39 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H). MS (ESI) m/z 393,42 (M+H⁺).

20 EJEMPLO 26 (COMPARACIÓN)**Ácido 1-[(a-2,2-dietoxipropanoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil-1-ciclohexanoacético (94)****Etapa A: 1-[(a-cloroisobutoxi)carbonil]aminometil-1-ciclohexanoacetato de bencilo (95)**

25 A una solución de (93) (1,02 g, 3,34 mmol) en diclorometano se le añadió 1,3-diciclohexilcarbodiimida (758 mg, 3,67 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadieron alcohol bencílico (380 µl, 3,67 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (cantidad catalítica). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la filtración, el filtrado se lavó con ácido cítrico al 10%, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexano, dio 820 mg (62%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,36-1,53 (m, 10H), 2,13 (m, 1H), 2,35 (s, 2H), 3,22 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,49 (t, 1H), 6,32 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,34 (m, 5H). MS (ESI) m/z 396,24 (M+H⁺).

Etapa B: 2,2-Dietoxipropionato de cesio (96)

35 A una solución agitada de 14 ml (0,2 mol) de ácido pirúvico y 80 ml de trietilortoformiato a 10°C se le añadió 1 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla resultante se agitó a 5-10°C durante 1 h y después se diluyó con 200 ml de diclorometano. La solución orgánica se lavó sucesivamente con agua (3 x 80 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (80 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla se filtró y después se concentró para dar un rendimiento cuantitativo de ácido 2,2-dietoxipropiónico en forma de un aceite. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,30 (t, 6H), 1,61 (s, 3H), 3,57 (c, 4H), 8,62 (s, 1H). La forma ácida se convirtió cuantitativamente en su sal de cesio disolviendo el ácido en agua (25 ml) seguido de tratamiento con una cantidad equimolar de carbonato de cesio y después liofilización. ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 0,98 (t, 6H), 1,28 (s, 3H), 3,22 (c, 2H), 3,47 (c, 2H).

40 Etapa C: 1-[(a-2,2-Dietoxipropanoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil-1-Ciclobexanoacetato de bencilo (97)

45 Una mezcla de (95) (200 mg, 0,51 mmol) y yoduro sódico (114 mg, 0,76 mmol) en acetona se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron 2,2-dietoxipropionato de cesio (96) (300 mg, 1,02 mmol) y DMF (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 18 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexano para proporcionar 100 mg (37%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 522,34 (M+H⁺).

Etapa D: Ácido 1-[(a-2,2-dietoxipropanoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil-1-ciclohexanoacético (94)

50 Una mezcla de (97) (200 mg, 0,38 mmol) y Pd al 5%-C (cantidad catalítica) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 98 mg (60%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,19 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,51 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,30 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 5,30 (t, 1H, NH), 6,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 432,24 (M+H⁺).

EJEMPLO 27 (COMPARACIÓN)

Ácido 1-[(a-(2-amino-2-metilpropanoilxiisobutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (98)

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 26, y sustituyendo ácido 2,2-dietoxipropiónico por ácido 2-amino-2-metilpropiónico, se proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,45 (s 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 2,05 (m, 1H), 2,30 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 5,50 (t, 1H, NH), 6,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 373,48 (M+H⁺).

EJEMPLO 28 (COMPARACIÓN)**Ácido 1-[(a-isobutanoiloxibutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (99)****Etapa A: 2-Isopropil-1,3-ditiano (100)**

10 A una mezcla de isobutiraldehído (9,1 ml, 100 mmol) y 1,3-propanoditiol (10 ml, 100 mmol) en diclorometano a 0°C se le añadió dietileterato de trifluoruro de boro (6,4 ml, 50 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se lavó con salmuera, NaHCO₃ al 5% y de nuevo con. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró para dar 16 g (100%) del compuesto del título en forma de un líquido amarillo. Esto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,057 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,059 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,97-2,08 (m, 2H), 2,82 (m, 4H), 4,00 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H).

Etapa B: 2-Isopropil-2-(a-Hidroxibutil)-1,3-Ditiano (101)

20 A una solución de (100) (4 g, 24,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a -20°C se le añadió gota a gota n-butillitio (1,6 M en hexano, 18,5 ml, 29,6 mmol). La mezcla agitada se dejó calentar temperatura ambiente durante 4 h y después se enfrió de nuevo a -20°C. A esta solución se le añadió lentamente una solución de n-butiraldehído (2,7 ml, 29,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h entre -20°C y la temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente a presión reducida, la cromatografía en columna ultrarrápida del residuo sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5%/hexano, proporcionó 5 g (85%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,62 (m, 4H), 2,94 (m, 2H), 4,03 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H).

Etapa C: 4-Hidroxi-2-Metilheptan-3-ona (102)

30 A una solución de (101) (5,0 g, 21,4 mmol) en acetonitrilo (270 ml) se le añadió con agitación vigorosa una solución de Hg(CIO₄)₂ en metanol (30 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró cuidadosamente a presión reducida sin calentamiento. La purificación del residuo usando cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10%/hexano) proporcionó 2,8 g (91%) del compuesto del título en forma de un líquido incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,09 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,35-1,46 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,45 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,29 (m, 1H).

Etapa D: 4-p-Nitrofenilcarbonato de 2-metilheptan-3-ona (103)

40 A una mezcla de (102) (1,1 g, 7,6 mmol) y cloroformiato de *p*-nitrofenilo (1,84 g, 9,2 mmol) en diclorometano anhidro a 0°C se le añadió lentamente una solución de 4-dimetilaminopiridina (1,12 g, 9,2 mmol) en diclorometano. Después de agitar durante 1 h a 0°C y durante 4 h a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo, eluyendo con diclorometano al 30%/hexano, proporcionó 2 g (85%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 8,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H).

Etapa E: Ácido 1-[(a-isobutanoilbutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (104)

50 A una mezcla que contenía gabapentina (820 mg, 4,8 mmol) y trietilamina (1,35 ml, 9,6 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió trimetilclorosilano (1,22 ml, 9,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 20 min. A esta solución se le añadió (103) (1 g, 3,2 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 60 min. La mezcla de reacción se lavó con ácido cítrico al 10% (20 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con éter (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y después se concentraron al vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice, eluyendo con hexano:acetato de etilo (4:1) para retirar el *p*-nitrofenol y después eluyendo adicionalmente con hexano:acetato de etilo (1:4), dio 780 mg (72%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,36-1,53 (m, 12H), 1,74 (m, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,78 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 5,48 (t, 1H, NH). MS (ESI) *m/z* 342,24 (M+H⁺).

Etapa F: Ácido 1-[(a-isobutanoiloxibutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (99)

- A una solución de (**104**) (780 mg, 2,3 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadieron ácido *m*-cloroperoxibenzoico (1,03 g, 4,6 mmol) y NaHCO₃ (386 mg, 4,6 mmol). Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, se añadió otra extracción de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (791 mg, 4,6 mmol) y NaHCO₃ (386 mg, 4,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 8 h más y después se trató con ácido cítrico al 10%. Después de la filtración, la capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 79 mg (11%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,153 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,150 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 12H), 1,74 (m, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,56 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 5,27 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H, NH), 6,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 358,30 (M+H⁺).
- El ácido anterior se convirtió cuantitativamente en la sal sódica correspondiente disolviendo el ácido en agua (5 ml) seguido de la adición de una cantidad equimolar de NaHCO₃ 0,5 N y liofilización.

EJEMPLO 29 (COMPARACIÓN)**1-[(a-Isobutanoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacetato de metilo (105)****Etapa A: 1-[(a-Cloroisobutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacetato de metilo (106)**

- Una mezcla de (**93**) (1,0 g, 3,3 mmol), benceno (90 ml), y metanol (10 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente trimetilsilildiazometano a 0°C hasta que se consiguió un color amarillo persistente. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min hasta que la reacción se completó (se controló por TLC). Después de retirar el disolvente a presión reducida, la cromatografía del residuo resultante sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexano dio 760 mg (72%) del compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 320,24 (M+H⁺).

Etapa B: 1-[(a-Isobutanoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacetato de metilo (105)

- Una mezcla de (**106**) (760 mg, 2,38 mmol), carbonato de plata (394 mg, 1,4 mmol) y ácido isobutírico (442 µl, 4,76 mmol) en cloroformo se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió otra extracción de carbonato de plata (394 mg, 1,4 mmol) y ácido isobutírico (442 µl, 4,76 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h más. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexano, para proporcionar 560 mg (63%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 2,01 (m, 1H), 2,19 (s, 2H), 2,55 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 5,33 (t, 1H), 6,56 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 372,38 (M+H⁺).

EJEMPLO 30 (COMPARATIVO)**1-[(a-Benzoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacetato de metilo (107)**

- Una mezcla de ácido 1-[(α-benzoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexano-acético (**84**) (150 mg, 0,38 mmol), benceno (18 ml) y metanol (2 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente trimetilsilildiazometano a 0°C hasta que se consiguió un color amarillo persistente. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min hasta que la reacción se completó (se controló por TLC). Después de retirar el disolvente a presión reducida, la cromatografía del residuo sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5%/hexano, dio 98 mg (64%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,02 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,32-1,52 (m, 10H), 2,14 (m, 1H), 2,27 (s, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 5,40 (t, 1H), 6,81 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 8,12 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 406,29 (M+H⁺).

EJEMPLO (COMPARATIVO) 31**Ácido 1-[(N-[(a-isobutanoiloxietoxi)carbonil]-4-Bromofenilalaninil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (108)****Etapa A: 1-[(4-Bromofenilalaninil)aminometil]-1-ciclohexanoacetato (109)**

- A un vial de 40 ml se le añadieron N-Boc-4-bromofenilalanina (1,72 g, 5 mmol), dicitlohexilcarbodiimida (1,24 g, 6 mmol), *N*-hidroxisuccinimida (0,7 g, 6 mmol) y acetonitrilo (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 4 h. La dicitlohexilurea precipitada se retiró por filtración. Al filtrado se le añadió una solución acuosa (30 ml) de hidrocloreuro de gabapentina (1,04 g, 6 mmol) e hidróxido sódico (0,4 g, 10 mmol). La reacción se agitó a 22-25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con ácido cítrico acuoso 0,5 M (2 x 100 ml) y agua (2 x 100 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético (40 ml) y se dejó en reposo a 22-25°C durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (4 ml) y se filtró a través de un filtro de membrana de nylon de 0,25 µm antes de la purificación por HPLC preparativa (Phenomenex 250 x 21,2 mm, columna LUNA C18 de 5 µm, agua al 100% durante 5 minutos y después acetonitrilo al 0-60% en agua con TFA al 0,05% durante 20 minutos a 20 ml/min). Las fracciones puras se combinaron y el disolvente se retiró a presión

reducida para proporcionar 1,7 g (70%) del compuesto del título (**109**) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z 397,02, 399,01 (M+H⁺).

Etapa B: Ácido 1-[[N-[(a-isobutanoiloxietoxi)carbonil]-4-bromofenilalaninil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (108)

5 A una suspensión agitada de (**109**) (200 mg, 0,51 mmol) en diclorometano a 0°C se le añadieron trietilamina (141 µl, 1,01 mmol) y trimetilclorosilano (129 ml, 1,01 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a 0°C y después se añadió una solución de p-nitrofenilcarbonato de α-isobutanoiloxietilo (**111**) (144 mg, 0,51 mmol) en diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h (se controló por LC/MS) y después la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se acidificó con ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el producto bruto se purificó por LC preparativa/MS para proporcionar 92 mg del compuesto del título. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,10 (m, 6H), 1,46-1,25 (m, 13 H), 2,20 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 6,67 (c, J = 5,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,0, 8,0 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 2H).

EJEMPLO 32

15 **Ácido 3-[[a-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-5-metilhexanoico (110)**

Etapa A: p-Nitrofenilcarbonato de a-isobutanoiloxietilo (111)

Una solución de p-nitrofenilcarbonato de 1-cloroetilo (**57**) (2,0 g, 8,14 mmol) e isobutirato de mercurio (6,13 g, 16,29 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a 45°C durante 24 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con hexano para precipitar sales de mercurio. El precipitado se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2,5 g del producto bruto. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano al 10%/hexano a diclorometano al 20%/hexano, proporcionó 1,2 g (52%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,21-1,99 (m, 6H), 1,62 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 2,61 (m, 1H), 6,84 (c, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 6,8, 2,4 Hz, 2H), 8,29 (dt, J = 6,8, 2,4 Hz, 2H).

Etapa B: Ácido 3-[[a-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-5-metilhexanoico (110)

25 A una suspensión agitada de pregabalina (**2**) (150 mg, 0,94 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) a 0°C se le añadieron trietilamina (0,26 ml, 1,88 mmol) y trimetilclorosilano (0,24 ml, 1,88 mmol). Después de agitar durante 15 min a 0°C, se añadió una solución de p-nitrofenilcarbonato de α-isobutanoiloxietilo (**111**) (267 mg, 0,94 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la evaporación, el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo primero con diclorometano para retirar el nitrofenol y después con acetato de etilo al 30% en diclorometano, para proporcionar 130 mg (48%) del compuesto del título en forma de una mezcla de dos diastereómeros. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,90 (m, 6H), 1,70 (m, 8H), 1,46 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,66 (1H, m), 2,15 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 5,08 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,79 (m, 1H).

EJEMPLO 33 (COMPARACIÓN)

Ácido 3-[[a-isobutanoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil]-5-metil-hexanoico (112)

Etapa A: p-Nitrofenilcarbonato de 1-cloro-2-metilpropilo (113)

40 A una mezcla de reacción enfriada con hielo que contenía p-nitrofenol (4,06 g, 29 mmol) y cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo (5,0 g, 29 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió una solución de piridina (2,78 ml, 32 mmol) en diclorometano (50 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en éter y se lavó con agua, ácido cítrico al 10% y de nuevo con agua. La capa de éter se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar 7,9 g (100%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,29 (m, 1H), 6,24 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 9,2 Hz, 2H).

Etapa B: p-Nitrofenilcarbonato de a-isobutanoiloxiisobutilo (114)

50 Siguiendo el procedimiento para la preparación de (**111**), y sustituyendo (**57**) por (**113**), se proporcionó el compuesto del título con un rendimiento de 15% y con una recuperación de 70% del material de partida. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,07 (d, J = 6,8 Hz), 1,21 (m, 6H), 2,18 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 6,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 8,28 (m, 2H).

Etapa C: Ácido 3-[[a-isobutanoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil]-5-metil-hexanoico (112)

Seguendo el procedimiento de preparación para (110), y sustituyendo (111) por (114), se proporcionó el compuesto del título en forma de una mezcla de dos diastereómeros con un rendimiento de 51%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,89 (m, 12H), 1,17 (m, 8H), 1,65 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 6,57-6,56 (m, 1H).

5 EJEMPLO 34 (COMPARACIÓN)

Ácido 3-[(a-benzoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil]-5-metil-hexanoico (115)

Etapa A: p-Nitrofenilcarbonato de a-benzoiloxiisobutilo (116)

10 Seguendo el procedimiento de preparación para (111), sustituyendo (57) por (113) y isobutirato de mercurio por benzoato de mercurio, se proporcionó el compuesto del título con un rendimiento de 11% y con una recuperación de 50% del material de partida. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,15 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 2,30 (m, 1H), 6,87 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 2H), 8,27 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 2H).

Etapa B: Ácido 3-[(a-benzoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil]-5-metil-hexanoico (115)

15 Seguendo el procedimiento de preparación para (110), y sustituyendo (111) por (116), se proporcionó el compuesto del título en forma de una mezcla de dos diastereómeros con un rendimiento de 58%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,87(m, 6H), 1,05 (m, 6H), 1,16 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), -2,17 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 5,01 (s a, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 8,05 (m, 2H).

EJEMPLO 35 (COMPARACIÓN)

Ácido 1-[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-en-4-il)metoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (117)

Etapa A: Ácido bencil-2-diazo-3-oxo-butírico (118)

20 A una solución de acetoacetato de bencilo (5,0 g, 26,01 mmol) y 4-acetamidobencenosulfonilazida (6,25 g, 26,01 mmol) en acetonitrilo (200 ml) a 0°C se le añadió gota a gota trietilamina (10,9 ml, 78,03 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0°C y durante 4 h a temperatura ambiente. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se trituró con 2:1 de éter etílico/éter de petróleo (3 x 100 ml). El extracto orgánico combinado se filtró a través de una capa de Celite con gel de sílice en la parte superior. La retirada del disolvente a presión reducida proporcionó 4,74 g del compuesto del título en forma de cristales de color blanquecino. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,49 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 7,38 (m, 5H).

Etapa B: Ácido bencil-2-hidroxi-3-oxo-butírico (119)

30 Una solución del compuesto de diazo (118) (4,74 g, 21,74 mmol) en THF (110 ml) y H₂O (50 ml) se calentó a reflujo con Rh₂(OAc)₂ (77 mg, 0,17 mmol) durante 4 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 4,5 g del producto bruto. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,28 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 5,26 (m, 2H), 7,37 (m, 5H).

Etapa C: 4-Benciloxicarbonil-5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-eno (120)

35 A una suspensión de carbonildiimidazol (6,88 g, 42,45 mmol) en THF (50 ml) a 0°C se le añadió una solución de alcohol (119) (4,50 g, 21,22 mmol) en THF seco (50 ml). La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 0°C y después durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió con agua y acetato de etilo/hexano. La capa orgánica se separó y se lavó con NH₄Cl saturado y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexano para proporcionar 2,6 g del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,48 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 7,37 (s a, 5H).

Etapa D: Ácido 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-enil-4-carboxílico (121)

45 A una solución del compuesto (120) (2,6 g, 10,92 mmol) en 50 ml de etanol se le añadieron 260 mg de Pd/C (al 5%) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La filtración y la retirada del disolvente a presión reducida proporcionaron 1,62 g del compuesto del título. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 2,41 (s, 3H),

Etapa E: 4-Hidroximetil-5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-eno (122)

50 A una solución del ácido (121) (1,62 g, 11,10 mmol) y DMF anhidra (112 μl) en diclorometano seco (50 ml) a 0°C se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (6,1 ml de una solución 2 M, 12,2 mmol). Después de agitar durante 30 min a 0°C y durante 1 h a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano anhidro (65 ml) y se enfrió a -78°C. A esta solución se le añadió gota a gota una solución de Bu₄NBH₄

(3,14 g, 12,2 mmol, en 20 ml de diclorometano) durante 10 min. Después de agitar durante 1 h a -78°C, la mezcla se inactivó cuidadosamente con HCl 0,1 N (30 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente a presión reducida, la cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 50% en diclorometano, proporcionó 767 mg del compuesto del título. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 2,09 (s, 3H), 4,34 (s, 2H).

Etapa F: 1-[[[(5-Metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-en-4-il)metoxi]carbonil]-aminometil]-1-ciclohexanoacetato de bencilo (123)

Una suspensión del alcohol (122) (767 mg, 5,9 mmol) y 1-isocianatometil-1-ciclohexanoacetato de bencilo (5,9 mmol) en tolueno se calentó a reflujo durante una noche. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 30% en hexano, para proporcionar 510 mg del compuesto del título. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,58-1,30 (m, 10H), 2,18 (s, 3H), 2,35 (s, 2H), 3,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,80 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,44 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,36 (m, 5H).

Etapa G: Ácido 1-[[[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-en-4-il)metoxi]carbonil]-aminometil] 1-ciclohexanoacético (117)

A una solución del compuesto (123) (510 mg, 1,41 mmol) en etanol (20 ml) se le añadieron 59 mg de Pd/C (al 5%) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La filtración y la retirada de los volátiles a presión reducida proporcionaron el producto bruto, que se purificó por LC preparativa/MS para proporcionar 105 mg del compuesto del título. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,52-1,36 (m, 10H), 2,16 (s, 3H), 2,27 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 4,86 (s, 2H).

EJEMPLO 36 (COMPARACIÓN)

1-[(1-Metil-3-oxo-but-1-enil)aminometil]-1-ciclohexanoacetato de piperidinio (124)

Se mezclaron 2,4-pentanodiona (103 µl, 1 mmol), gabapentina (171 mg, 1 mmol) y piperidina (99 µl, 1 mmol) en metanol anhidro (10 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h. La retirada del disolvente a presión reducida dio el compuesto del título con una pureza mayor de 90%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34-1,62 (m, 12H), 1,71 (m, 4H), 1,94 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,26 (s, 2H), 2,98 (m, 4H), 3,38 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 4,90 (s, 1H), 5,20 (s, a, 2H), 8,64 (t, *J* = 6 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 252,35 (M-H).

EJEMPLO 37 (COMPARACIÓN)

1-[(1-(2-Oxo-tetrahydrofuran-3-ilideno)etil)aminometil]-1-ciclohexanoacetato de piperidinio (125)

Se mezclaron 2-acetilbutirolactona (108 µl, 1 mmol), gabapentina (171 mg, 1 mmol) y piperidina (99 µl, 1 mmol) en metanol anhidro (10 ml). Después del calentamiento a reflujo durante 6 h, el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título con una pureza mayor de 90%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34-1,62 (m, 12H), 1,71 (m, 4H), 1,94 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,81 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,99 (m, 4H), 3,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,17 (s, a, 2H), 8,64 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 280,34 (M-H).

EJEMPLO 38 (COMPARACIÓN)

1-[(2-Carbometoxi-ciclopent-1-enil)aminometil]-1-ciclohexanoacetato de piperidinio (126)

Se mezclaron 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo (124 µl, 1 mmol), gabapentina (171 mg, 1 mmol) y piperidina (99 µl, 1 mmol) en metanol anhidro (10 ml). Después del calentamiento a reflujo durante 16 h, el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título con una pureza mayor de 90%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,29-1,60 (m, 12H), 1,72 (m, 4H), 1,79 (m, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,24 (s, 2H), 2,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,99 (m, 4H), 3,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 5,06 (s, a, 2H), 7,93 (s, a, 1H). MS (ESI) *m/z* 294,36 (M-H).

EJEMPLO 39 (COMPARACIÓN)

1-[(1-Metil-2-(etoxicarbonil)-3-etoxi-3-oxoprop-1-enil)aminometil]-1-ciclohexanoacetato de piperidinio (127)

Se mezclaron acetilmalonato de dietilo (202 mg, 1 mmol), gabapentina (171 mg, 1 mmol) y piperidina (99 µl, 1 mmol) en etanol anhidro (10 ml). Después del calentamiento a reflujo durante 16 h, el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título con una pureza mayor de 90%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,38-1,64 (m, 12H), 1,75 (m, 4H), 1,96 (s, 3H), 2,23 (s, 2H), 2,99 (m, 4H), 3,24 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,20 (q, *J* = 7,2 Hz, 4H), 4,35 (s, a, 2H), 7,79 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 354,38 (M-H).

EJEMPLO 40 (COMPARACIÓN)

Ácido 1-[(a-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)carboxiisobutoxi)carbonil]-aminometil)-1-ciclohexanoacético (128)**Etapa A: Ácido 2-metil-1,3-dioxolano-2-carboxílico (129)**

5 A una mezcla agitada que contenía piruvato de etilo (11,1 ml, 0,1 mol) y etilenglicol (5,6 ml, 0,1 mol) en diclorometano anhidro (100 ml) a 0°C se le añadieron dieterato de trifluoruro de boro (6,4 ml, 0,05 mol) y una cantidad catalítica de ácido acético. La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 16 h y después se diluyó con 100 ml de diclorometano. La solución orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada de cloruro sódico (2 x 80 ml). La capa orgánica se separó y los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se trató con hidróxido sódico 1 N a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h (se controló por TLC), se añadió ácido cítrico para ajustar el valor del pH a 4. El producto se extrajo con diclorometano, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 5,1 g (38%) del compuesto del título (129) en forma de un líquido transparente. Este material se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,55 (s, 3H), 4,03 (m, 4H).

Etapa B: 1-[(a-(2-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)carboxiisobutoxi)carbonil]aminometil)-1-ciclohexanoacetato de bencilo (130)

15 Una mezcla que contenía 1-[(α-cloroisobutoxi)carbonil]aminometil)-1-ciclohexanoacetato de bencilo (95) (1 g, 2,53 mmol), el compuesto (129) (673 mg, 5,1 mmol), carbonato de plata (557 mg, 2,53 mmol) y trietilamina (709 μl, 5,1 mmol) en cloroformo se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15%/hexano, para proporcionar 510 mg (41%) del compuesto del título (130). MS (ESI) *m/z* 492,40 (M+H⁺).

Etapa C: Ácido 1-[(a-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)carboxiisobutoxi)carbonil]-aminometil)-1-ciclohexanoacético (128)

20 Una mezcla de (130) (470 mg, 0,96 mmol) y Pd al 5%-C (cantidad catalítica) en etanol se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. La filtración y la concentración dieron 382 mg (100%) del compuesto del título (128). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,59 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,32 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 4,08 (m, 4H), 5,29 (t, 1H, NH), 6,55 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), MS (ESI) *m/z* 402,32 (M+H⁺).

La forma ácida se convirtió cuantitativamente en su sal sódica correspondiente por disolución en agua (5 ml) y adición de una cantidad equimolar de NaHCO₃ 0,5 N, seguido de liofilización.

EJEMPLO 41 (COMPARACIÓN)**30 Determinación In Vitro de la Permeabilidad de Profármacos en Células Caco-2**

La permeabilidad pasiva de los profármacos de la presente invención puede evaluarse *in vitro* usando métodos convencionales bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Stewart, *et al.*, *Pharm. Res.*, 1995, 12, 693). Por ejemplo, la permeabilidad pasiva puede evaluarse examinando el flujo de un profármaco a través de una monocapa de células polarizadas cultivadas (por ejemplo, células Caco-2). Se sembraron células Caco-2 obtenidas a partir de un cultivo continuo (menos de 28 pases) a alta densidad sobre filtros de policarbonato Transwell. Las células se mantuvieron con DMEM/suero bovino fetal al 10% + aminoácidos no esenciales 0,1 mM + L-Gln 2 mM, 5% de CO₂ / 95% de O₂, 37°C hasta el día del experimento. Se realizaron estudios de permeabilidad a pH 6,5 apicalmente (en tampón MES 50 mM que contenía CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, NaCl 150 mM, KCl 3 mM, NaH₂PO₄ 1 mM, glucosa 5 mM) y pH 7,4 basolateralmente (en solución salina equilibrada de Hanks que contenía HEPES 10 mM) en presencia de inhibidores de bombas de salida (MK-571 250 μM, Verapamilo 250 μM, Ofloxacina 1 mM). Se pusieron insertos en placas de 12 ó 24 pocillos que contenían tampón y se incubaron durante 30 min a 37°C. Se añadió profármaco (200 μM) al compartimento apical o basolateral (donador) y se determinaron las concentraciones de profármaco y/o fármaco parental liberado en el compartimento opuesto (receptor) a intervalos durante 1 hora usando LC/MS/MS. Los valores de permeabilidad aparente (P_{app}) se calcularon usando la ecuación:

$$45 \quad P_{app} = V_r (dC/dt) / (AC_0)$$

Aquí V_r es el volumen del compartimento del receptor en ml; dC/dt es el flujo total de profármaco y fármaco parental (μM/s), determinado a partir de la pendiente del gráfico de concentración en el compartimento del receptor frente al tiempo; C₀ es la concentración inicial de profármaco en μM; A es la superficie específica de la membrana en cm². Preferiblemente, los profármacos con una permeabilidad transcelular significativa demuestran un valor de P_{app} ≥ 1 x 10⁻⁶ cm/s y más preferiblemente, un valor de P_{app} ≥ 1 x 10⁻⁵ cm/s, y aún más preferiblemente un valor de P_{app} ≥ 5 x 10⁻⁵ cm/s. En la siguiente tabla se muestran valores típicos de P_{app} obtenidos para profármacos de análogos de GABA:

Compuesto	P_{app} (apical a basolateral) (cm/s)	P_{app} (basolateral a apical) (cm/s)	Relación A-B/B-A
(51)	$1,06 \times 10^{-4}$	$1,25 \times 10^{-5}$	8,5
(56)	$3,1 \times 10^{-5}$	$2,0 \times 10^{-6}$	15,5
(62)	$2,10 \times 10^{-5}$	$6,40 \times 10^{-6}$	3,3
(68)	$8,43 \times 10^{-5}$	$2,26 \times 10^{-5}$	3,7
(69)	$1,84 \times 10^{-4}$	$5,22 \times 10^{-6}$	35,2
(70)	$1,78 \times 10^{-5}$	$1,68 \times 10^{-6}$	10,6
(71)	$8,10 \times 10^{-5}$	$1,99 \times 10^{-5}$	4,1
(72)	$2,51 \times 10^{-5}$	$1,26 \times 10^{-6}$	2,0
(77)	$7,41 \times 10^{-5}$	$1,43 \times 10^{-5}$	5,2
(78)	$1,37 \times 10^{-4}$	$2,46 \times 10^{-5}$	5,6
(80)	$6,62 \times 10^{-5}$	$8,75 \times 10^{-6}$	7,6
(81)	$8,65 \times 10^{-5}$	$1,27 \times 10^{-5}$	6,8
(82)	$1,25 \times 10^{-4}$	$1,82 \times 10^{-5}$	6,9
(83)	$1,29 \times 10^{-5}$	$4,48 \times 10^{-5}$	0,3
(84)	$1,26 \times 10^{-4}$	$1,57 \times 10^{-5}$	8,1
(89)	$5,85 \times 10^{-5}$	$2,34 \times 10^{-6}$	25,0
(90)	$9,22 \times 10^{-5}$	$5,75 \times 10^{-6}$	16,0

Los datos de esta tabla demuestran que los profármacos descritos en este documento tienen una alta permeabilidad celular y deberían absorberse bien desde el intestino. Con la excepción del compuesto **(83)**, las permeabilidades apical-a-basolateral de estos profármacos son superiores a las permeabilidades basolateral-a-apical. Esto sugiere que estos compuestos pueden ser sustratos para mecanismos de transporte activo presentes en la membrana apical de células Caco (aunque también puede medirse algún componente de esta permeabilidad transcelular por difusión pasiva). La mayor permeabilidad basolateral-a-apical de (83) sugiere que este compuesto puede estar sometido a expulsión a través de la membrana basolateral, a pesar de la presencia de los inhibidores de las bombas de expulsión MK-571, verapamilo y ofloxacina.

EJEMPLO 42 (COMPARACIÓN)

Captación de Gabapentina Después de la Administración de Gabapentina o Profármacos de Gabapentina Intracolónicamente en Ratas

Las formas de dosificación oral de liberación sostenida, que liberan el fármaco lentamente durante periodos de 6-24 horas, generalmente liberan una proporción significativa de la dosis dentro del colon. De esta manera, los fármacos adecuados para uso en estas formas de dosificación preferiblemente presentan buena absorción colónica. Este experimento se realizó para evaluar la conveniencia de profármacos de gabapentina para uso en una forma de dosificación de liberación sostenida oral.

Etapa A: Protocolo de Administración

Se obtuvieron ratas de forma comercial y se canularon previamente tanto en el colon ascendente como en la vena yugular. Los animales estaban conscientes en el momento del experimento. Todos los animales se dejaron en ayunas durante una noche y hasta 4 horas después de la dosificación. Se administraron gabapentina o profármacos de gabapentina **(59)**, **(63)**, **(69)**, **(72)**, **(77)**, **(79)**, **(85)**, **(117)** y **(126)** como una solución (en agua o PEG 400) directamente en el colon a través de la cánula a una dosis equivalente a 25 mg de gabapentina por kg. Se obtuvieron muestras de sangre (0,5 ml) a partir de la cánula yugular a intervalos superiores a 8 horas y se inactivaron inmediatamente mediante la adición de acetonitrilo/metanol para impedir la conversión adicional del profármaco. Las muestras de sangre se analizaron como se describe a continuación.

Etapa B: Preparación de muestra para fármaco absorbido en el colon

1. En tubos eppendorf blanco de 1,5 ml, se añadieron 300 μ l de 50/50 acetonitrilo/metanol y 20 μ l de *p*-clorofenilalanina como patrón interno.

2. Se recogió sangre de rata a diferentes puntos de tiempo e, inmediatamente, se añadieron 100 μ l de sangre en el tubo eppendorf y se sometieron a agitación vorticial para mezclar.

5 3. Se añadieron 10 μ l de una solución patrón de gabapentina (0,04, 0,2, 1, 5, 25, 100 μ g/ml) a 90 μ l de sangre de rata blanco para obtener un patrón de calibración final (0,004, 0,02, 0,1, 0,5, 2,5, 10 μ g/ml). Después, se añadieron 300 μ l de 50/50 acetonitrilo/metanol en cada tubo, seguido de 20 μ l de *p*-clorofenilalanina.

4. Las muestras se sometieron a agitación vorticial y se centrifugaron a 14.000 rpm durante 10 min.

5. Se recogió el sobrenadante para el análisis de LC/MS/MS.

10 **Etapa C: Análisis de LC/MS/MS**

En el análisis se usó un espectrómetro de LC/MS/MS API 2000 equipado con bombas binarias Shidmadzu 10ADVP y un automuestreador CTC HTS-PAL. Durante el análisis, una columna Zorbax XDB C8 de 4,6 x 150 mm se calentó a 45°C. La fase móvil era ácido fórmico al 0,1% (A) y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1% (B). Las condiciones del gradiente fueron: 5% de B durante 1 min, después 98% de B en 3 min, y después se mantuvo a 98% de B durante 2,5 min. La fase móvil se volvió a 5% de B durante 2 min. En el API 2000 se usó una fuente TurbolonSpray. El análisis se realizó en modo de ionización positiva y se usó una transición de MRM de 172/137 en el análisis de gabapentina (se usaron transiciones de MRM 426/198 para (59), 364/198 para (63), 392/198 para (69), 316/198 para (72), 330/198 para (77), 330/198 para (79), 316/198 para (85) y 327,7/153,8 para (117)). Se inyectaron 20 μ l de las muestras. Los picos se integraron usando el software de cuantificación Analyst 1.1. Después de la administración colónica de cada uno de estos profármacos, las concentraciones plasmáticas máximas de gabapentina ($C_{m\acute{a}x}$), así como el área bajo las curvas de concentración plasmática de gabapentina frente al tiempo (AUC) fueron significativamente mayores (> 2 veces) que la producida a partir de la administración colónica de la propia gabapentina. Por ejemplo, el profármaco (77) proporcionó valores de C_{max} y AUC para gabapentina más de 10 veces mayores que la propia gabapentina. Estos datos demuestran que los compuestos de la invención pueden formularse como composiciones adecuadas para aumentar la absorción y/o conseguir una liberación sostenida eficaz de análogos de GABA para minimizar la frecuencia de dosificación debido a la rápida eliminación sistémica de estos análogos de GABA.

EJEMPLO 43 (COMPARACIÓN)

30 **Liberación Sostenida de Gabapentina Después de la Administración de Profármacos Usando Dispositivos de Minibomba Osmótica en Perros Beagle**

Se disolvieron gabapentina o profármacos de gabapentina (77) y (82) (a una dosis equivalente a 10 mg de gabapentina por kg) en un disolvente adecuado (por ejemplo, agua, PEG 400, etc.) y la solución se introdujo en dispositivos de mini-bomba osmótica pesados previamente Alzet® (Modelo 2001D) (Durect Corp., Cupertino, CA). Los Alzets rellenos se pre-equilibraron por inmersión en solución salina isotónica a 37°C durante 3 horas y se almacenaron en recipientes cerrados herméticamente a 4°C durante una noche. Después se administraron Alzets por vía oral a cuatro perros beagle macho en ayunas (aprox. 6,5 kg). Se dio de comer a los animales 4 h después de cada dosis. Se extrajeron muestras de sangre (1,0 ml) a intervalos durante 48 horas y se procesaron inmediatamente para obtener plasma. Las muestras de plasma se congelaron y se almacenaron a -80°C hasta que se analizaron usando el método descrito anteriormente. Los dos profármacos produjeron concentraciones plasmáticas de gabapentina a las 12 horas después de la dosificación que fueron mayores que el doble de la concentración de gabapentina vista después de la administración de la propia gabapentina en el dispositivo Alzet. Los datos confirman adicionalmente que los compuestos de la invención pueden formularse como composiciones adecuadas para la liberación sostenida eficaz de análogos de GABA.

EJEMPLO 44

45 **Captación de Pregabalina Después de la Administración de Pregabalina o Profármacos de Pregabalina por vía Intracolónica en Ratas**

Se repitió el protocolo del Ejemplo 41 con pregabalina y los profármacos de pregabalina (110) y (112). Después de la administración colónica de cada uno de estos profármacos, las concentraciones plasmáticas máximas de pregabalina ($C_{m\acute{a}x}$), así como el área bajo las curvas de concentración plasmática de pregabalina frente al tiempo (AUC) fueron significativamente mayores (> 2 veces) que la producida a partir de la administración colónica de la propia pregabalina.

Finalmente, debe hacerse notar que hay modos alternativos para implementar la presente invención. Por tanto, las presentes realizaciones se deben considerar como ilustrativas y no restrictivas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre ácido (S)-3-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-5-metilhexanoico y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos del mismo.
- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre ácido (S)-3-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-5-metilhexanoico y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido (S)-3-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-5-metilhexanoico.
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para usar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para usar en un método para tratar o prevenir epilepsia, depresión, ansiedad, psicosis, desmayos, hipocinesia, un trastorno craneal, un trastorno neurodegenerativo, pánico, dolor, enfermedad inflamatoria, insomnio, un trastorno gastrointestinal o síndrome de abstinencia de etanol en un paciente.
- 15 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para usar en un método para tratar o prevenir dolor neuropático, dolor muscular o dolor esquelético en un paciente.
8. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de epilepsia, depresión, ansiedad, psicosis, desmayos, hipocinesia, un trastorno craneal, un trastorno neurodegenerativo, pánico, dolor, enfermedad inflamatoria, insomnio, un trastorno gastrointestinal o síndrome de abstinencia de etanol en un paciente.
- 20 9. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de dolor neuropático, dolor muscular o dolor esquelético en un paciente.