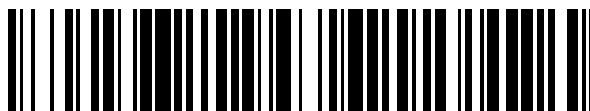


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 686**

51 Int. Cl.:
C07D 207/16 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06806111 .8**
96 Fecha de presentación: **06.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1934176**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.06.2008**

54 Título: **Derivados de alfa-aminocarboxamida cuaternarios como moduladores de canales de sodio con apertura por voltaje**

30 Prioridad:
10.10.2005 GB 0520578
11.11.2005 GB 0523030
27.02.2006 GB 0603897
09.05.2006 GB 0609159
20.09.2006 GB 0618511

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.05.2012

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

72 Inventor/es:
ALVARO, Giuseppe;
AMANTINI, David;
BERGAUER, Markus;
BONETTI, Francesca y
PROFETA, Roberto

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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).

ES 2 381 686 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de α -aminocarboxamida cuaternarios como moduladores de canales de sodio con apertura por voltaje.

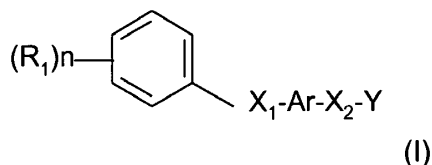
Esta invención se refiere a derivados de α -aminocarboxamida cuaternarios. La invención también se refiere al uso de los derivados para tratar enfermedades y afecciones mediadas por la modulación de los canales de sodio con apertura por voltaje. Además, la invención se refiere a composiciones que contienen los derivados y a procesos para su preparación.

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

La familia de canales de sodio con apertura por voltaje está formada por 10 subtipos, cuatro de los cuales son específicos del cerebro, NaV1.1, 1.2, 1.3 y 1.6. De los otros subtipos, NaV1.4 se encuentra sólo en el músculo esquelético, NaV1.5 es específico del músculo cardíaco, y NaV1.7, 1.8 y 1.9 se encuentran predominantemente en neuronas sensoriales. El sitio de unión hipotético para los bloqueantes de canales de sodio dependientes del uso está altamente conservado entre todos los subtipos. Como resultado, los fármacos como lidocaína, lamotrigina y carbamazepina no distinguen entre los subtipos. Sin embargo, puede lograrse una selectividad como resultado de las diferentes frecuencias en las cuales funcionan los canales normalmente.

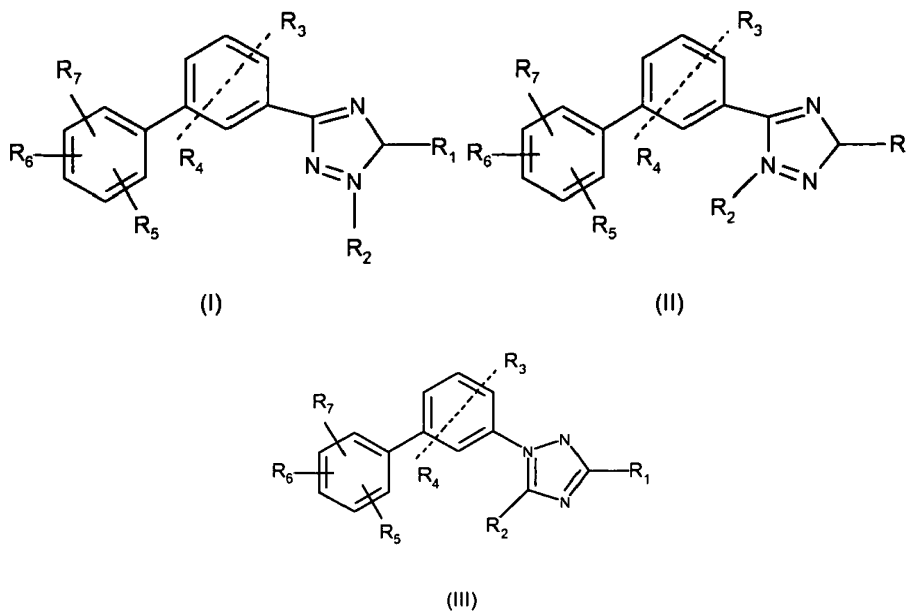
Los fármacos que bloquean los canales de sodio con apertura por voltaje de una manera dependiente del uso también se emplean en el tratamiento del trastorno bipolar, para reducir los síntomas de la manía o depresión, o como estabilizadores del estado emocional para evitar la aparición de episodios de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

La solicitud de patente internacional publicada WO05/000309 (Ionix Pharmaceuticals Limited) describe el uso de compuestos de fórmula (I), en la que R^1 es un sustituyente orgánico, X_1 y X_2 son enlaces directos o restos espaciadores, Ar es arilo o heteroarilo, e Y es un grupo aminoalquilo sustituido o un resto que contiene heteroarilo, heterociclilo o fenilo:



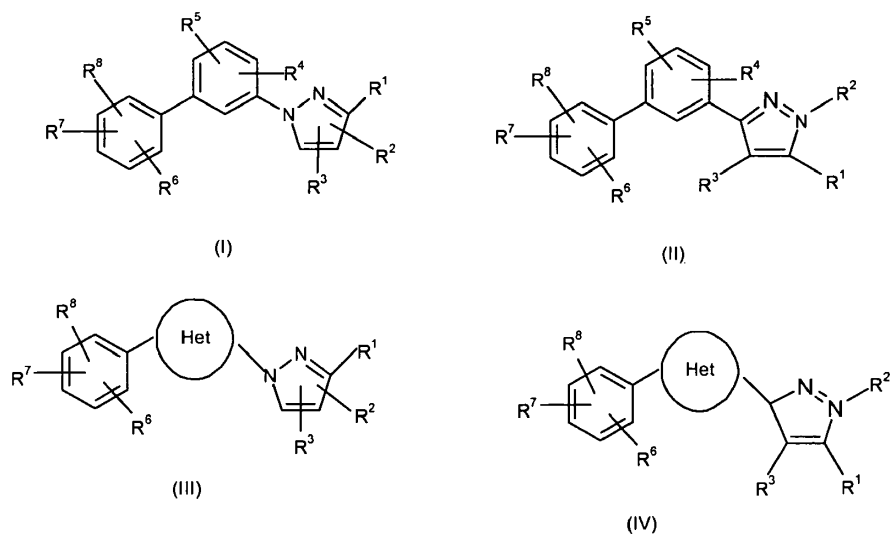
Estos compuestos son inhibidores de los canales de sodio específicos de neuronas sensoriales, y se dice que son útiles en el tratamiento del dolor crónico y agudo, tinnitus, trastornos intestinales, disfunción de la vejiga y enfermedades desmielinizantes.

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

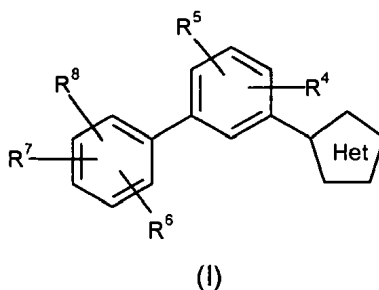


Se dice que estos compuestos son útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con la actividad de canales de sodio, incluyendo, por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, epilepsia, síndrome del intestino irritable, depresión y otros.

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



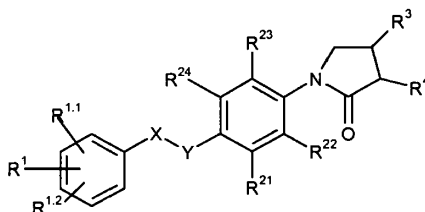
Se dice que los compuestos son útiles en el tratamiento de afecciones que incluyen el dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor inflamatorio y dolor neuropático. La solicitud de patente internacional publicada WO04/094395 (Merck & Co.) describe tiazoles, oxazoles e imidazoles sustituidos con biarilo de fórmula (I) como bloqueantes de canales de sodio:



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

Bin Shao et ál. (2004) Journal of Medicinal Chemistry 47(17), 4277-4285 y US 2003/055088 describen ambos una serie de piridinas sustituidas con arilo como inhibidores de canales de sodio.

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



(I)

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

- 10 El objeto de la presente invención es identificar compuestos alternativos que modulen los canales del sodio con apertura por voltaje.

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

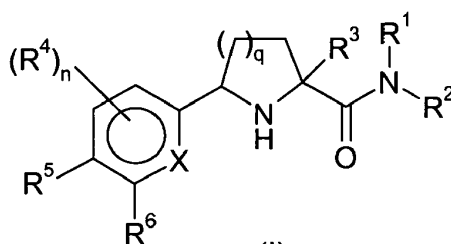
En otra realización, los compuestos serán inhibidores dependientes del uso de canales de sodio de subtipo NaV1.3.

- 15 En otra realización, los compuestos serán inhibidores de canales de sodio dependientes del uso que tienen un perfil de capacidad de desarrollo adecuado tras la administración oral, por ejemplo, en términos de exposición (Cmax) y/o biodisponibilidad.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos que modulan los canales de sodio con apertura por voltaje y que, además, muestran inhibición de la monoamina oxidasa B.

- 20 En otra realización adicional, la presente invención proporciona compuestos que modulan los canales de sodio con apertura por voltaje y que no exhiben inhibición de la monoamina oxidasa B.

De acuerdo con un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables:



(II)

en los que

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

R^3 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi(C_{1-3})-alquilo(C_{1-3}) o haloalcoxi(C_{1-3})-alquilo(C_{1-3});

o R^1 y R^3 , junto a los átomos interconectores, forman un anillo saturado o insaturado de 4 a 6 miembros;

X es carbono o nitrógeno;

- 30 n es 0, 1 o 2, en donde, cuando está presente, cada R^4 se selecciona independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, halo-alquilo(C_{1-3}), hidroxi, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} ;

q es 1 o 2;

cualquiera de R^5 o R^6 es $-O-R^7$ o $-OCH_2R^7$, en donde el otro R^5 o R^6 es hidrógeno o R^4 ; y en donde R^7 es bien un anillo de fenilo o bien un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (que contiene independientemente uno o más átomos de nitrógeno, azufre u oxígeno), en donde bien el anillo de fenilo o bien el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, halo-alquilo(C_{1-3}), hidroxi, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

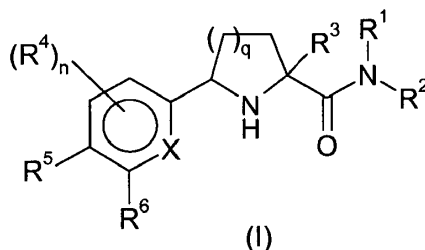
A menos que se indique lo contrario, cualquier grupo alquilo es lineal o ramificado, independientemente de si forma parte de otro grupo, por ejemplo, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi.

Tal como se utiliza en la presente, un grupo haloalquilo significa un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. Un grupo haloalcoxi debe considerarse de manera similar.

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

Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables:



en los que

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

R^3 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-3} , alcoxi(C_{1-3})-alquilo(C_{1-3}), haloalcoxi(C_{1-3})-alquilo(C_{1-3}) o $(CH_2)_tOH$;

o estos R^1 y R^3 , junto a los átomos interconectores, forman un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros, con la condición de que sólo haya un heteroátomo en el anillo, que debe ser nitrógeno;

X es carbono o nitrógeno;

n es 0, 1 o 2, en donde, cuando está presente, cada R^4 se selecciona independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, halo-alquilo(C_{1-3}), hidroxi, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} ;

q es 1 o 2;

t es 1 o 2;

cualquiera de R^5 o R^6 es $-O-R^7$ o $-OCH_2R^7$, en donde el otro R^5 o R^6 es hidrógeno o R^4 ; y en donde R^7 es bien un anillo de fenilo o bien un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (que contiene independientemente uno o más átomos de nitrógeno, azufre u oxígeno), en donde bien el anillo de fenilo o bien el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, halo-alquilo(C_{1-3}), hidroxi, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

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

En una realización, R^3 es alquilo C_{1-6} , alcoxi(C_{1-3})-alquilo(C_{1-3}) o $(CH_2)_qOH$. En realización más, R^3 es alquilo C_{1-3} . En una realización alternativa, R^3 es metilo, metoximetilo o CH_2OH . En otra realización alternativa, R^3 es metilo.

En una realización, R^1 y R^3 , junto a los átomos interconectores, forman un anillo saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros, con la condición de que el anillo no contenga dos heteroátomos contiguos. En una realización alternativa, R^1 y R^3 , junto con los átomos interconectores, forman un anillo de pirrolidinona de 5 miembros. En otra realización

alternativa, R^1 y R^3 , junto con los átomos interconectores, forman un anillo de pirrolidinona de 5 miembros, y R^2 es alquilo C_{1-6} ; o R^2 es alquilo C_{1-3} ; o R^2 es metilo.

En una realización adicional, R^1 y R^3 , junto con los átomos interconectores, forman un anillo de piperidinona de 6 miembros.

- 5 En una realización adicional más, R^1 y R^3 , junto con los átomos interconectores, forman un anillo de azepinona insaturado de 7 miembros.

En una realización, X es carbono.

En una realización, q es 1.

En una realización, t es 1.

- 10 En una realización, n es 0 o 1.

En una realización, n es 1 y R^4 es alcoxi C_{1-3} . En una realización alternativa, n es 1 y R^4 es metoxi.

- 15 En una realización, R^5 es $-O-R^7$ o $-OCH_2R^7$, y R^6 es hidrógeno o R^4 ; y en donde R^7 es bien un anillo de fenilo o bien un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (que contiene independientemente uno o más átomos de nitrógeno, azufre u oxígeno), en donde bien el anillo de fenilo o bien el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, halo-alquilo(C_{1-3}), hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

En otra realización, R^5 es $-O-R^7$ o $-OCH_2R^7$, y R^6 es hidrógeno o R^4 ; y en donde R^7 es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, halo-alquilo(C_{1-3}), hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

- 20 En otra realización más, R^5 es $-O-R^7$ o $-OCH_2R^7$, y R^6 es hidrógeno o R^4 ; y en donde R^7 es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, halo-alquilo(C_{1-3}), hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

- 25 En otra realización adicional más, R^5 es $-O-R^7$ o $-OCH_2R^7$, y R^6 es hidrógeno o R^4 ; y en donde R^7 es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido en la posición orto con un grupo seleccionado independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, ciano, halo-alquilo(C_{1-3}), hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

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

En una realización adicional, R^5 es $-OCH_2$ fenilo sustituido con un átomo de flúor.

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

En otra realización más, R^5 es $-O$ fenilo opcionalmente sustituido con un grupo ciano.

En otra realización, R^5 es fenoxi, fluorofenoxi o cianofenoxi. En una realización adicional, R^5 es 2-cianofenoxi.

- 35 En otra realización, R^5 es benciloxi, fluorobenciloxi o cianobenciloxi. En una realización adicional, R^5 es 2-fluorobenciloxi, 3-fluorobenciloxi o 2-cianobenciloxi.

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

(5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-2-metil-L-prolinamida;

(5R)-5-(4-[(2-cianofenil)metil]oxi)fenil)-2-metil-L-prolinamida;

- 40 (5R)-5-(4-[(2-cianofenil)oxi]fenil)-2-metil-L-prolinamida;

(5S)-2-metil-5-(4-[(fenilmetil)oxi]fenil)-D-prolinamida;

(5S)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-2-metil-D-prolinamida; y

(2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;

o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 45 En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) es:

(5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-metil-L-prolinamida; o

(5S)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-metil-D-prolinamida;

o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

5 En una realización adicional más, el compuesto de fórmula (I) es (5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-metil-L-prolinamida; o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

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

(5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-metil-L-prolinamida;

(5R)-5-(4-[[[(2-cianofenil)metil]oxi]fenil]-2-metil-L-prolinamida;

(5R)-5-(4-[[[(2-cianofenil)oxi]fenil]-2-metil-L-prolinamida;

10 (5S)-2-metil-5-(4-[[[(fenilmetil)oxi]fenil]-D-prolinamida;

(5S)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-metil-D-prolinamida;

(2R,5R)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona; y

(2R,5R)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;

o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

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

(5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-metil-L-prolinamida;

(5R)-5-(4-[[[(2-cianofenil)metil]oxi]fenil]-2-metil-L-prolinamida;

(5R)-5-(4-[[[(2-cianofenil)oxi]fenil]-2-metil-L-prolinamida;

(5S)-2-metil-5-(4-[[[(fenilmetil)oxi]fenil]-D-prolinamida;

20 (5S)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-metil-D-prolinamida;

(2R,5R)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;

2-[[[4-[(2R,5R)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]non-2-il]fenil]oxi]metil]benzonitrilo;

2-[[[4-[(2R,5R)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]non-2-il]fenil]oxi]benzonitrilo;

(2R,5R)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;

25 (2R,5R)-2-(3-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;

(2R,5R)-2-(3-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;

(2R,5R)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1,7-diazaespiro[4.6]undec-9-en-6-ona;

(2R,5S)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1,7-diazaespiro[4.5]decan-6-ona;

(2S,5S)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1,7-diazaespiro[4.5]decan-6-ona;

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

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

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

(5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-(hidroximetil)-L-prolinamida;

(2S,5S)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;

35 (5R,7R)-7-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2,6-diazaespiro[4.5]decan-1-ona; y

(5S,7S)-7-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2,6-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;

o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

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

- (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-2-metil-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-[(2-cianofenil)metil]oxi)fenil)-2-metil-L-prolinamida;
 5 (5R)-5-(4-[(2-cianofenil)oxi]fenil)-2-metil-L-prolinamida;
 (5S)-2-metil-5-(4-[(fenilmetil)oxi]fenil)-D-prolinamida;
 (5S)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-2-metil-D-prolinamida;
 (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;
 2-[(4-[(2R,5R)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]non-2-il]fenil)oxi]metil]benzonitrilo;
 10 2-(4-[(2R,5R)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]non-2-il]fenil)oxi]benzonitrilo;
 (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;
 (2R,5R)-2-(3-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;
 (2R,5R)-2-(3-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;
 (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.6]undec-9-en-6-ona;
 15 (2R,5S)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.5]decan-6-ona;
 (2S,5S)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.5]decan-6-ona;
 (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)-3-(metiloxi)fenil)-2-metil-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)-3-(metiloxi)fenil)-2-[(metiloxi)metil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-2-[(metiloxi)metil]-L-prolinamida;
 20 (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-2-(hidroximetil)-L-prolinamida;
 (2S,5S)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;
 (5R,7R)-7-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-2,6-diazaespiro[4.5]decan-1-ona; y
 (5S,7S)-7-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-2,6-diazaespiro[4.5]decan-1-ona.

En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) es:

- 25 (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-2-metil-L-prolinamida;
 (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;
 (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;
 (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-2-[(metiloxi)metil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-2-(hidroximetil)-L-prolinamida;
 30 o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

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

- (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-2-metil-L-prolinamida;
 (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;
 35 (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;
 (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-2-[(metiloxi)metil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-2-(hidroximetil)-L-prolinamida.

En otra realización adicional, el compuesto de fórmula (I) es:

(2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización adicional más, el compuesto de fórmula (I) es:

- 5 (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

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

hidrocloruro de (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;

(5R)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2-metil-L-prolinamida;

- 10 o uno de sus solvatos.

En otra realización más, el compuesto de fórmula (I) es:

hidrocloruro de (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona; o

tosilato de (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;

o uno de sus solvatos.

- 15 En otra realización más, los compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

(5R)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2-metil-L-prolinamida;

(5R)-5-(4-(((2-cianofenil)metil]oxi}fenil)-2-metil-L-prolinamida;

(5S)-2-metil-5-(4-(((fenilmetil]oxi}fenil)-D-prolinamida;

(5S)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2-metil-D-prolinamida;

- 20 (5R)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2-((metiloxi)metil]-L-prolinamida;

(5R)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2-(hidroximetil)-L-prolinamida;

o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización más, los compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

(5R)-5-(4-(((2-cianofenil)oxi}fenil)-2-metil-L-prolinamida;

- 25 (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;

2-(((4-(((2R,5R)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]non-2-il]fenil]oxi)metil]benzonitrilo;

hidrocloruro de 2-(((4-(((2R,5R)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]non-2-il]fenil]oxi)benzonitrilo;

(2R,5R)-2-(3-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;

(2R,5R)-2-(3-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;

- 30 (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-1,7-diazaespiro[4.6]undec-9-en-6-ona;

(2R,5S)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-1,7-diazaespiro[4.5]decan-6-ona;

(5R)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}-3-(metiloxi)fenil]-2-metil-L-prolinamida;

(5R)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}-3-(metiloxi)fenil]-2-((metiloxi)metil]-L-prolinamida;

(2S,5S)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;

- 35 (5R,7R)-7-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2,6-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;

o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

Para evitar toda duda, a menos que se indique otra cosa, el término "sustituido" significa sustituido con uno o más grupos definidos. En el caso en que puedan seleccionarse grupos entre numerosos grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

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

10 Las sales farmacéutica o veterinariamente aceptables de los compuestos de la invención que contienen un centro básico son, por ejemplo, sales por adición de ácidos no tóxicas formadas con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y fosfórico, con ácidos carboxílicos o con ácidos organosulfónicos. Los ejemplos incluyen las sales de HCl, HBr, HI, sulfato o bisulfato, nitrato, fosfato o bifosfato, acetato, benzoato, succinato, sacarato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, camsilato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato. Para revisiones sobre sales farmacéuticas adecuadas, véanse Berge et ál., J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977; P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; y Bighley et ál., Enciclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, Nueva York, 1996, volumen 13, páginas 453-497,

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

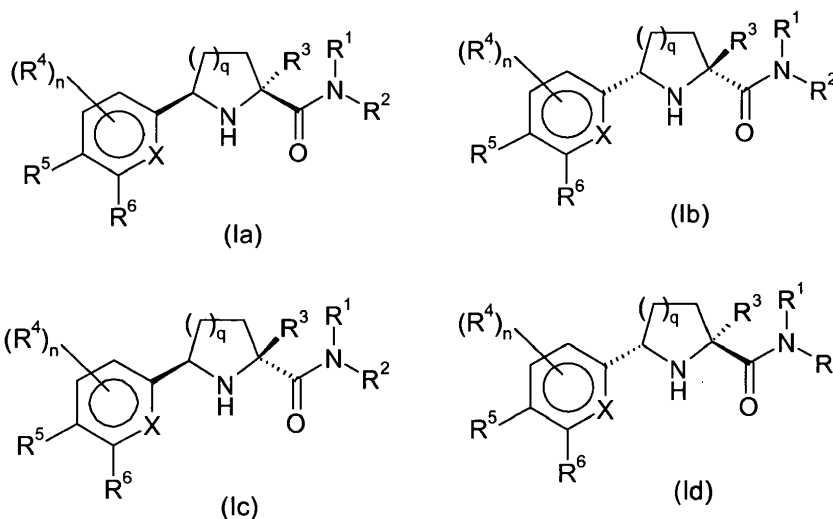
20 En lo sucesivo, los compuestos y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, definidos en cualquier aspecto de la invención (excepto los compuestos intermedios en los procesos químicos) se denominan "los compuestos de la invención".

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

También se incluye dentro del alcance del compuesto y las diversas sales de la invención sus polimorfos.

25 Los compuestos de la invención pueden poseer al menos dos o más centros quirales y, así, pueden existir en una serie de formas estereoisómeras. Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros y sus mezclas.

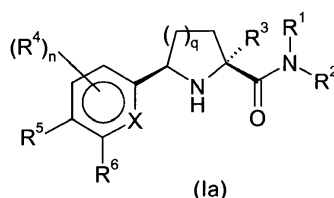
Un experto en la técnica apreciará que pueden concebirse cuatro diastereoisómeros para los compuestos de fórmula (I), es decir, los compuestos de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) y (Id):



30

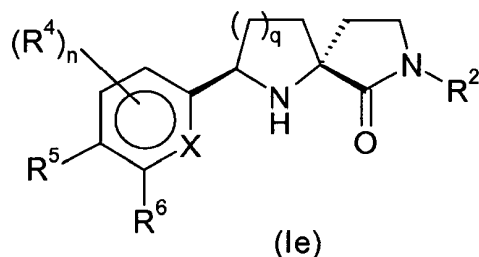
en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, n y q son como se definió anteriormente.

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



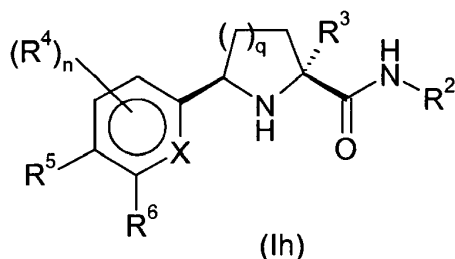
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X , n y q son como se definió anteriormente, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ie)



- 5 en la que R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , X , n y q son como se definió anteriormente, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ih)



- 10 en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X , n y q son como se definió anteriormente, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los diastereoisómeros de los compuestos de la invención, o sus intermedios, pueden obtenerse según métodos muy conocidos en la bibliografía, por ejemplo, mediante HPLC preparativa o mediante purificaciones cromatográficas. Los compuestos racémicos pueden separarse utilizando HPLC preparativa y una columna con una fase estacionaria quiral, o pueden resolverse para producir los enantiómeros individuales utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Además, los compuestos intermedios quirales pueden resolverse y utilizarse para preparar los compuestos quirales de la invención.

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

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

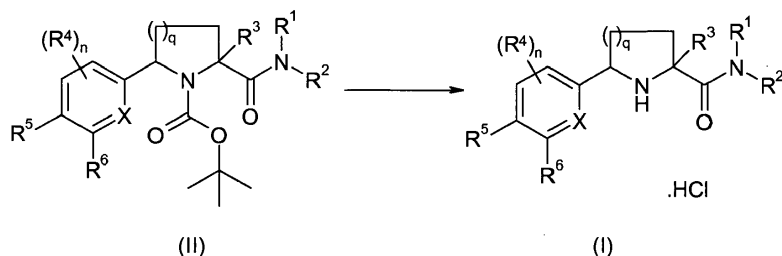
- 30 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una diversidad de maneras. En los siguientes esquemas de reacción y en lo sucesivo, a menos que se indique lo contrario, R^1 a R^7 , n , q y X son como se definió en el primer aspecto. Estos procesos forman otros aspectos de la invención.

A lo largo de la memoria descriptiva, las fórmulas generales se designan por números romanos (I), (II), (III), (IV) etc. Las subseries de estas fórmulas generales se definen como (Ia), (Ib), (Ic), etc... (IVa), (IVb), (IVc) etc.

Las sales hidrocioruro de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según el esquema de reacción 1 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (II) con un exceso (tal como 2,5 equivalentes) de cloruro de acetilo y metanol. Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar (II) en un disolvente aprótico adecuado (tal como EtOAc) a temperatura ambiente.

5

Esquema de Reacción 1

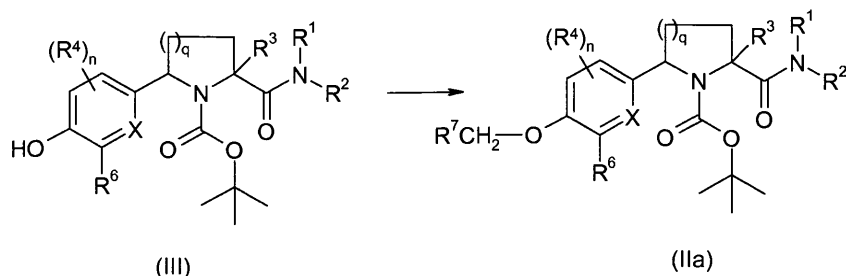


Los compuestos de fórmula (IIa), es decir, los compuestos de fórmula (II) en la que R^5 es $-\text{OCH}_2R^7$, pueden prepararse según el esquema de reacción 2 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (III) con un exceso (por ejemplo, 1,5 eq.) de $R^7\text{CH}_2\text{Y}$ (en el que Y es un grupo saliente adecuado - para obtener ejemplos, véase J. March, Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms, and structure, John Wiley & Sons (1992), 4ª ed., p. 352). Las condiciones de reacción típicas comprenden una reacción en un disolvente adecuado (tal como acetonitrilo o DMF) a una temperatura que varía de la temperatura ambiente al reflujo del disolvente. Se apreciará que los compuestos de fórmula (II) en la que R^5 es $-\text{OCH}_2R^7$ pueden prepararse mediante métodos análogos comenzando a partir del correspondiente compuesto hidroxilado. Los compuestos de fórmula $R^7\text{CH}_2\text{Y}$ están disponibles en el mercado, o pueden sintetizarse mediante metodologías conocidas en la bibliografía.

10

15

Esquema de Reacción 2



Los compuestos de fórmula (IIb), es decir, los compuestos de fórmula (II) en la que R^5 es $-\text{OR}^7$, pueden prepararse según el esquema de reacción 3 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (III) con $R^7\text{-B(OH)}_2$. Las condiciones de reacción típicas comprenden el uso de un catalizador adecuado (tal como acetato de cobre(II)) y una base adecuada (tal como trietilamina o piridina) en un disolvente hidrocarbonado halogenado (tal como DCM) a una temperatura que varía de la temperatura ambiente al reflujo del disolvente. Los compuestos de fórmula $R^7\text{-B(OH)}_2$ bien están disponibles comercialmente o bien pueden sintetizarse mediante metodologías conocidas en la bibliografía.

20

25

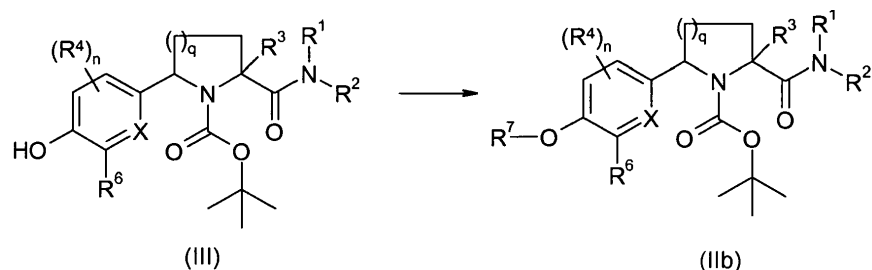
Como alternativa, los compuestos de fórmula (IIb), en la que R^7 contiene uno o más sustituyentes que retiran electrones, pueden obtenerse según el esquema de reacción 3 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (III) con $R^7\text{-F}$ en presencia de una base adecuada (tal como carbonato de potasio) en un disolvente adecuado (tal como DMF) calentando con irradiación de microondas. Los compuestos de fórmula $R^7\text{-F}$ están disponibles en el mercado, o pueden sintetizarse mediante metodologías conocidas en la bibliografía.

30

Se apreciará que los compuestos de fórmula (II) en la que R^5 es $-\text{OR}^7$ pueden prepararse mediante métodos análogos comenzando a partir del correspondiente compuesto hidroxilado.

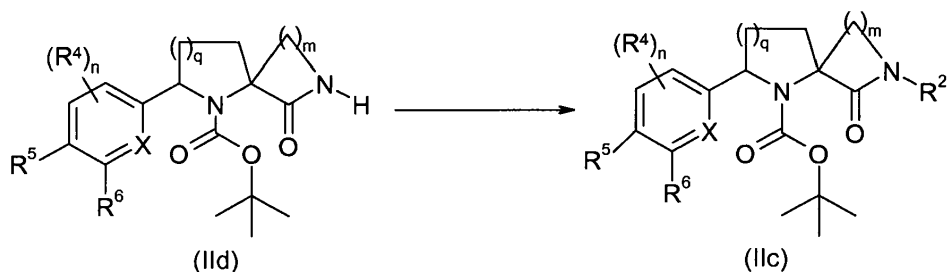
35

Esquema de Reacción 3



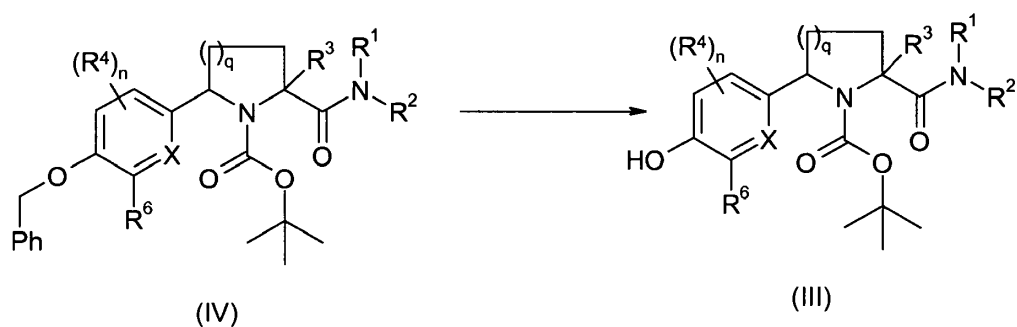
Los compuestos de fórmula (IIc), es decir, los compuestos de fórmula (II) en la que R^3 y R^1 , junto con los átomos interconectores, forman un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros (es decir, m es 2, 3 o 4 y opcionalmente incluye 1 o 2 insaturaciones), y R^2 es diferente de hidrógeno, pueden prepararse según el esquema de reacción 4 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (IIId), es decir, los compuestos de fórmula (II) en la que R^3 y R^1 , junto con los átomos interconectores, forman un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros (es decir, m es 2, 3 o 4 y opcionalmente incluye 1 o 2 insaturaciones), y R^2 es hidrógeno, con una base adecuada (tal como hidruro de sodio), seguido de un tratamiento con un compuesto de fórmula R^2 -Y (en la que R^2 es alquilo inferior, e Y es un grupo saliente adecuado) en un disolvente aprótico (tal como DMF) a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 4



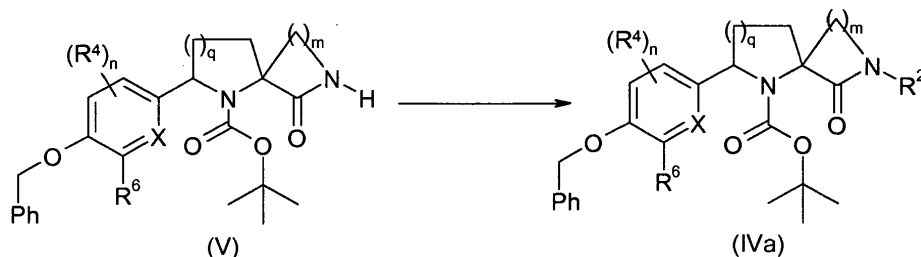
Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse según el esquema de reacción 5, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (IV) con paladio metálico sobre carbono bajo una atmósfera de hidrógeno (tal como 1010,3 kPa) en un disolvente alcohólico adecuado (tal como metanol) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 5



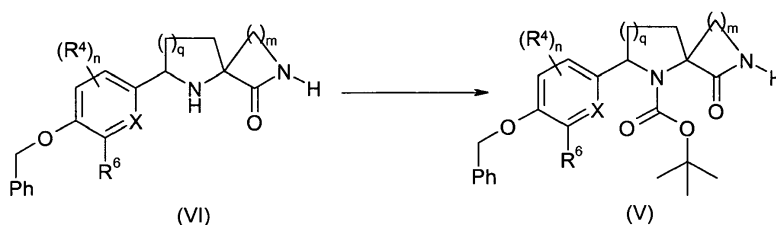
Los compuestos de fórmula (IVa), es decir, los compuestos de fórmula (IV) en la que R^3 y R^1 , junto con los átomos interconectores, forman un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros (es decir, m es 2, 3 o 4 y opcionalmente incluye 1 o 2 insaturaciones), y R^2 es diferente de hidrógeno, pueden prepararse según el esquema de reacción 6 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (V) con una base adecuada (tal como hidruro de sodio), seguido de un tratamiento con un compuesto de fórmula R^2 -Y (en la que R^2 es alquilo inferior, e Y es un grupo saliente adecuado) en un disolvente aprótico (tal como DMF) a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 6



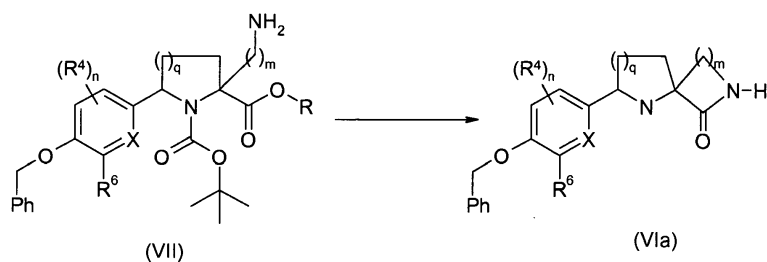
Los compuestos de fórmula (V), en la que R^3 y R^1 , junto con los átomos interconectores, forman un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros (es decir, m es 2, 3 o 4 y opcionalmente incluye 1 o 2 insaturaciones), pueden obtenerse según el esquema de reacción 7 comenzando a partir de los compuestos de fórmula (VI). Las condiciones de reacción típicas comprenden un tratamiento con un reactivo adecuado para transferir un grupo t-butoxicarbonilo a una amina (tal como dicarbonato de di-terc-butilo) en una mezcla de disolventes (tal como THF/ NaHCO_3 acuoso/t-BuOH) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 7



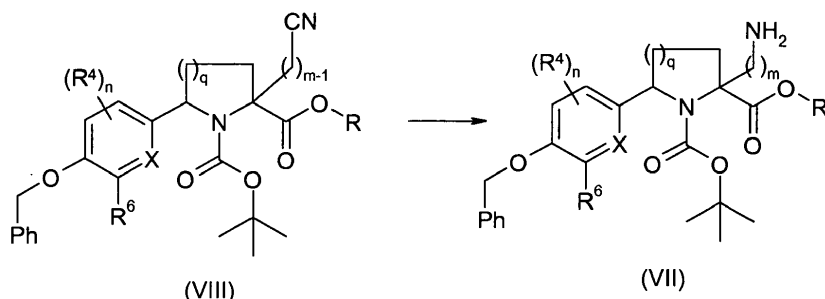
Los compuestos de fórmula (VIa), es decir, los compuestos de fórmula (VI) en la que R^3 y R^1 , junto con los átomos interconectores, forman un anillo saturado de 5 a 7 miembros (es decir, m es 2, 3 o 4) y R^2 es hidrógeno, pueden obtenerse según el esquema de reacción 8, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (VII), en la que R es alquilo C_{1-3} , con ácido trifluoroacético en un disolvente hidrocarbonado halogenado (tal como DCM) a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 8



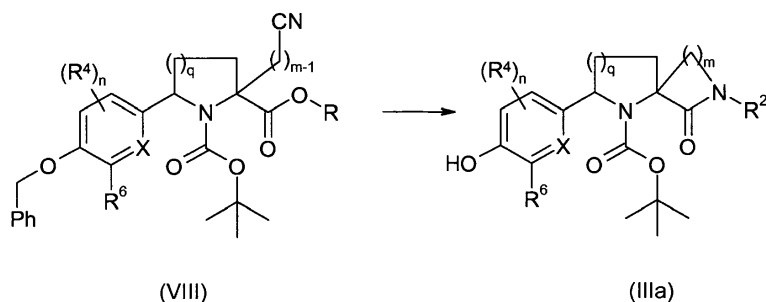
Los compuestos de fórmula (VII) pueden obtenerse según el esquema de reacción 9 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (VIII) con níquel Raney a presión elevada (tal como 709,1 kPa) en un disolvente alcohólico (tal como metanol) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 9



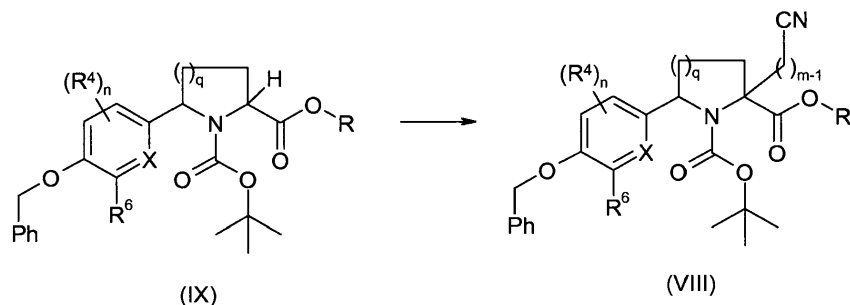
Como alternativa, los compuestos de fórmula (IIIa), es decir, los compuestos de fórmula (III) en la que R^3 y R^1 , junto con los átomos interconectores, forman un anillo saturado de 5 a 7 miembros (es decir, m es 2, 3 o 4), y R^2 es hidrógeno, pueden obtenerse según el esquema de reacción 10, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (VIII) en la que R es alquilo C_{1-3} , con níquel Raney a una presión de hidrógeno elevada (709,1 kPa) en un disolvente alcohólico (tal como metanol) a temperatura ambiente durante 15 horas y después, tras separar el catalizador mediante filtración, calentar la disolución a la temperatura de reflujo del metanol durante 5 horas.

Esquema de Reacción 10



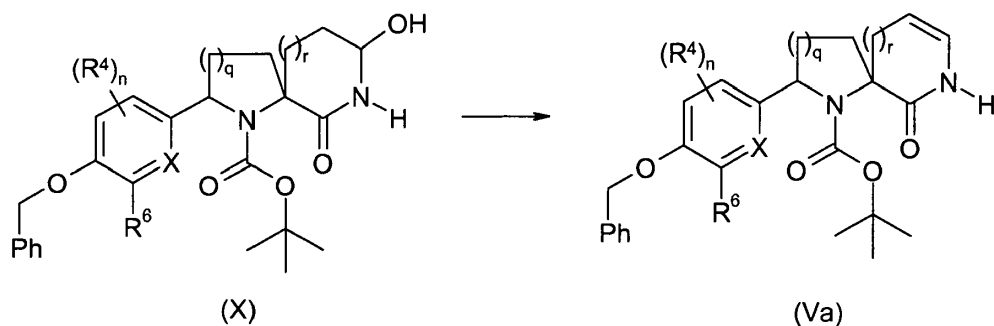
Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse según el esquema de reacción 11, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (IX) con hexametildisilazida de litio, seguido de la adición de un compuesto de fórmula $Y(CH_2)_{m-1}CN$ (en la que Y es un grupo saliente, tal como Br) en un disolvente aprótico (tal como THF) a baja temperatura (tal como $-78^\circ C$).

Esquema de Reacción 11



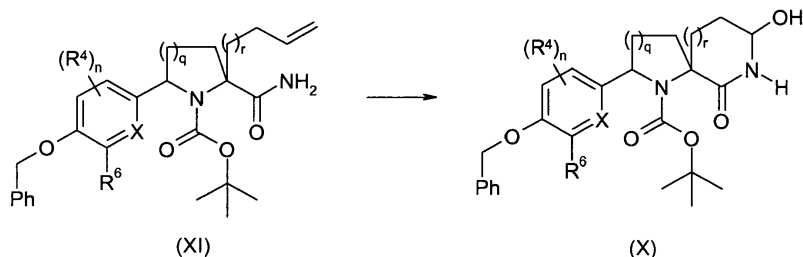
Los compuestos de fórmula (Va), en la que R^3 y R^1 , junto con los átomos interconectores, forman un anillo insaturado de 5 a 7 miembros (es decir, r es 0, 1 o 2), pueden obtenerse según el esquema de reacción 12, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (X) con TFA en un hidrocarburo halogenado (tal como diclorometano) a $40^\circ C$, seguido del tratamiento del material resultante con un reactivo adecuado para transferir un grupo t-butoxicarbonilo a una amina (tal como dicarbonato de di-terc-butilo) en una mezcla de disolventes (THF/ $NaHCO_3$ acuoso/t-BuOH) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 12



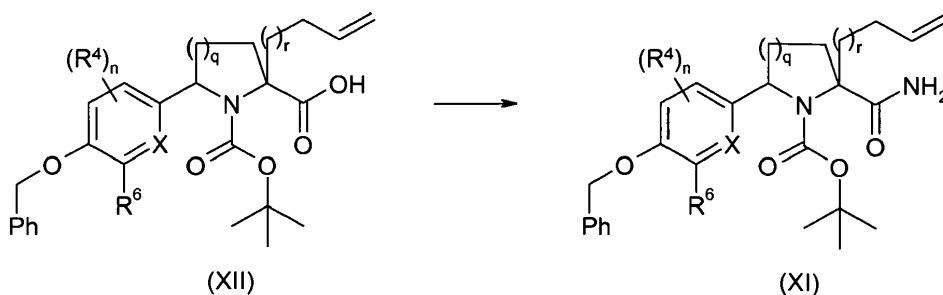
Los compuestos de fórmula (X) pueden obtenerse según el esquema de reacción 13, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XI) con tetraóxido de osmio y peryodato de sodio en una mezcla de disolventes (tal como agua/THF) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 13



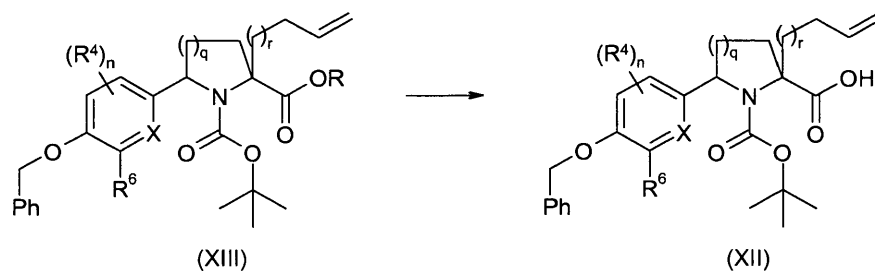
Los compuestos de fórmula (XI) pueden obtenerse según el esquema de reacción 14, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XII) con HMDS. Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar (XII) con TBTU y una base (tal como diisopropiletilamina) en un disolvente adecuado (tal como DMF), seguido de la adición de HMDS a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 14



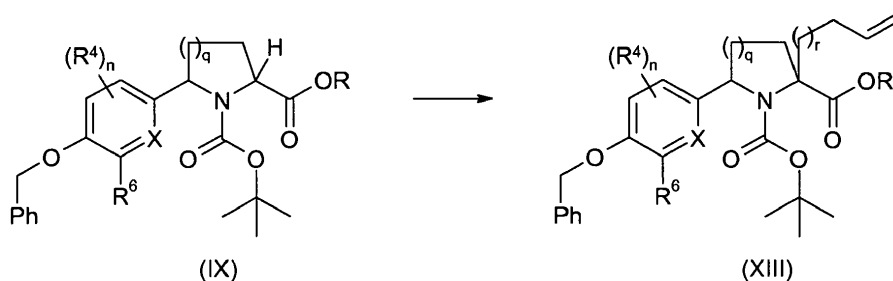
Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse según el esquema de reacción 15, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XIII), en la que R es alquilo C₁₋₃, con una base adecuada (tal como LiOH) en una mezcla de THF/agua (tal como 1:1) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 15



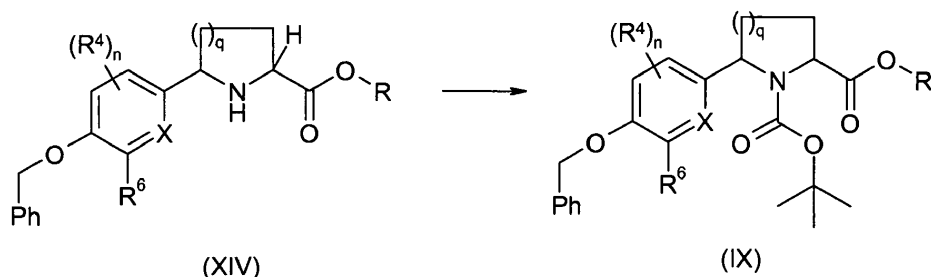
Los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse según el esquema de reacción 16, mediante el tratamiento de los compuestos de fórmula (IX) con hexametildisilazida de litio y CH₂=CHCH₂(CH₂)_rY (en donde Y es un grupo saliente adecuado) en un disolvente aprótico (tal como THF) a baja temperatura (tal como -78°C). Los compuestos de fórmula CH₂=CHCH₂(CH₂)_rY están disponibles en el mercado, o pueden sintetizarse mediante metodologías conocidas en la bibliografía.

Esquema de Reacción 16



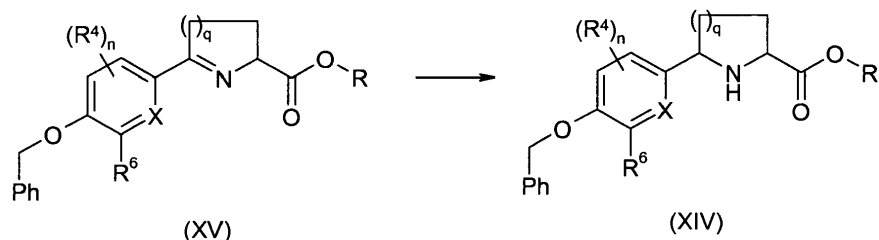
Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse según el esquema de reacción 17. Las condiciones de reacción típicas comprenden la reacción de compuestos de fórmula (XIV) con un reactivo adecuado para transferir un grupo t-butoxicarbonilo a una amina (tal como dicarbonato de di-terc-butilo) en un disolvente aprótico (tal como THF) a temperatura ambiente.

5 Esquema de Reacción 17



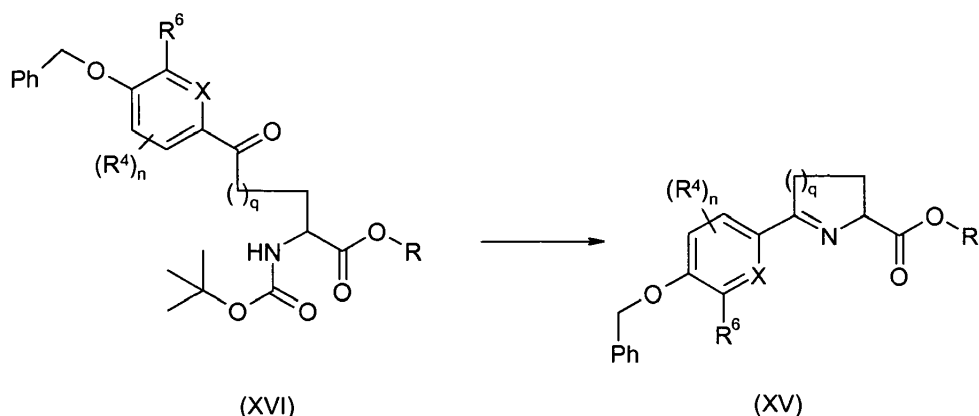
Los compuestos de fórmula (XIV) pueden prepararse según el esquema de reacción 18, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XV) con PtO_2 bajo una atmósfera de hidrógeno a alta presión (tal como 202,6 kPa) en un disolvente alcohólico adecuado (tal como metanol) a temperatura ambiente.

10 Esquema de Reacción 18



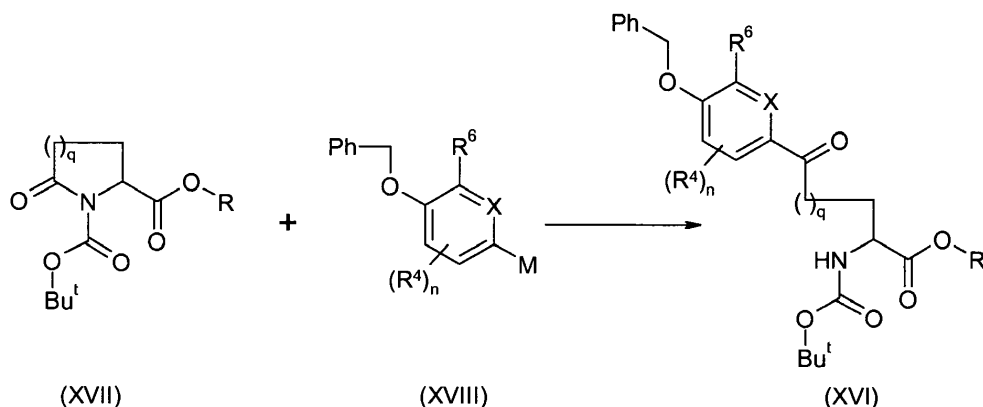
Los compuestos de fórmula (XV) pueden prepararse según el esquema de reacción 19, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XVI) con ácido trifluoroacético en un disolvente hidrocarbonado halogenado (tal como DCM) a baja temperatura (tal como 0°C).

15 Esquema de Reacción 19

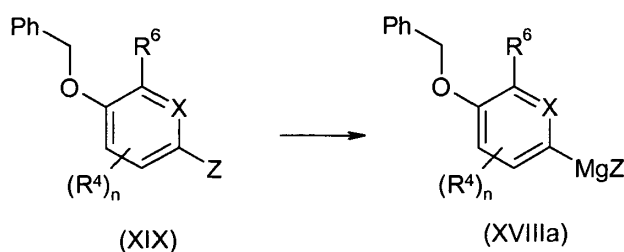


Los compuestos de fórmula (XVI) pueden prepararse según el esquema de reacción 20. Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar los compuestos de fórmula (XVII) con un compuesto metalado adecuado de fórmula (XVIII) en la que M es, por ejemplo, MgZ (en el que Z es Cl, Br o I) o litio en un disolvente adecuado (tal como éter dietílico o THF) a baja temperatura (tal como -78°C).

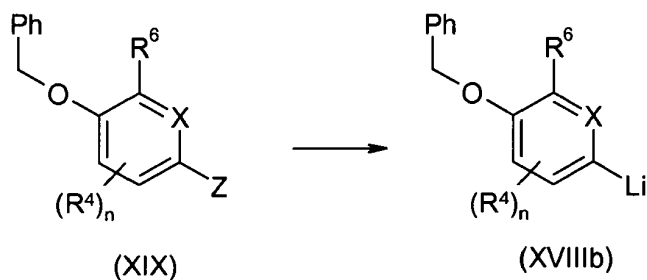
20

Esquema de Reacción 20

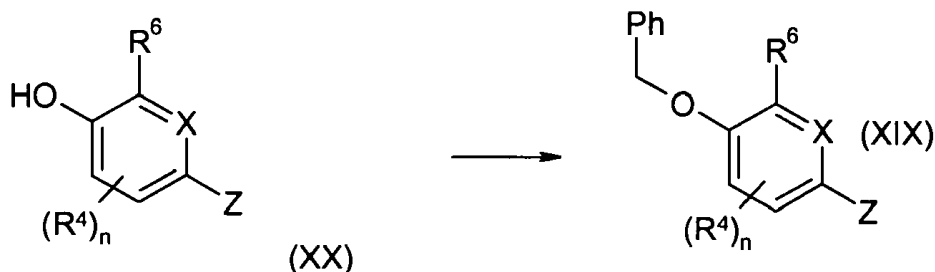
Los compuestos de fórmula (XVIIIa), es decir, los compuestos de fórmula general (XVIII) en la que M es MgZ (en el que Z es Cl, Br o I), pueden generarse según el esquema de reacción 21, mediante metodologías de Grignard conocidas en la bibliografía, haciendo reaccionar el compuesto adecuado de fórmula general (XIX) con magnesio metálico en éter. Condiciones de reacción típicas comprenden la reacción a baja temperatura (que varía de -78°C a 0°C) en un disolvente adecuado (tal como éter o THF).

Esquema de Reacción 21

Los compuestos de fórmula (XVIIIb), es decir, los compuestos de fórmula (XVIII) en la que M es litio, pueden generarse según el esquema de reacción 22, mediante metodologías muy conocidas en la bibliografía, haciendo reaccionar el compuesto adecuado de fórmula general (XIX) con n-butil-litio. Condiciones de reacción típicas comprenden la reacción a baja temperatura (que varía de -78°C a 0°C) en un disolvente adecuado (tal como éter o THF).

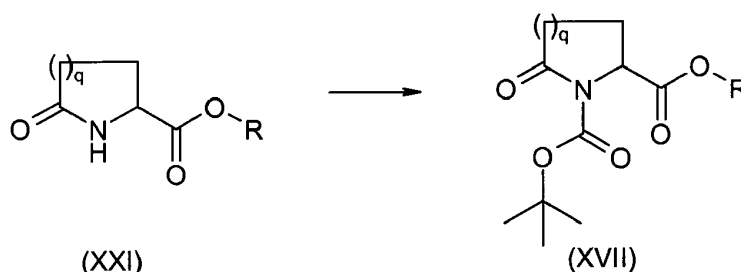
Esquema de Reacción 22

Los compuestos de fórmula general (XIX) están disponibles en el mercado, o pueden sintetizarse siguiendo los procedimientos descritos en el esquema de reacción 23, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XX) con bromuro de bencilo en presencia de una base adecuada (tal como carbonato de potasio) en un disolvente adecuado (tal como acetonitrilo o DMF) a una temperatura que varía de la temperatura ambiente al reflujo.

Esquema de Reacción 23

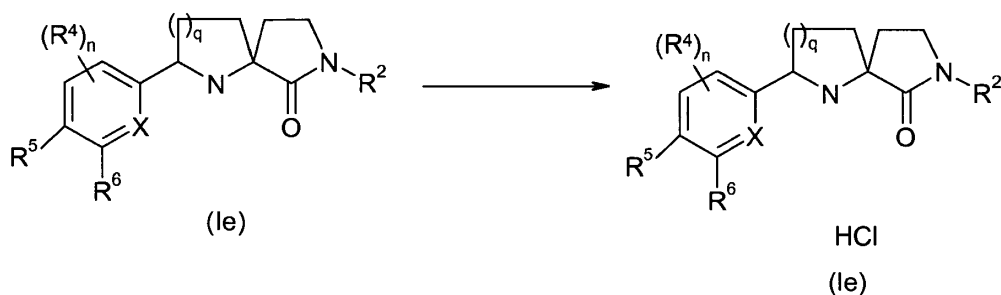
Se apreciará que las reacciones que aparecen en los esquemas 2 a 23 son aplicables a la preparación de compuestos de fórmula (I), en la que R^6 es $-O-R^7$ o $-OCH_2R^7$, según sea apropiado.

- 5 Los compuestos de fórmula (XVII) pueden prepararse según el esquema de reacción 24, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XXI) con un reactivo adecuado para transferir un grupo BOC a una amina (tal como dicarbonato de di-terc-butilo) en presencia de una base (tal como 4-DMAP) en un disolvente aprótico (tal como DCM) a temperatura ambiente.

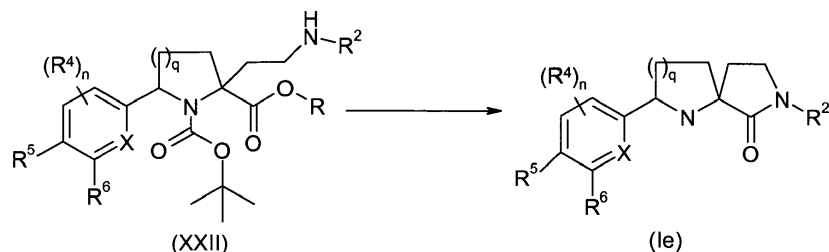
Esquema de Reacción 24

Los compuestos de fórmula general (XXI) están disponibles en el mercado, o pueden obtenerse mediante procedimientos sintéticos conocidos en la bibliografía (S. Huang, J. Nelson, D. Weller, *Synthetic Communications*, 20, 3485-3496 (1989)).

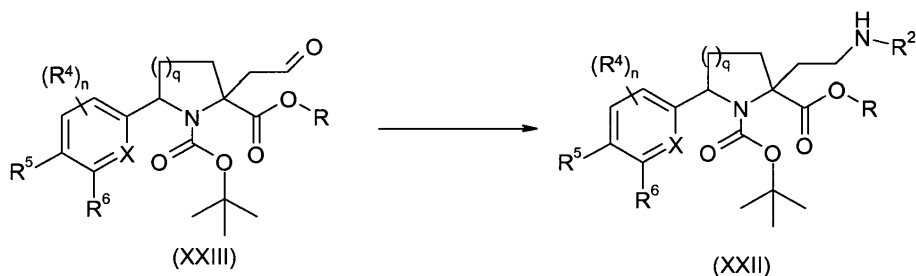
- 15 Como alternativa, las sales clorhídricas de los compuestos de fórmula (Ie), es decir, los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 y R^1 , junto con los átomos interconectores, forman un anillo saturado de 5 miembros, y R^2 es diferente de hidrógeno, pueden prepararse según el esquema de reacción 25, mediante el tratamiento de los compuestos de fórmula (Ie) con un exceso de HCl en un disolvente apropiado (tal como DCM/IPA).

Esquema de Reacción 25

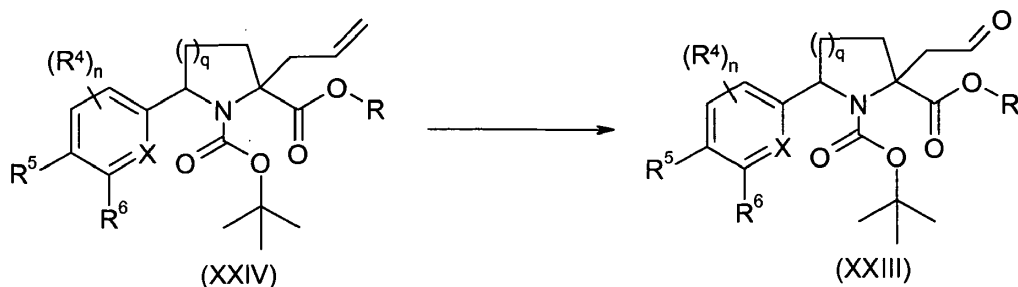
Los compuestos de fórmula (Ie), es decir, los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 y R^1 , junto con los átomos interconectores, forman un anillo saturado de 5 miembros, y R^2 es diferente de hidrógeno, pueden prepararse según el esquema de reacción 26, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XXII) con ácido clorhídrico bajo condiciones apropiadas (tales como en IPA/MeOH a temperatura ambiente), seguido de un tratamiento con una base adecuada (tal como amoníaco acuoso).

Esquema de Reacción 26

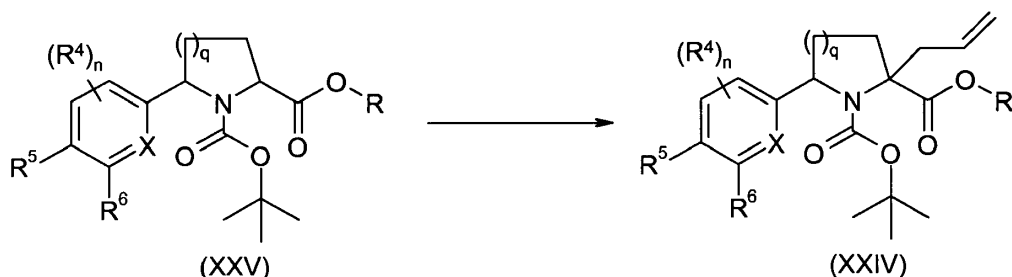
Los compuestos de fórmula (XXII) pueden prepararse según el esquema de reacción 27, mediante aminación reductiva de los compuestos de fórmula (XXIII) con R^2NH_2 en un disolvente apropiado (tal como MeOH) y en presencia de un agente reductor adecuado (tal como $NaBH(OAc)_3$).

Esquema de Reacción 27

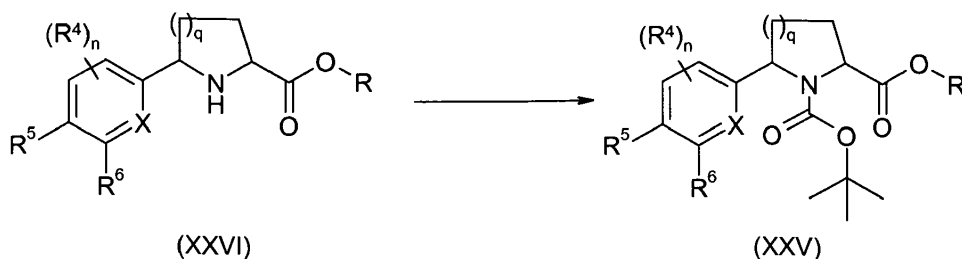
Los compuestos de fórmula (XXIII) pueden prepararse según el esquema de reacción 28 mediante la reacción de compuestos de fórmula (XXIV) con K_2O y N-óxido de N-metilmorfolina a temperatura ambiente en un disolvente apropiado (tal como acetona/agua) y seguido del tratamiento del producto obtenido con $NaIO_4$. Condiciones alternativas para obtener compuestos de fórmula (XXIII) comprenden la reacción de compuestos de fórmula (XXIV) con ozono gaseoso a baja temperatura en un disolvente adecuado (tal como metanol) seguido de la adición de un agente reductor (por ejemplo, sulfuro de dimetilo o zinc).

Esquema de Reacción 28

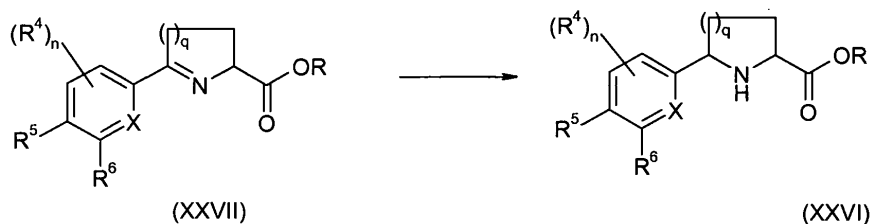
Los compuestos de fórmula (XXIV) pueden prepararse según el esquema de reacción 29, mediante un tratamiento de los compuestos de fórmula (XXV) con un haluro de alilo (tal como bromuro de alilo), seguido por un tratamiento con una base adecuada (tal como una disolución de bis-trimetilsililazida de litio en THF) a baja temperatura (de forma adecuada $-30^\circ C$) en un disolvente apropiado (tal como THF).

Esquema de Reacción 29

Los compuestos de fórmula (XXV) pueden prepararse según el esquema de reacción 30, mediante un tratamiento de los compuestos de fórmula (XXVI) con dicarbonato de di-terc-butilo en un disolvente adecuado (tal como EtOAc) a baja temperatura (tal como 0°C).

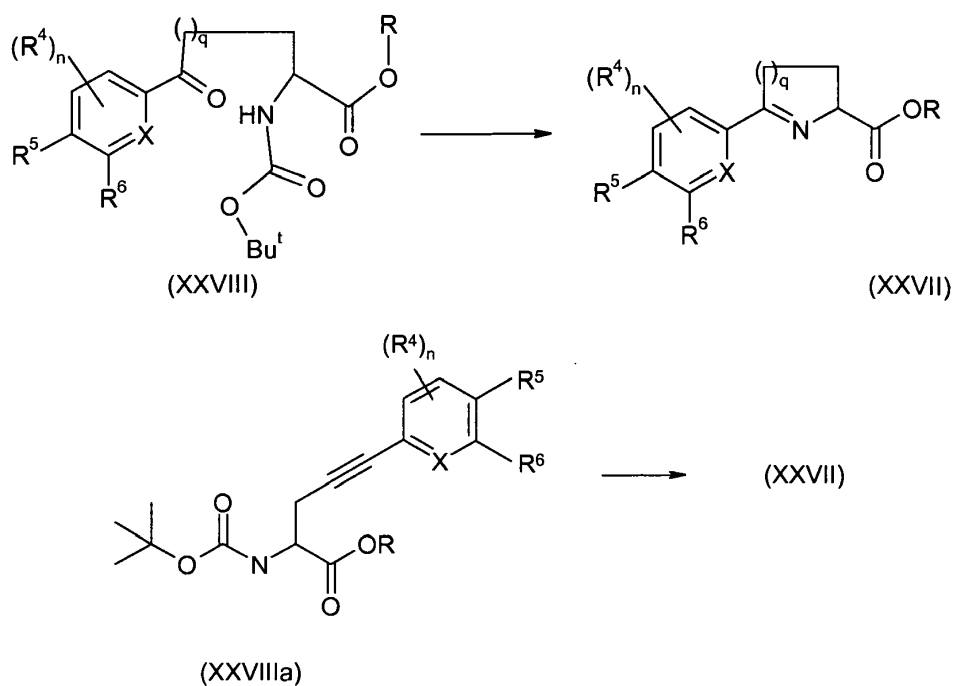
Esquema de Reacción 30

Los compuestos de fórmula (XXVI) pueden prepararse según el esquema de reacción 31, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XXVII) con Pt/C bajo una atmósfera de hidrógeno a presión elevada (tal como 202,6 kPa) en un disolvente adecuado (tal como EtOAc) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 31

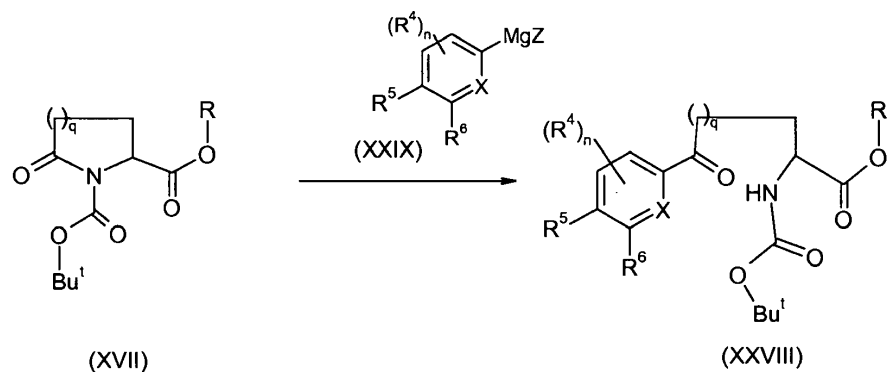
Los compuestos de fórmula (XXVII) pueden prepararse según el esquema de reacción 32, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XXVIII) con ácido trifluoroacético en un disolvente hidrocarbonado halogenado (tal como DCM) a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura ambiente. Como alternativa, los compuestos de fórmula (XXVII) con q = 1 pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XXVIIIa) utilizando un catalizador metálico, tal como triflato de plata(I) en N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo o disolventes que tienen propiedades fisicoquímicas similares a temperaturas que varían de 0°C al reflujo. Los compuestos de fórmula (XXVIIa) se preparan con facilidad mediante procedimientos análogos a los descritos en la bibliografía (van Esseveldt et ál., Journal of Organic Chemistry, 2005, 70, 1791-1795 y las referencias citadas allí).

Esquema de Reacción 32



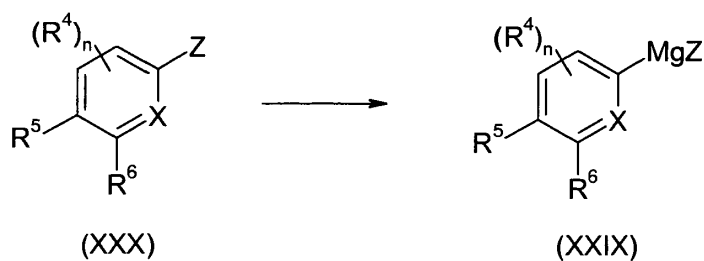
- 5 Los compuestos de fórmula (XXVIII) pueden prepararse según el esquema de reacción 33. Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar los compuestos de fórmula (XVII) con un compuesto metalado adecuado de fórmula (XXIX) en la que Z es Cl, Br o I, en un disolvente aprótico adecuado (tal como éter dietílico o THF) a baja temperatura (tal como -60°C).

Esquema de Reacción 33



- 10 Los compuestos de fórmula general (XXIX) pueden generarse según el esquema de reacción 34, haciendo reaccionar el compuesto apropiado de fórmula general (XXX) con magnesio metálico en THF. Las condiciones de reacción típicas comprenden una reacción a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 65°C en un disolvente adecuado (tal como éter o THF).

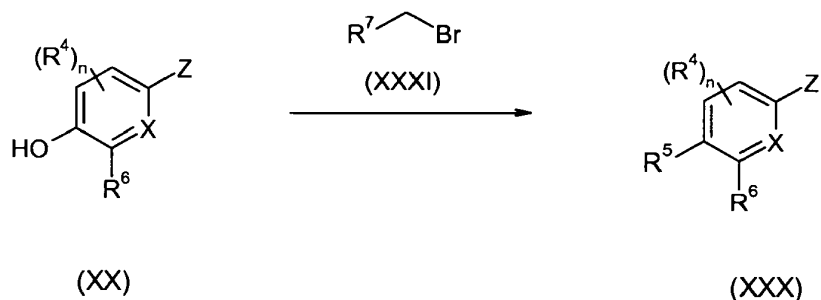
Esquema de Reacción 34



Los compuestos de fórmula general (XXX) están disponibles en el mercado, o pueden sintetizarse siguiendo los procedimientos descritos en el esquema de reacción 35, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XX) como se definió anteriormente, con el bromuro de bencilo (XXXI) apropiado en presencia de una base adecuada (tal como carbonato de potasio) en un disolvente adecuado (tal como acetona) a una temperatura que varía de la temperatura ambiente al reflujo.

5

Esquema de Reacción 35



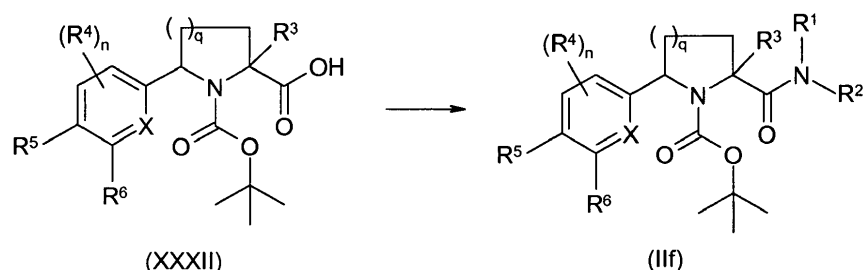
Se apreciará que los compuestos de fórmula (XXX) en la que R^6 es $-CH_2OR^7$ pueden prepararse mediante métodos análogos, comenzando a partir del compuesto hidroxilado que corresponde al compuesto de fórmula (XX).

10 Los compuestos de fórmula general (XX) o (XXXI) están disponibles en el mercado, o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula general (IIf), es decir, un compuesto de fórmula (II) en la que R^3 no es CH_2OH , pueden generarse según el esquema de reacción 36 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XXXII) con NHR^1R^2 o hexametildisilazano para $R^1=R^2=H$ en presencia de una base (tal como diisopropiletilamina) y un reactivo adecuado para activar la función ácido carboxílico (tal como TBTU) en un disolvente aprótico (tal como DMF) a temperaturas que varían de $0^\circ C$ a la temperatura ambiente.

15

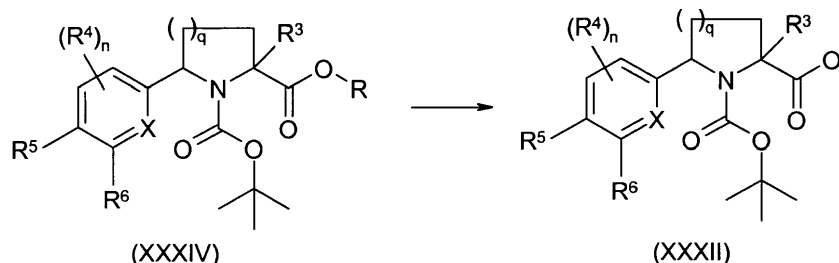
Esquema de Reacción 36



Los compuestos de fórmula general (XXXII), no siendo R^3 CH_2OH , pueden generarse según el esquema de reacción 37, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general (XXXIV), en la que R es alquilo C_1-C_3 , con una base (tal como $LiOH \cdot H_2O$) en un disolvente adecuado (tal como THF) a temperaturas que varían de la temperatura ambiente al reflujo, utilizando, por último, calentamiento con microondas.

20

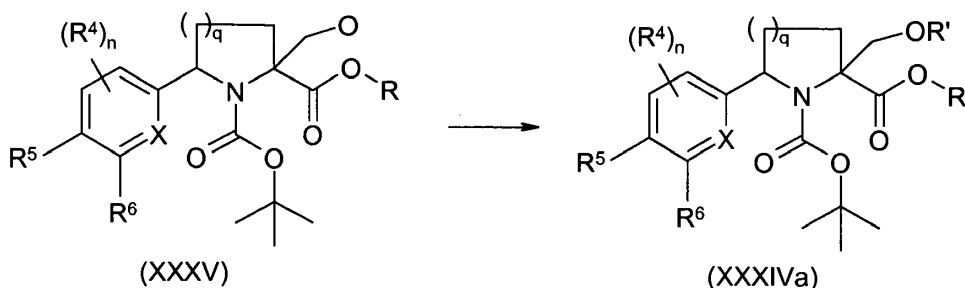
Esquema de Reacción 37



25 Los compuestos de fórmula (XXXIVa), es decir un compuesto de fórmula (II) en la que R^3 es alquilo C_1-C_3 , pueden generarse según el esquema de reacción 38 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XXXV) con una base adecuada (tal como hidruro sódico) seguido del tratamiento con un compuesto de fórmula $R'-Y$ (en la que R' es un alquilo inferior (C_1-C_3) y Y es un grupo saliente adecuado, tal como I) en un

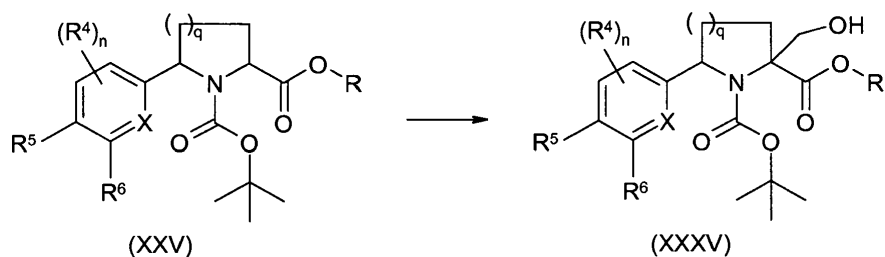
disolvente aprótico (tal como DMF) a una temperatura que varía de 0°C hasta la temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 38



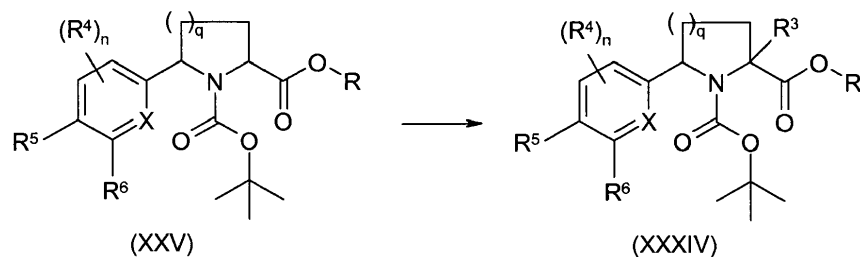
- 5 Los compuestos de fórmula (XXXV) pueden generarse según el esquema de reacción 39, haciendo reaccionar los compuestos (XXV) con una base (tal como LiHMDS) en un disolvente aprótico (tal como THF) a bajas temperaturas (tales como -40°C), seguido de un tratamiento con un agente de acilación adecuado (tal como formiato de etilo). El compuesto resultante, después de aplicar un tratamiento adecuado, puede disolverse inmediatamente en un disolvente alcohólico (tal como metanol, etanol o alcohol isopropílico), seguido de un tratamiento con un agente reductor adecuado (tal como NaBH₄) a temperaturas que varían de 0°C a la temperatura ambiente.
- 10

Esquema de Reacción 39



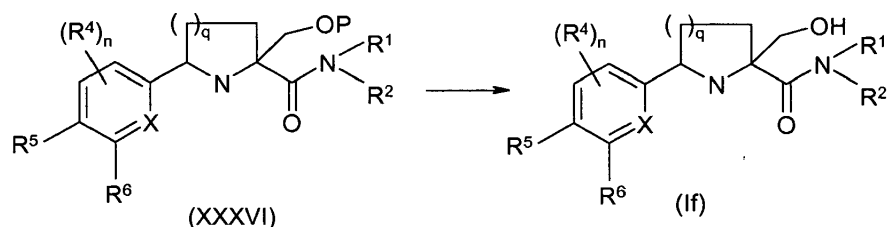
- 15 Los compuestos de fórmula general (XXXIV) pueden generarse según el esquema de reacción 40 mediante un tratamiento de los compuestos de fórmula general (XXV) con una base adecuada (tal como LiHMDS) en un disolvente aprótico (tal como THF), seguido de la adición de un agente alquilante, tal como R³-Y (mientras que R³ no sea (CH₂)_qOH e Y sea un grupo saliente adecuado tal como I) a temperaturas muy bajas, tales como -78°C.

Esquema de Reacción 40



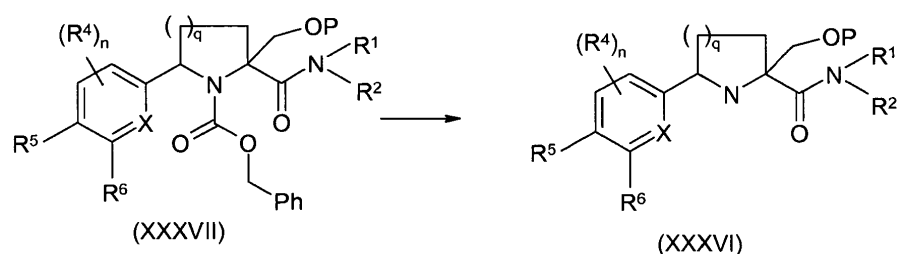
- 20 Los compuestos de fórmula general (If), es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que R³ es -CH₂OH, pueden prepararse según el esquema de reacción 41, mediante un tratamiento de los compuestos de fórmula general (XXXVI), en la que P es un grupo protector de silicona adecuado (tal como terc-butildimetilsililo), con fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente adecuado (tal como THF) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 41



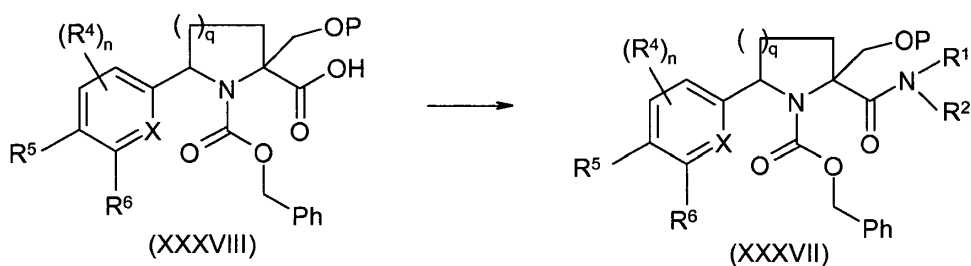
Los compuestos de fórmula general (XXXVI) pueden generarse según el esquema de reacción 42, mediante un tratamiento de los compuestos de fórmula general (XXXVII) disueltos en un disolvente prótico polar (tal como metanol) en presencia de un catalizador (tal como paladio sobre carbono) en una atmósfera de hidrógeno (1010,3 kPa) a temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 42



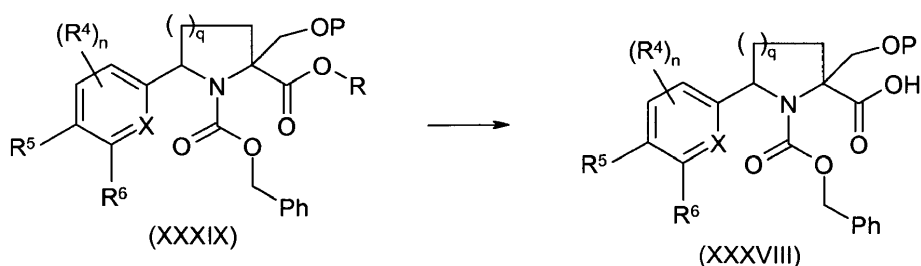
Los compuestos de fórmula general (XXXVII) pueden generarse según el esquema de reacción 43 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XXXVIII) con NHR^1R^2 o hexametildisilazano cuando $R^1=R^2=H$ en presencia de una base (tal como diisopropiltilamina) y un reactivo adecuado para activar la función ácido carboxílico (tal como TBTU) en un disolvente aprótico (tal como DMF) a temperaturas que varían de $0^\circ C$ a la temperatura ambiente.

Esquema de Reacción 43



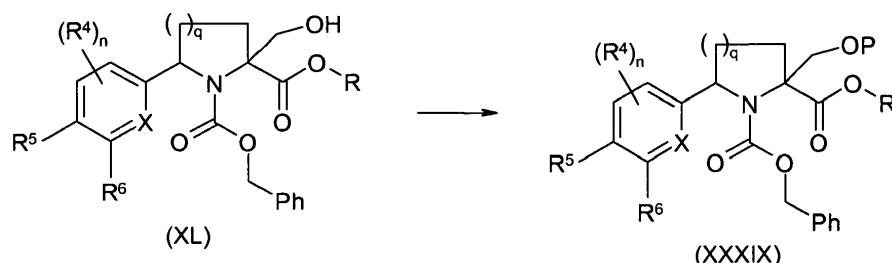
Los compuestos de fórmula general (XXXVIII) pueden generarse según el esquema de reacción 44, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general (XXXIX) con una base (tal como $LiOH \cdot H_2O$) en un disolvente adecuado (tal como THF) a temperaturas que varían de la temperatura ambiente al reflujo y, finalmente, utilizando calentamiento con microondas.

Esquema de Reacción 44



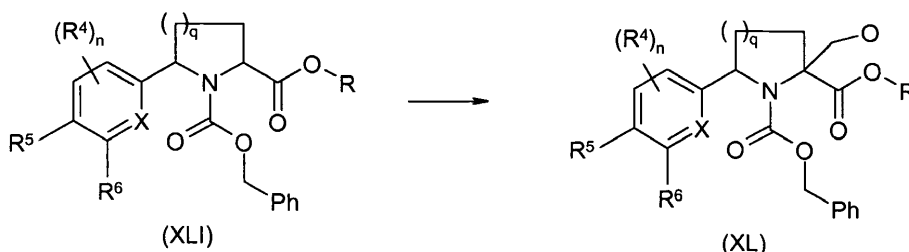
Los compuestos de fórmula general (XXXIX) pueden generarse según el esquema de reacción 45, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general (XL) con un cloruro de sililo adecuado (tal como cloruro de terc-butildimetilsililo) en presencia de una base adecuada (tal como imidazol) en un disolvente aprótico polar (tal como DMF) a temperatura ambiente.

5 Esquema de Reacción 45



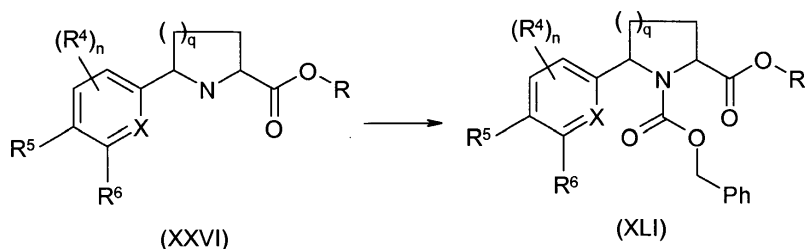
Los compuestos de fórmula (XL) pueden generarse según el esquema de reacción 46, haciendo reaccionar los compuestos (XLI) con una base (tal como LiHMDS) en un disolvente aprótico (tal como THF) a bajas temperaturas (tales como -40°C), seguido de un tratamiento con un agente de acilación adecuado (tal como formiato de etilo). El compuesto resultante, después de aplicar un tratamiento adecuado, puede disolverse inmediatamente en un disolvente alcohólico (tal como metanol, etanol o alcohol isopropílico), seguido de un tratamiento con un agente reductor adecuado (tal como NaBH₄) a temperaturas que varían de 0°C a la temperatura ambiente.

10 Esquema de Reacción 46

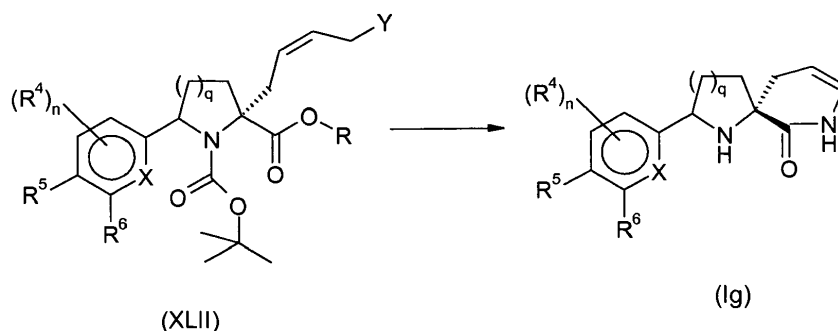


Los compuestos de fórmula general (XLI) pueden generarse según el esquema de reacción 47, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general (XXVI) con cloroformiato de bencilo en un disolvente clorado (tal como diclorometano) en presencia de una base adecuada (tal como diisopropiletilamina) de 0°C a la temperatura ambiente.

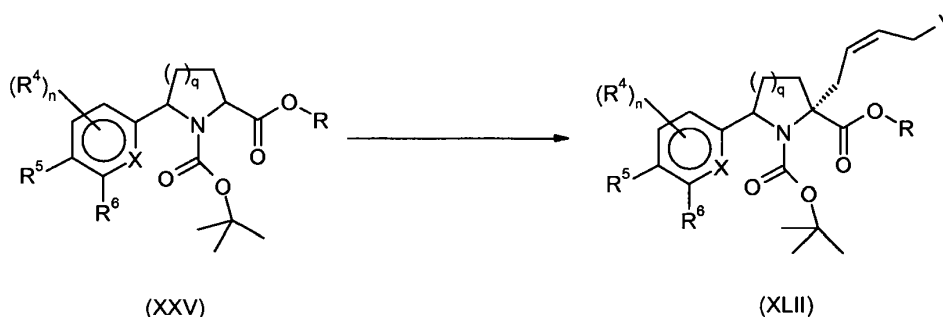
15 Esquema de Reacción 47



Los compuestos de fórmula general (Ig), es decir, un compuesto de fórmula (I), en la que R⁵ es -CH₂O R⁷ y R¹ y R³, junto con los átomos interconectores a los cuales están unidos, forman un anillo insaturado de 7 miembros, pueden generarse según el esquema de reacción 48, disolviendo los compuestos de fórmula general (XLII) en una disolución de amoníaco (por ejemplo, amoníaco 7 M) en un disolvente adecuado. La mezcla resultante, después de un tratamiento adecuado, puede enfriarse hasta una temperatura baja, por ejemplo 0°C, y puede añadirse un ácido adecuado (tal como ácido trifluoroacético) en un disolvente adecuado (por ejemplo DCM) para retirar el grupo protector. Después de un tratamiento adecuado de la mezcla de reacción, puede lograrse la ciclación mediante una reacción en un disolvente adecuado (tal como metanol) en presencia de una base adecuada (tal como NaOMe) a temperatura de reflujo.

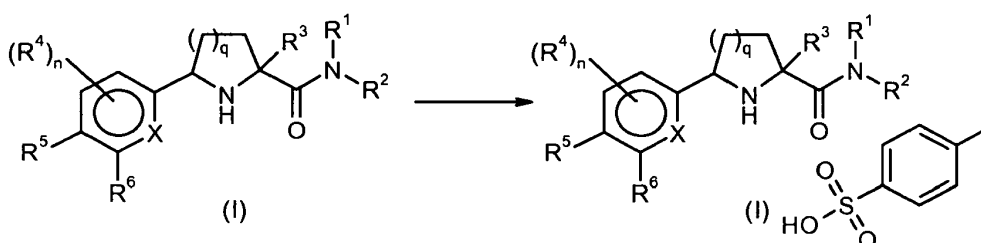
Esquema de Reacción 48

Los compuestos de fórmula general (XLII) pueden prepararse según el esquema de reacción 49, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXV) con el compuesto $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{Y}$, en el que Y es un grupo saliente adecuado. Las condiciones de reacción típicas implican disolver el compuesto $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{Y}$ en un disolvente adecuado, tal como THF, en presencia de una base fuerte, tal como LiHMDS, en un disolvente aprótico (por ejemplo, THF) a baja temperatura, por ejemplo -30°C .

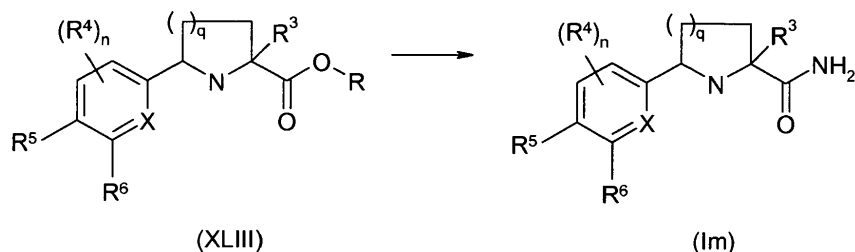
Esquema de Reacción 49

Los compuestos de fórmula general (XXV) pueden prepararse según la reacción indicada en el esquema de reacción 30.

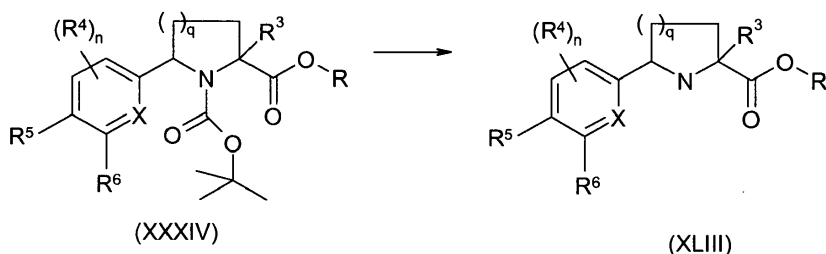
Las sales de 4-metilbencenosulfonato de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según el esquema de reacción 50, mediante un tratamiento de los compuestos de fórmula (I) con monohidrato de ácido p-toluenosulfónico en un disolvente apropiado (tal como acetona).

Esquema de Reacción 50

Como alternativa, los compuestos de fórmula general (Im), es decir, los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 y R^2 son hidrógeno, pueden prepararse según el esquema de reacción 51, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XLIII) con una disolución de amoníaco en un disolvente apropiado. Las condiciones de reacción típicas comprenden una reacción con amoníaco en metanol a una concentración adecuada (por ejemplo, una disolución 7 N o 11,2 M) y a la temperatura apropiada (por ejemplo, la temperatura ambiente).

Esquema de Reacción 51

Los compuestos de fórmula general (XLIII), en la que R es alquilo C₁₋₃, pueden prepararse según el esquema de reacción 52, mediante un tratamiento de los compuestos de fórmula (XXXIV) bajo condiciones apropiadas para eliminar el grupo protector t-butoxicarbonilo. Las condiciones de reacción típicas son conocidas por los expertos en la técnica, y pueden comprender la reacción del compuesto en un disolvente adecuado (tal como DCM o IPA/MeOH) en presencia de un ácido apropiado (tal como TFA o HCl).

Esquema de Reacción 52

- 10 Los compuestos de fórmula general (XXXIV) pueden prepararse según la reacción indicada en el esquema de reacción 38 o 40.

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

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

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

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

- 25 i) Depresión y trastornos del estado emocional, que incluyen episodio depresivo principal, episodio maníaco, episodio mixto y episodio hipomaniaco; trastornos depresivos, que incluyen trastorno depresivo principal, trastorno distímico (300.4), trastorno depresivo no especificado de otra manera (311); trastornos bipolares, que incluyen trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (episodios depresivos recurrentes principales con episodios hipomaniacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) y trastorno bipolar no especificado de otra manera (296.80); otros trastornos del estado emocional incluyendo los trastornos del estado emocional debidos a una afección generalizada (293.83) que comprende los subtipos con manifestaciones depresivas, con episodios de tipo depresivo principal, con manifestaciones maníacas y con manifestaciones mixtas), trastorno del estado emocional inducido por fármacos (incluyendo los subtipos con manifestaciones depresivas, con manifestaciones maníacas y con manifestaciones mixtas) y trastorno del estado emocional no especificado de otra manera (296.90):

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

tipo somático, de tipo mixto y de tipo no especificado de otra manera; trastorno psicótico breve (298.8); trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a una dolencia médica generalizada que incluye los subtipos con delirios y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por sustancias, que incluye los subtipos con delirios (293.81) y con alucinaciones (293.82); y trastorno psicótico no especificado de otra manera (298.9).

- 5 iii) Trastornos de ansiedad, que incluyen el ataque de pánico; trastorno de pánico, que incluye trastorno de pánico sin agorafobia (300.01) y trastorno de pánico con agorafobia (300.21); agorafobia; agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico (300.22), fobia específica (300.29, antes fobia simple) incluyendo los subtipos de tipo animal, de tipo medio natural, de tipo lesión por inyección en la sangre, de tipo exógeno y de otros tipos), fobia social (trastorno de ansiedad social, 300.23), trastorno obsesivo-compulsivo (300.3), trastorno de estrés postraumático (309.81),
10 trastorno de estrés agudo (308.3), trastorno de ansiedad generalizado (300.02), trastorno de ansiedad debido a una enfermedad general (293.84), trastorno de ansiedad inducido por fármacos, trastorno de ansiedad por la separación (309.21), trastornos de adaptación con ansiedad (309.24) y trastorno de ansiedad no especificado de otra manera (300.00);
- 15 iv) Trastornos relacionados con sustancias, que incluyen trastornos de uso de sustancias, tales como dependencia de sustancias, deseo de sustancias y abuso de sustancias; trastornos inducidos por sustancias, tales como intoxicación por sustancias, abstinencia de sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia persistente inducida por sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del estado emocional inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno con percepción alucinógena persistente (escenas retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol tales como la dependencia al alcohol (303.90), abuso del alcohol (305.00), intoxicación por alcohol (303.00), abstinencia de alcohol (291.81),
20 delirio por intoxicación de alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, trastorno del estado emocional inducido por alcohol, trastorno de ansiedad inducido por alcohol, disfunción sexual inducida por alcohol, trastorno del sueño inducido por alcohol y trastorno no especificado de otra manera relacionado con el alcohol (291.9); trastornos relacionados con las anfetaminas (o sustancias similares a anfetaminas) tales como la dependencia de anfetaminas (304.40), adicción a las anfetaminas (305.70), intoxicación por anfetaminas (292.89), abstinencia de anfetaminas (292.0), delirio por intoxicación de anfetaminas, trastorno psicótico inducido por anfetaminas, trastorno del estado emocional inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, disfunción sexual inducida por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas y trastorno no especificado relacionado con las anfetaminas (292.9); trastornos relacionados con la cafeína tales como la intoxicación por cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño inducido por cafeína y trastorno no especificado relacionado con la cafeína (292.9); trastornos relacionados con la marihuana, tales como la dependencia de la marihuana (304.30), abuso de marihuana (305.20), intoxicación con marihuana (292.89), delirio por intoxicación con marihuana, trastorno psicótico inducido por marihuana, trastorno de ansiedad inducido por marihuana y trastorno relacionado con la marihuana no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la cocaína, tales como la dependencia de la cocaína (304.20), abuso de cocaína (305.60), intoxicación por cocaína (292.89), abstinencia de cocaína (292.0), delirio por intoxicación con cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína, trastorno del estado emocional inducido por cocaína, trastorno de ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, trastorno del sueño inducido por cocaína y trastorno relacionado con la cocaína no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con alucinógenos, tales como la dependencia de alucinógenos (304.50), adicción a los alucinógenos (305.30), intoxicación con alucinógenos (292.89), trastorno alucinógeno con percepción persistente (escenas retrospectivas) (292.89), delirio por intoxicación con alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos, trastorno del estado emocional inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por consumo de alucinógenos y trastorno relacionado con alucinógenos no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con inhaladores tales como la dependencia de inhaladores (304.60), abuso de inhaladores (305.90), intoxicación con inhaladores (292.89), delirio por intoxicación con inhaladores, demencia persistente inducida por inhaladores, trastorno psicótico inducido por inhaladores, trastorno del estado emocional inducido por inhaladores, trastorno de ansiedad inducido por inhaladores y trastorno relacionado con inhaladores no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la nicotina tales como la dependencia de la nicotina (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) y trastorno relacionado con la nicotina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con opioides, tales como la dependencia de opioides (304.00), abuso de opioides (305.50), intoxicación con opioides (292.89), abstinencia de opioides (292.0), delirio de intoxicación con opioides, trastorno psicótico inducido por opioides, trastorno del estado emocional inducido por opioides, disfunción sexual inducida por opioides, trastorno del sueño inducido por opioides y trastorno relacionado con opioides no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la fenciclidina (o similares a fenciclidina) tales como dependencia de fenciclidina (304.60), abuso de fenciclidina (305.90), intoxicación con fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación con fenciclidina, trastorno psicótico inducido por fenciclidina, trastorno del estado emocional inducido por fenciclidina, trastorno de ansiedad inducido por fenciclidina y trastorno relacionado con fenciclidina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, tales como la dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (304.10), abuso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0), delirio por intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente por sedantes,

- hipnóticos o ansiolíticos, trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del estado emocional inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos y trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos no especificado de otra manera (292.9); trastorno relacionado con varias sustancias tal como la dependencia de varias sustancias (304.80); y trastornos relacionados con otras sustancias (o sustancias desconocidas), tales como los esteroides anabólicos, sustancias inhalantes de nitrato y óxido nítrico.
- 5 v) Potenciación de la cognición, que incluye el tratamiento del deterioro de la cognición en otras enfermedades, tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psiquiátricos y trastornos psicóticos asociados con un deterioro de la cognición, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer.
- 10 vi) Trastornos del sueño, que incluyen trastornos del sueño primario, tales como disomnias, como insomnio primario (307.42), hipersomnia primaria (307.44), narcolepsia (347), trastornos del sueño relacionados con la respiración (780.59), trastornos del sueño del ritmo circadiano (307.45) y disomnia no especificada de otra manera (307.47);
- 15 trastornos primarios del sueño, tales como parasomnias como el trastorno de las pesadillas (307.47), trastorno de terrores nocturnos (307.46), trastorno del sonambulismo (307.46) y parasomnias no especificados de otra manera (307.47); trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental, tales como el insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) y la hipersomnia relacionada con otro trastorno mental (307.44); trastorno del sueño debido a una afección médica generalizada, en particular las alteraciones del sueño asociadas con enfermedades
- 20 tales como trastornos neurológicos, dolor neuropático, síndrome de piernas inquietas, enfermedades cardíacas y pulmonares; y trastorno del sueño inducido por sustancias, que incluye los subtipos de tipo insomnio, de tipo hipersomnia, de tipo parasomnia y de tipo mixto; apnea del sueño y síndrome del desfase horario.
- vi) Trastornos del apetito, tales como anorexia nerviosa (307.1), que incluye los subtipos de tipo restrictivo y de tipo atracones/con vómito; bulimia nerviosa (307.51), que incluye los subtipos de tipo con vómito y de tipo sin vómito;
- 25 obesidad; trastorno de la alimentación compulsiva; trastorno por atracón; y trastorno de la alimentación no especificado de otra manera (307.50).
- vii) Trastornos dentro del espectro del autismo incluyendo trastorno autístico (299.00), trastorno de Asperger (299.80), trastorno de Rett (299.80), trastorno desintegrativo infantil (299.10) y trastorno pervasivo no especificado de otra manera (299.80, incluyendo autismo atípico).
- 30 viii) Trastorno de déficit de la atención/hiperactividad, que incluye los subtipos de déficit de la atención/hiperactividad de tipo combinado (314.01), trastorno de déficit de la atención/hiperactividad de tipo predominantemente de falta de atención (314.00), trastorno de déficit de la atención/hiperactividad de tipo hiperactivo-impulsivo (314.01) y trastorno de déficit de la atención/hiperactividad no especificado de otra manera (314.9); trastorno hiperkinético; trastornos de comportamiento disruptivo tales como un trastorno de conducta incluyendo los subtipos tipo de comienzo infantil
- 35 (321.81), tipo de comienzo adolescente (312.82) y de comienzo no especificado (312.89), trastorno de oposición desafiante (313.81) y trastorno de comportamiento disruptivo no especificado de otra manera; y trastornos de tics, tales como el trastorno de Tourette (307.23).
- ix) Trastornos de la personalidad, que incluyen los subtipos de trastorno de la personalidad paranoide (301.0), trastorno de la personalidad esquizoide (301.20), trastorno de la personalidad esquizotípico (301.22), trastorno de la personalidad antisocial (301.7), trastorno de la personalidad borderline (301.83), trastorno de la personalidad histriónico (301.50), trastorno de la personalidad narcisista (301.81), trastorno de la personalidad de evitación (301.82), trastorno de la personalidad dependiente (301.6), trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo (301.4) y trastorno de la personalidad no especificado de otra manera (301.9): y
- 40 x) Disfunciones sexuales, que incluyen trastornos del deseo sexual, tales como trastorno del deseo sexual hipoactivo (302.71), y trastorno de aversión sexual (302.79); trastorno de la excitación sexual, tales como el trastorno de la excitación sexual femenina (302.72) y trastorno eréctil masculino (302.72); trastornos del orgasmo, tales como el trastorno del orgasmo femenino (302.73), trastorno del orgasmo masculino (302.74) y eyaculación precoz (302.75); trastorno sexual por dolor, tal como la dispareunia (302.76) y el vaginismo (306.51); disfunción sexual no especificada de otra manera (302.70); parafilias, tales como el exhibicionismo (302.4), fetichismo (302.81), frotadorismo (302.89), pedofilia (302.2), masoquismo sexual (302.83), sadismo sexual (302.84), fetichismo travéstico (302.3), voyeurismo (302.82) y parafilias no especificadas de otra manera (302.9); trastornos de identidad sexual, tales como el trastorno de identidad sexual en los niños (302.6) y el trastorno de identidad sexual en los adolescentes o en los adultos (302.85); y trastorno sexual no especificado de otra manera (302.9).
- 50 xi) Trastorno de control de impulsos, incluyendo: trastorno explosivo intermitente (312.34), cleptomanía (312.32), ludopatía (312.31), piromanía (312.33), tricotilomanía (312.39), trastornos de control de impulsos no especificados de otra manera (312.3), atracones, compras compulsivas, comportamiento sexual compulsivo y acumulación de objetos compulsiva.
- 55

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

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

- 5 En una realización adicional, las enfermedades o afecciones que pueden mediar mediante la modulación de los canales de sodio con apertura por voltaje son trastornos bipolares (que incluye el trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (es decir, episodios depresivos principales recurrentes con episodios hipomaniacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) y trastorno bipolar no especificado de otra manera (296.80)).

- 10 En una realización adicional más, las enfermedades o afecciones que pueden mediar mediante la modulación de los canales de sodio con apertura por voltaje son trastornos relacionados con la nicotina, tales como dependencia de la nicotina (305.1), abstinencia de la nicotina (292.0) o trastorno relacionado con la nicotina no especificado de otra manera (292.9).

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

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

- 35 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la mejoría de trastornos inflamatorios, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos de la piel (por ejemplo, quemaduras solares, quemaduras, eccema, dermatitis, psoriasis); enfermedades oftálmicas; trastornos pulmonares (p. ej. asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, rinitis no alérgica, tos, síndrome de fatiga respiratoria, enfermedad del colémbolo, pulmón de granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (COPD); trastornos de tracto gastrointestinal (p. ej. enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad celíaca, ileitis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad del reflujo gastroesofágico); otros trastornos con un componente inflamatorio, tales como migraña, esclerosis múltiple, isquemia miocárdica.

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

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

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

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

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

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

10 Cuando un compuesto de la invención, o su derivado farmacéuticamente aceptable, se utiliza en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado de enfermedad, la dosis de cada compuesto puede ser diferente de la empleada cuando el compuesto se utiliza por sí solo. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para utilizarse en un tratamiento variará dependiendo de la naturaleza de la afección que se está tratando y de la edad y la condición del paciente, y en última instancia dependerá del criterio del médico o veterinario que asista al sujeto. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con otros fármacos [fármacos antitrombóticos, tales como inhibidores de trombina, antagonistas del receptor de tromboxano, miméticos de prostaciclina, inhibidores de fosfodiesterasas, antagonistas del fibrinógeno, fármacos trombolíticos, tales como el activador de plasminógeno de tejidos y la estreptoquinasa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tales como la aspirina, y similares].

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

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

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

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

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con antidepresivos para tratar o prevenir la depresión y los trastornos del estado emocional.

40 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la enfermedad bipolar: 1) estabilizantes del estado emocional; ii) antipsicóticos; y iii) antidepresivos.

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

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

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

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

- Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir trastornos del sueño: i) benzodiazepinas, por ejemplo temazepam, lormetazepam, estazolam y triazolam; ii) hipnóticos no benzodiazepínicos, por ejemplo zolpidem, zopiclona, zaleplona e indiplona; iii) barbituratos, por ejemplo aprobarbital, butabarbital, pentobarbital, secobarbital y fenobarbital; iv) antidepresivos; v) otros sedantes-hipnóticos, por ejemplo de hidrato de cloral y clormetiazol.
- Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar la anorexia: i) estimulantes del apetito, por ejemplo, ciproheptidina; ii) antidepresivos; iii) antipsicóticos; iv) cinc; y v) agentes premenstruales, por ejemplo, piridoxina y progesteronas.
- Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la bulimia: i) antidepresivos; ii) antagonistas del receptor de opioides; iii) antieméticos, por ejemplo, ondansetrona; iv) antagonistas del receptor de testosterona, por ejemplo, flutamida; v) estabilizantes del estado emocional; vi) cinc; y vii) agentes premenstruales.
- Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir el autismo: i) antipsicóticos; ii) antidepresivos; iii) ansiolíticos; y iv) estimulantes, por ejemplo, metilfenidato, formulaciones de amfetamina y pemolina.
- Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir ADHD: i) estimulantes, por ejemplo, metilfenidato, formulaciones de amfetamina y pemolina; y ii) no estimulantes, por ejemplo, inhibidores de la recaptación de norepinefrina (tales como atomoxetina), agonistas del adrenoceptor alfa 2 (tales como clonidina), antidepresivos, modafinilo, e inhibidores de colinesterasa (tales como galantamina y donezepilo).
- Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar trastornos de personalidad: i) antipsicóticos; ii) antidepresivos; iii) estabilizantes del estado emocional; y iv) ansiolíticos.
- Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la disfunción sexual masculina: i) inhibidores de fosfodiesterasa V, por ejemplo, vardenafilo y sildenafil; 2) agonistas de dopamina/inhibidores del transporte de dopamina, por ejemplo, apomorfina y bupropiona; iii) antagonistas del adrenoceptor alfa, por ejemplo, fentolamina; iv) agonistas de prostaglandinas, por ejemplo, alprostadilo; v) agonistas de testosterona, tales como testosterona; vi) inhibidores del transporte de serotonina, por ejemplo, inhibidores de la recaptación de serotonina; v) inhibidores del transporte de noradrenalina, por ejemplo, reboxetina y vii) agonistas de 5-HT_{1A}, por ejemplo, flibanserina.
- Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los mismos agentes especificados para la disfunción sexual masculina para tratar o prevenir la disfunción sexual femenina, y además un agonista de estrógenos, tal como estradiol.
- Los fármacos antipsicóticos comprenden antipsicóticos típicos (por ejemplo, clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina, tiotixina, haloperidol, molindona y loxapina); y antipsicóticos atípicos (por ejemplo, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona y amisulprida).
- Los fármacos antidepresivos comprenden los inhibidores de la recaptación de serotonina (tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina); los inhibidores duales de la recaptación de serotonina/noradrenalina (tales como venlafaxina, duloxetina y milnaciprán); inhibidores de la recaptación de noradrenalina (tales como reboxetina); antidepresivos tricíclicos (tales como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina y trimipramina); inhibidores de monoamina oxidasa (tales como isocarboxazida, moclobemida, fenzelina y tranilcipromina); y otros (tales como bupropiona, mianserina, mirtazapina, nefazodona y trazodona).
- Los fármacos estabilizantes del estado emocional comprenden litio, valproato de sodio/ácido valproico/divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato y tiagabina.
- Los ansiolíticos comprenden benzodiazepinas tales como alprazolam y lorazepam.
- Se apreciará que las referencias en la presente memoria a un "tratamiento" incluyen la profilaxis, prevención de la recurrencia y supresión o mejoría de los síntomas (ya sean leves, moderados o graves), así como al tratamiento de trastornos establecidos.
- El compuesto de la invención puede administrarse como el producto químico bruto, pero el ingrediente activo se presenta preferiblemente como una formulación farmacéutica.
- Según otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, en asociación con uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. El

vehículo, diluyente y/o excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición y no perjudicial para el paciente que la recibe.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en formas de dosificación convencionales preparadas mediante la combinación de un compuesto de la invención con vehículos o diluyentes farmacéuticos convencionales de acuerdo con procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Estos procedimientos pueden implicar mezcla, granulación y compresión o disolución de los ingredientes, según sea apropiado para la preparación deseada.

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

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

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

Las formulaciones también pueden contener vehículos convencionales compatibles, tales como bases de crema o ungüento y etanol o alcohol oleico para las lociones. Tales vehículos pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente 1% hasta aproximadamente 98% de la formulación. Más usualmente constituirán hasta aproximadamente 80% de la formulación.

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

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

Para la administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitarias fluidas utilizando el compuesto y un vehículo estéril, preferiblemente agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración usados, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de disoluciones, el compuesto se puede disolver en agua para inyectables y se puede esterilizar por filtración antes de cargarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo.

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

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

Un especialista en la técnica reconocerá que la cantidad óptima y el espaciado de las dosificaciones individuales de un compuesto de la invención vendrá determinado por la naturaleza y grado de la afección que se está tratando, la

forma, vía y sitio de administración, y el mamífero concreto que se está tratando, y estas cantidades óptimas pueden determinarse por técnicas convencionales. Un especialista en la técnica también reconocerá que el curso óptimo del tratamiento, es decir, el número de dosis de un compuesto de la invención administradas al día durante un número definido de días, puede determinarse por los especialistas en la técnica utilizando el curso convencional de los ensayos de determinación del tratamiento.

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

- i) Un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección mediada por la modulación de los canales de sodio con apertura por voltaje.
- ii) Uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediada por la modulación de canales del sodio con apertura por voltaje.
- iii) Un compuesto de la invención para el uso para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediada por la modulación de canales del sodio con apertura por voltaje.

Ejemplos

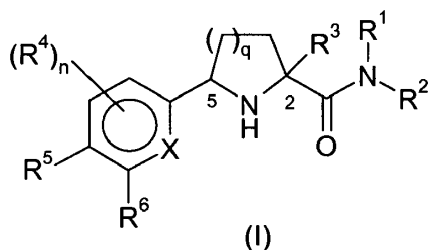
La invención se ilustra mediante los ejemplos que se describen a continuación.

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

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

Cuando se hace referencia al uso de un procedimiento "similar", como apreciarán los expertos en la técnica, dicho procedimiento puede implicar una variación mínima, por ejemplo la temperatura de la reacción, la cantidad de reactivo/disolvente, el tiempo de reacción, las condiciones de tratamiento, o las condiciones de purificación cromatográfica.

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



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

Los espectros de resonancia magnética de protón (RMN) se registraron, de forma típica, en instrumentos Varian a 300, 400, 500 o 600 MHz, o en un instrumento Bruker a 300 MHz y 400 MHz. Los desplazamientos químicos se presentan en ppm (δ) utilizando la línea de disolvente residual como patrón interno. Los patrones de disgregación se denominan s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; a, ancho. Los espectros de RMN se registraron a temperaturas que varían de 25 a 90°C. Cuando se detectó más de un conformero, se indican los desplazamientos químicos para el más abundante.

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

Los espectros de masas (MS) se toman típicamente en un espectrómetro de masas cuadrupolar triple 4 II (Micromass UK) o en un espectrómetro de masas Agilent MSD 1100, que funciona en un modo de ionización ES (+) y ES (-) o en un espectrómetro de masas Agilent LC/MSD 1100, que funciona en un modo de ionización ES (+) y ES

(-) acoplado con un instrumento de HPLC Agilent serie 1100 [LC/MS - ES (+): análisis realizado en una Supelcosil ABZ +Plus (33 x 4,6 mm, 3 µm) (fase móvil: 100% [agua + HCO₂H al 0,1%] durante 1 min, después de 100% [agua + HCO₂H al 0,1%] a 5% [agua + HCO₂H al 0,1%] y 95% [CH₃CN] en 5 min, y por último en estas condiciones durante 2 min; T=40°C; flujo = 1 ml/min; LC/MS - ES (-): análisis realizado en una Supelcosil ABZ +Plus (33 x 4,6 mm, 3 µm) (fase móvil: 100% [agua + NH₃ al 0,05%] durante 1 min, después de 100% [agua + NH₃ al 0,05%] a 5% [agua + NH₃ al 0,05%] y 95% de [CH₃CN] en 5 min, y por último en estas condiciones durante 2 min; T=40°C; flujo = 1 ml/min]. En los espectros de masas sólo se presenta un pico en el grupo de iones moleculares.

La corriente iónica total (TIC) y las trazas cromatográficas de UV DAD, junto con los espectros de MS y UV asociados con los picos se toman, de forma típica, también en un sistema UPLC/MS Acquity™ equipado con un detector 2996 PDA y acoplado a un espectrómetro de masas Waters Micromass ZQ™ que funciona en el modo de ionización de electronebulización positiva o negativa. [LC/MS - ES (+/-): análisis realizados utilizando una columna Acquity™ UPLC BEH C18 (50 x 21 mm, tamaño de partícula 1,7 µm), temperatura de la columna 40°C (fase móvil: A - agua + HCOOH al 0,1% / B - MeCN + HCOOH al 0,075%, caudal: 1,0 ml/min, gradiente: t = 0 min, B al 3%, t = 0,05 min, B al 6%, t = 0,57 min, B al 70%, t = 1,4 min, B al 99%, t = 1,45 min, B al 3%]. La utilización de esta metodología se indica mediante "UPLC" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

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

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

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

En una serie de preparaciones, la purificación se realizó utilizando sistemas de cromatografía de desarrollo rápido manual Biotage (Flash+) o de cromatografía de desarrollo rápido automática (Horizon). Todos estos instrumentos funcionan con cartuchos de sílice Biotage.

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

Los filtros CUNO son filtros de carbono de tipo CUNO PLAQ. R55SP B0501 código de referencia 2730943.

Se apreciará que los datos de espectro y difracción variarán dependiendo de factores tales como la temperatura, la concentración y la instrumentación usada. El especialista apreciará que las diferencias en la altura de las muestras afectan a las posiciones de los picos de XRPD. Las posiciones de los picos indicados en la presente están sometidas a una variación de +/- 0,15 grados 2-theta.

Difracción de polvos por rayos X

El análisis por difracción de rayos X en polvo (XRPD) se realizó en un Bruker D5005, utilizando un detector Sol-X. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu Kα, tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 50 mA, ángulo inicial: 2,0 °2θ, Ángulo final: 45,0 °2θ, Tamaño del paso: 0,02 °2θ, Tiempo por paso: 1 segundo. La muestra se preparó en un soporte de muestra con un valor de fondo cero.

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

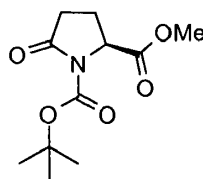
Los puntos de fusión indicados en la parte experimental están estimados basándose en la aparición de los picos endotermos registrados durante el análisis DSC.

La siguiente tabla muestra las abreviaturas utilizadas:

AcCl	-	cloruro de acetilo
DCM	-	diclorometano
DMAP	-	dimetilaminopiridina
45 DMF	-	dimetilformamida
HMDS	-	1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano
LiHMDS	-	bis(trimetilsilil)amida de litio
TBTU	-	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TEA	-	triethylamina

	THF	-	tetrahidrofurano
	MTBE	-	metil t-butil éter
	EtOAc	-	acetato de etilo
	NMO	-	N-óxido de N-metilmorfolina
5	Et ₂ O	-	éter dietílico
	IPA	-	alcohol isopropílico
	DIPEA	-	diisopropiletilamina

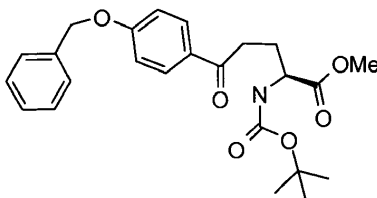
Descripción 1: (2S)-5-oxo-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D1)



10 A una disolución de 5-oxo-L-prolinato de metilo disponible en el mercado (Sigma Aldrich Ltd.) (20 g, 140 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió TEA (19,6 ml, 140 mmol), 4-DMAP (17,2 g, 140 mmol) y después, gota a gota, una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (61 g, 280 mmol) en DCM (100 ml). La mezcla roja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después que terminase la reacción, como se muestra mediante TLC, el

15 disolvente se eliminó al vacío, y el material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ciclohexano / acetato de etilo (de 7:3 a 4:6) para producir (después de una trituración en hexano / éter dietílico 1:1) el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (32,4 g, 96%); R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 65:35): 0,21; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,62 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

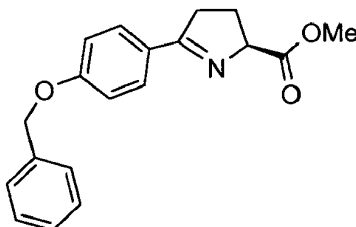
20 Descripción 2: (2S)-2-({(1,1-Dimetiletil)oxi}carbonil)amino)-5-oxo-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}pentanoato de metilo (D2)



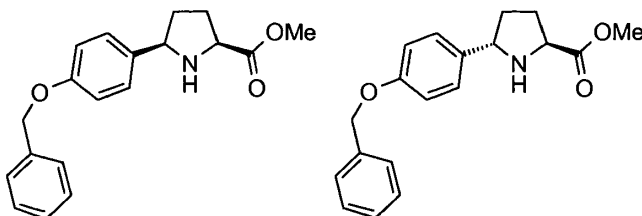
A una disolución de 1-bromo-4-[(fenilmetil)oxi]benceno (390 mg, 1,48 mmol) disponible en el mercado (Sigma Aldrich Ltd.) en THF seco (2 ml) a -78°C, bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota una disolución de n-butillitio 1,6 M en hexanos (0,88 ml, 1,4 mmol). La suspensión resultante se agitó a -78°C durante 40 minutos, y

25 después se añadió gota a gota a una disolución de (2S)-5-oxo-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D1, 300 mg, 1,23 mmol) en THF seco (2,4 ml) previamente enfriado hasta -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 40 minutos y a -40°C durante 1 h, y a continuación se extinguió a -40°C con una disolución acuosa saturada de cloruro amónico. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica entonces se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se evaporó al vacío para producir el material bruto, que entonces se purificó

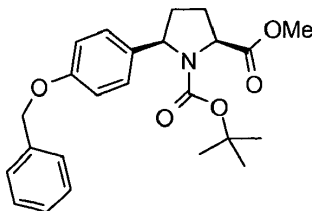
30 mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ciclohexano: acetato de etilo (95:5), produciendo, con ello, el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (170 mg, 32%); R_f (ciclohexano:acetato de etilo 8:2): 0,30; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,95 (d, 2H), 7,50-7,33 (m, 5H), 7,03 (d, 2H), 5,20 (sa, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,15-2,95 (m, 2H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Descripción 3: (2S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D3)

A una disolución de (2S)-2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-5-oxo-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}pentanoato de metilo (D2, 323 mg, 0,75 mmol) en DCM seco (4 ml) a 0°C, bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) gota a gota. Se dejó que la disolución de color rosa pálido resultante se calentase hasta la temperatura ambiente a lo largo de 1 hora, y después se evaporó al vacío para producir el compuesto del epígrafe (D3, 291 mg, 0,68 mmol, 91%) como un aceite verdoso que puede utilizarse en la siguiente etapa sin mayor purificación; MS: (ES/+) m/z: 310 [MH⁺]. C₁₉H₁₉NO₃ requiere 309; R_t (HPLC): 3,69 min.

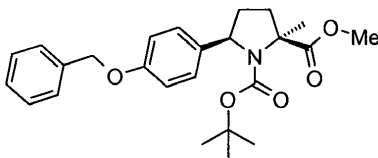
Descripción 4: (5R)-5-{4-[(Fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinato de metilo (D4)Descripción 5: (5R)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinato de metilo (D5)

A una disolución de (2S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D3, 13,7 g, 32,4 mmol) en metanol (200 ml, 6 ml/mmol de sustrato) se le añadió PtO₂ (240 mg, 7,4 mg/mmol de sustrato), y la mezcla se agitó bajo hidrógeno (202,6 kPa) durante 6 horas. Después el catalizador se retiró mediante filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir un aceite rojo que se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una disolución de NaHCO₃. El material bruto resultante se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ciclohexano / acetato de etilo (9:1 a 8:2) para producir los compuestos del epígrafe. D4, 4,15 g, 13,3 mmol, rendimiento 41%; R_t (HPLC): 3,80 min; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 7:3): 0,18; MS: (ES/+) m/z: 312 [MH⁺]; C₁₉H₂₁NO₃ requiere 311; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7,40 (d, 2H); 7,35 (t, 2H); 7,33 (d, 2H); 7,29 (t, 1H); 6,93 (d, 2H); 5,03 (s, 2H); 4,23 (dd, 1H); 4,00 (dd, 1H); 3,71-3,79 (m, 3H); 2,18-2,30 (m, 1H); 2,09-2,18 (m, 2H); 1,67-1,78 (m, 1H); Podía observarse NOE entre el protón en C2 y el protón en C5. D5, 0,6 g, 1,9 mmol, rendimiento 6%; R_t (HPLC): 3,73 min; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 7:3): 0,32; MS: (ES/+) m/z: 312 [MH⁺]; C₁₉H₂₁NO₃ requiere 311; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7,40 (d, 2H); 7,35 (t, 2H); 7,29 (d, 2H); 7,28 (t, 1H); 6,91 (d, 2H); 4,97-5,07 (m, 2H); 4,29 (dd, 1H); 4,09 (dd, 1H); 3,71-3,75 (m, 3H); 2,29-2,42 (m, 1H); 2,09-2,20 (m, 1H); 1,90-2,02 (m, 1H); 1,69-1,82 (m, 1H); No se observó NOE entre el protón en C2 y el protón en C5.

Descripción 6: (2S,5R)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D6)

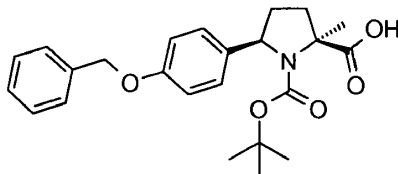
A una disolución de (5R)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinato de metilo (D4, 2,6 g, 8,35 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,0 g, 9,18 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando ciclohexano / acetato de etilo (de 9:1 a 85:15) para producir el compuesto del epígrafe (3,29 g, 96%) como una espuma blanca; R_t (HPLC): 6,55 min; MS: (ES/+) m/z: 434 [M+Na⁺], 312 [M-BOC]; C₂₄H₂₉NO₅ requiere 411; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,52-7,43 (m, 4H); 7,43-7,37 (m, 2H); 7,37-7,30 (m, 1H); 6,96 (d, 2H); 5,09 y 5,06 (s, s, 2H); 4,99-4,93 y 4,52-4,44 (m, m, 1H); 4,76-4,68 y 4,39-4,32 (m, m, 1H); 3,82 (s, 3H); 2,36-2,26 (m, 1H); 2,26-2,15 (m, 1H); 2,12-2,01 (m, 1H); 2,01-1,88 (m, 1H); 1,42 y 1,17 (s, s, 9H).

Descripción 7: (2S,5R)-2-(Aminocarbonil)-2-metil-5-{4 [(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidincaboxilato de 1,1-dimetiletilo (D7)



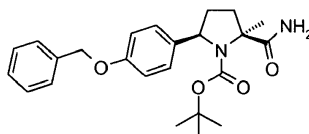
A una disolución de (2S,5R)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D6, 1,52 g, 3,7 mmol) en THF seco (27 ml) a -78°C se le añadió LiHMDS (4,0 ml, 4,0 mmol, disolución 1 M en THF). Se dejó que la mezcla se calentase hasta -20°C y se agitó durante 40 min a esa temperatura. Después la mezcla se volvió a enfriar hasta -78°C y se añadió yoduro de metilo (3,15 g, 22,1 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min más a la misma temperatura. Después del tratamiento convencional se evaporó la capa orgánica. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando ciclohexanos y acetato de etilo (de 1:0 a 9:1) para producir el compuesto del epígrafe (1,23 g, 78%); R_t (HPLC): 6,76 min; MS: (ES/+) m/z: 448 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ requiere 425; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,45-7,38 (m, 4H); 7,35 (t, 2H); 7,29 (t, 1H); 6,90 (d, 2H); 5,04 y 5,01 (s, s, 2H); 4,98 y 4,79 (d, d, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,50-2,35 (m, 1H); 2,34-2,22 (m, 1H); 1,87-1,73 (m, 2H); 1,58 y 1,55 (s, s, 3H); 1,37 y 1,09 (s, s, 9H); se observó NOE entre el grupo metilo y el protón en C5.

Descripción 8: (5R)-1-[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil]-2-metil-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolina (D8)



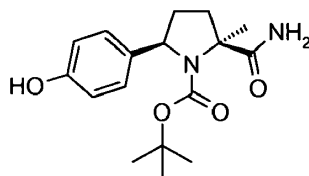
Una disolución de (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-2-metil-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidincaboxilato de 1,1-dimetiletilo (D7, 0,977 g, 2,29 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (192 mg, 4,59 mmol, disueltos en 7 ml de H_2O) en metanol (7 ml) se calentó en un sintetizador de microondas durante 1 hora a 100°C . Después de la evaporación del metanol, la fase acuosa se acidificó hasta pH 3 con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó, produciendo el compuesto del epígrafe (sólido blanco, 880 mg, 93%); R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 6:4): 0,24; R_t (HPLC): 6,07 min; MS: (ES/-) m/z: 410 $[\text{M}-\text{H}]$; $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ requiere 411; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12,92-12,23 (sa, 1H); 7,48-7,40 (m, 4H); 7,40-7,33 (m, 2H); 7,31 (t, 1H); 6,92 (t, 2H); 5,08 y 5,06 (s, s, 2H); 4,85 y 4,76 (d, d, 1H); 2,48-2,34 (m, 1H); 2,19-2,05 (m, 1H); 1,81-1,72 (m, 1H); 1,64-1,57 (m, 1H); 1,46 y 1,43 (s, s, 3H); 1,32 y 1,03 (s, s, 9H).

Descripción 9: (2S,5R)-2-(Aminocarbonil)-2-metil-5-{4 [(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidincaboxilato de 1,1-dimetiletilo (D9)



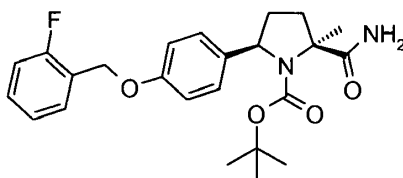
Una disolución de (5R)-1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-metil-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolina (D8, 870 mg, 2,11 mmol), diisopropiletilamina (0,74 ml, 4,22 mmol) y TBTU (814 mg, 2,53 mmol) en DMF seca (8 ml) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió HMDS (0,70 ml, 3,17 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó tres veces con salmuera enfriada en hielo. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando ciclohexanos y acetato de etilo (7:3) para producir el compuesto del epígrafe (857 mg, 99%); R_t (HPLC): 5,85 min; MS: (ES/+) m/z: 433 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ requiere 410; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 6:4): 0,32.

Descripción 10: (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-2-metil-1-pirrolidincaboxilato de 1,1-dimetiletilo (D10)



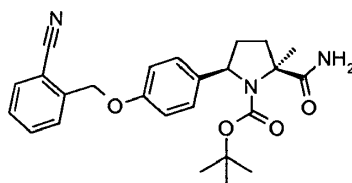
A una disolución de (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-2-metil-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D9, 850 mg, 2,07 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió Pd/C al 10% en peso (85 mg, 10% en peso) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno (1010,3 kPa) durante 5 horas. El catalizador se retiró mediante filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (D10, 623 mg, 94%); R_t (HPLC): 4,00 min; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,16 (s, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 1H), 7,16 - 7,26 (m, 2H), 7,02 - 7,14 (m, 1H), 6,59 - 6,68 (m, 2H), 4,56 - 4,85 (m, 1H), 2,07 - 2,41 (m, 2H), 1,52 - 1,77 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,31 y 1,05 (s, s, 9H).

Descripción 11: (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4-{[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2-metil-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D11)



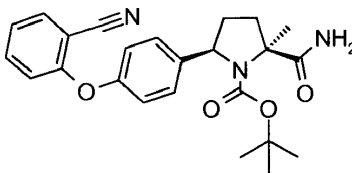
A una disolución de (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-2-metil-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D10, 300 mg, 0,936 mmol) y carbonato potásico (194 mg, 1,4 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (Sigma Aldrich Ltd.) (170 μl , 1,4 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a la temperatura ambiente. Después de que la reacción finalizase, como lo muestra una TLC, se añadieron acetato de etilo y agua. La fase orgánica entonces se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando ciclohexano / acetato de etilo (de 8:2 a 7:3) para producir el compuesto del epígrafe (306 mg, 72%); R_t (HPLC): 5,88 min; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,51; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,60-7,49 (t, 2H); 7,46-7,32 (m, 2H); 7,29-7,15 (m, 3H); 7,13-7,02 (m, 1H); 6,98-6,88 (m, 2H); 5,11 (s, 2H); 4,87-4,62 (m, 1H); 2,41-2,16 (m, 2H); 1,78-1,64 (m, 1H); 1,64-1,56 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,32 y 1,03 (s, s, 9H).

Descripción 12: (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4-{[(2-cianofenil)metil]oxi}fenil)-2-metil-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D12)



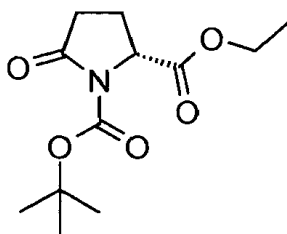
El compuesto del epígrafe se preparó utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 11, sustituyendo el 1-(bromometil)-2-fluorobenceno por 1-(bromometil)-2-cianobenceno; R_t (HPLC): 5,50 min; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 7:3): 0,07; MS: (ES/+) m/z : 458 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ requiere 435.

Descripción 13: (2S,5R)-2-(Aminocarbonil)-5-{4-[(2-cianofenil)oxi]fenil}-2-metil-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D13)



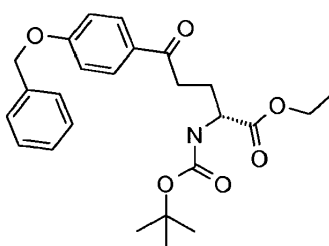
Una disolución de (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-2-metil-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D10, 60 mg, 0,187 mmol), 2-fluorobenzonitrilo (45 mg, 0,374 mmol) y carbonato de potasio (39 mg, 0,280 mmol) en DMF (2 ml) se calentó bajo irradiación de microondas durante 30 min a 120°C. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla, y la capa orgánica se lavó con agua helada. La disolución se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando ciclohexano / acetato de etilo (de 7:3 a 6:4) para producir el compuesto del epígrafe (78 mg); R_t (HPLC): 5,44 min; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,21; MS: (ES/+) m/z : 444 $[\text{M}+\text{Na}^+]$; $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ requiere 421.

Descripción 14: (2R)-5-oxo-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-etilo (D14)



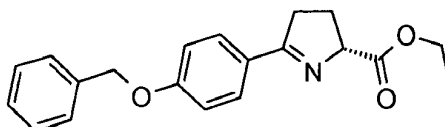
El compuesto del epígrafe se preparó utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 1, comenzando a partir del 5-oxo-D-prolinato de etilo (12 g, 75,6 mmol) disponible en el mercado; R_t (HPLC) 3,94 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,61 (dd, 1H); 4,25 (q, 2H); 2,58-2,69 (m, 1H); 2,44-2,55 (m, 1H); 2,26-2,38 (m, 1H); 2,00-2,08 (m, 1H); 1,50 (s, 9H); 1,31 (t, 3H).

Descripción 15: (2R)-2-((1,1-Dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-5-oxo-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}pentanoato de metilo (D15)



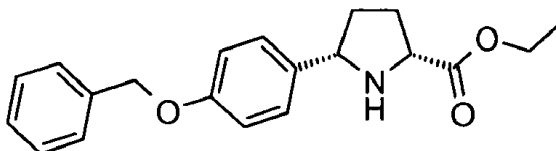
El compuesto del epígrafe se preparó (2,9 g, 16%) utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 2, comenzando a partir de (2R)-5-oxo-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-etilo (D14, 10,5 g 40,8 mmol) y 4-yodofenil-fenilmetil-éter (13,34 g, 43 mmol); R_t (HPLC): 6,37 min; MS: (ES/+) 464 m/z: $[\text{M}+\text{Na}^+]$; $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ requiere 441; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,92 (d, 2H); 7,29-7,45 (m, 5H); 6,99 (d, 2H); 5,18 (sa, 1H); 5,12 (s, 2H); 4,29-4,4 (ma, 1H); 4,20 (q, 2H); 2,94-3,16 (m, 2H); 2,22-2,33 (m, 1H); 2,00-2,15 (m, 1H); 1,39 (s, 9H); 1,28 (t, 3H).

Descripción 16: (2R)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo (D16)



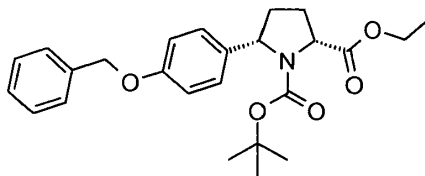
El compuesto del epígrafe se preparó utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 3, comenzando a partir de (2R)-2-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-5-oxo-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}pentanoato de etilo (D15, 2,9 g, 6,57 mmol). El material bruto puede utilizarse sin purificar en la siguiente etapa; R_t (HPLC): 3,80 min; MS: (ES/+) 324 m/z: $[\text{MH}^+]$; $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ requiere 323.

Descripción 17: (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-D-prolinato de etilo (D17)



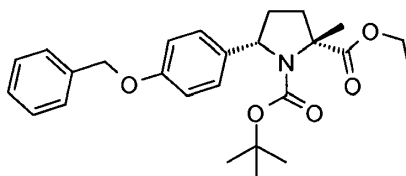
El compuesto del epígrafe se preparó (1,84 g, 85% en dos etapas) utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 4, utilizando el material bruto obtenido en la descripción 16; R_t (HPLC): 4,03 min; MS: (ES/+) m/z: 326 $[\text{MH}^+]$; $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ requiere 325; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,30 - 7,47 (m, 7H), 6,96 (d, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,23 (q, 2H), 4,15 (dd, 1H), 3,90 (dd, 1H), 2,17 - 2,28 (m, 1H), 2,07 - 2,17 (m, 2H), 1,61 - 1,76 (m, 1H), 1,31 (t, 3H).

Descripción 18: (2R,5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-etilo (D18)



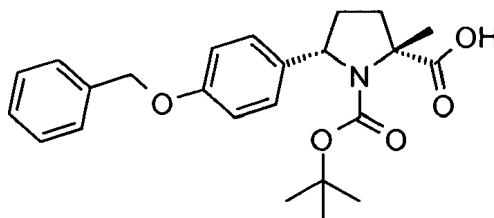
El compuesto del epígrafe se preparó (1,85 g, 79%) utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 6, utilizando (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-D-prolinato de etilo (D17, 1,5 g, 4,61 mmol); R_t (HPLC): 6,79 min; MS: (ES/+) m/z : 448 $[M+Na^+]$; $C_{25}H_{31}NO_5$ requiere 425; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,47-7,52 (m, 2H); 7,42-7,47 (m, 2H); 7,36-7,42 (m, 2H); 7,30-7,36 (m, 1H); 6,95 (d, 2H); 5,06, 5,08 (s, s, 2H); 4,40-4,52, 4,91-5,00 (m, m, 1H); 4,34, 4,71 (t, t, 1H); 4,21-4,31 (m, 2H); 2,14-2,36 (m, 2H); 1,87-2,13 (m, 2H); 1,17, 1,43 (s, s, 9H); 1,30-1,39 (m, 3H).

Descripción 19: (1R,5S)-2-Metil-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-etilo (D19)



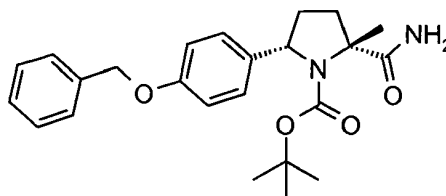
El compuesto del epígrafe se preparó (375 mg, 43%) utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 7, utilizando (2R,5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-etilo (D18, 850 mg, 2 mmol); R_t (HPLC): 6,99 min; MS: (ES/+) m/z : 462 $[M+Na^+]$; $C_{26}H_{33}NO_5$ requiere 439; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,28-7,52 (ma, 7H); 6,89-6,97 (ma, 2H); 4,80-5,10 (m, 3H); 4,18-4,38 (m, 2H); 2,38-2,52 (ma, 1H); 2,25-2,37 (ma, 1H); 1,76-1,90 (ma, 2H); 1,54-1,63 (m, 3H); 1,31-1,47 (ma, 9H); 1,09-1,16 (m, 3H).

Descripción 20: (5S)-1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-metil-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-D-prolina (D20)



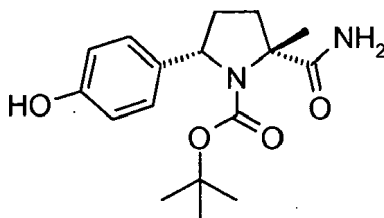
El compuesto del epígrafe se preparó (300 mg, 87%) utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 8, utilizando (2R,5S)-2-metil-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-etilo (D19, 370 mg, 0,84 mmol); R_t (HPLC): 6,02 min; MS: (ES/+) m/z : 434 $[M+Na^+]$; $C_{24}H_{29}NO_5$ requiere 411; 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 12,57 (sa, 1H); 7,28-7,49 (m, 7H); 6,89-6,97 (m, 2H); 5,08, 5,09 (s, s, 2H); 4,77, 4,87 (d, d, 1H); 2,38-2,49 (m, 1H); 2,07-2,21 (m, 1H); 1,73-1,83 (m, 1H); 1,60-1,73 (m, 1H); 1,45, 1,48 (s, s, 3H); 1,05, 1,34 (s, s, 9H).

Descripción 21: (2R,5S)-2-(Aminocarbonil)-2-metil-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidindicarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D21)



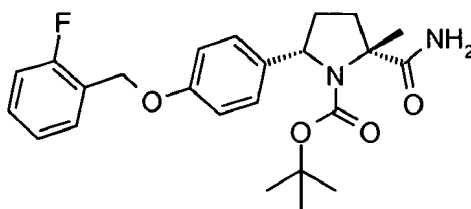
El compuesto del epígrafe se preparó (220 mg, 73%) utilizando un procedimiento similar al indicado previamente en la Descripción 9 utilizando (5S)-1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-metil-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-D-prolina (D20, 300 mg, 0,73 mmol); R_t (HPLC): 5,83 min; MS: (ES/+) 433 m/z : $[M+Na^+]$; $C_{24}H_{30}N_2O_4$ requiere 410; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 7:3): 0,23.

Descripción 22: (2S,5R)-2-(Aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-2-metil-1-pirrolidincaboxilato de 1,1-dimetiletilo (D22)



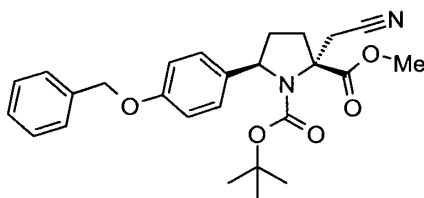
El compuesto del epígrafe se preparó (140 mg, 90%) utilizando un procedimiento similar al indicado previamente en la Descripción 10 utilizando (2R,5S)-2-(aminocarbonil)-2-metil-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidincaboxilato de 1,1-dimetiletilo (D21, 200 mg, 0,49 mmol); R_t (HPLC): 3,98 min; MS: (ES/+) m/z: 343 $[M+Na^+]$; $C_{17}H_{24}N_2O_4$ requiere 320; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,16 (s, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 1H), 7,16 - 7,26 (m, 2H), 7,02 - 7,14 (m, 1H), 6,57 - 6,71 (m, 2H), 4,56 - 4,85 (m, 1H), 2,07 - 2,41 (m, 2H), 1,52 - 1,77 (m, 2H), 1,44 - 1,57 (m, 3H), 0,87 - 1,45 (m, 9H).

Descripción 23: (2R,5S)-2-(aminocarbonil)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-2-metil-1-pirrolidincaboxilato de 1,1-dimetiletilo (D23)



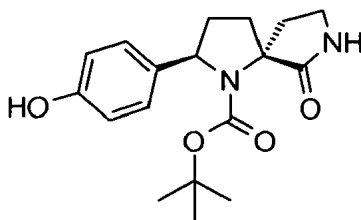
El compuesto del epígrafe se preparó (80 mg) utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 11, comenzando a partir de (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-2-metil-1-pirrolidincaboxilato de 1,1-dimetiletilo (D22, 55 mg, 0,17 mmol) y bromuro de 2-fluorobencilo; R_t (HPLC): 5,87 min; MS: (ES/+) 451 m/z: $[M+Na^+]$; $C_{24}H_{29}FN_2O_4$ requiere 428.

Descripción 24: (2R,5R)-2-(Cianometil)-5-{4-(fenilmetil)oxi}fenil)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D24)



El compuesto del epígrafe se preparó (2,71 g, 76%) utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 7, utilizando (2S,5R)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo bruto (D6, 3,25 g, 7,89 mmol) y bromoacetronitrilo (3,3 ml, 47,38 mmol en 40 ml de THF); R_t (HPLC): 6,4 min; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 7:3): 0,40; MS: (ES/+) m/z: 473 $[M+Na^+]$; $C_{26}H_{30}N_2O_5$ requiere 450; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,46-7,24 (m, 7H); 6,94 (d, 2H); 5,11 (s, 2H); 4,94-4,78 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,33 (d, 1H); 3,22 (d, 1H); 2,66-2,52 (m, 1H); 2,42-2,29 (m, 1H); 2,29-2,16 (m, 1H); 1,92-1,77 (m, 1H); 1,38-0,97 (sa, 9H); se observó NOE entre los protones aromáticos y el éster metílico.

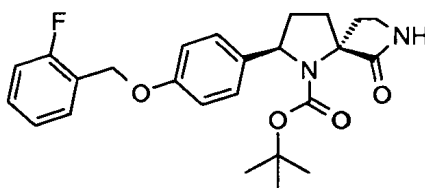
Descripción 25: (2R,5R)-2-(4-hidroxifenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D25)



A una disolución de (2R,5R)-2-(cianometil)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D24, 2,7 g, 5,99 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió níquel Raney (suspensión en agua) y la mezcla se

agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (709,1 kPa) durante 14 horas. El catalizador se retiró mediante filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo sólido se trató con tolueno (3 x 20 ml) y se secó al vacío. El sólido blanco seco obtenido se sometió a reflujo en metanol (40 ml) durante cinco horas hasta que finalizó la ciclación. El disolvente se eliminó a presión reducida y el material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando diclorometano / metanol (de 95:5 a 90:10) para producir el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (1,35 g, 68%); R_t (HPLC): 3,91 min; R_f (diclorometano:metanol - 9:1): 0,41; MS: (ES/+) m/z : 665 [2M+Na⁺], 355 [M+Na⁺]; C₁₈H₂₄N₂O₄ requiere 332; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,11 (s, 1H); 7,76 y 7,66 (s, s, 1H); 7,43 (dd, 2 H); 6,66 (dd, 2 H); 4,81-4,70 (m, 1H); 3,29-3,20 (m, 1H); 3,19-3,09 (m, 1H); 2,47-2,20 (m, 2H); 2,08-1,85 (m, 2H); 1,84-1,74 (m, 1H); 1,68-1,52 (m, 1H); 1,33 y 1,08 (s, s, 9H).

10 Descripción 26: (2R,5R)-2-(4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D26)



Método a):

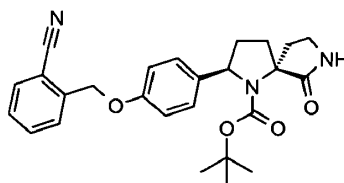
15 El compuesto del epígrafe se preparó utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 11, comenzando a partir de (2R,5R)-2-(4-hidroxifenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D25, 850 mg, 2,55 mmol) y bromuro de 2-fluorobencilo (0,5 ml, 3,83 mmol); R_t (HPLC): 5,72 min; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 3:7): 0,45; MS: (ES/+) m/z : 463 [M+Na⁺]; C₂₅H₂₉FN₂O₄ requiere 440; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,61 (d, 2H); 7,56-7,49 (m, 1H); 7,35-7,28 (m, 1H); 7,20-7,13 (m, 1H); 7,12-7,05 (m, 1H); 7,00-6,94 (dd, 2H); 5,64 y 5,61 (s, s, 1H); 5,14 y 5,12 (s, s, 2H); 5,08 y 4,88 (d, d, 1H); 3,58-3,40 (m, 1H); 3,38-3,24 (m, 1H); 2,82-2,56 (m, 1H); 2,43-2,21 (m, 2H); 2,15-2,00 (m, 1H); 1,95-1,75 (m, 2H); 1,45 y 1,17 (s, s, 9H).

Método b):

25 A una disolución de (2R,5R)-2-(cianometil)-5-(4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-1,2-pirrolidincarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D85, 51,3 g) en MeOH (~500 ml) se le añadió CoCl₂·6H₂O (13,04 g). A la disolución morada resultante se le añadieron tres lotes de NaBH₄ (8,29 g, 8,29 g y 4,145 g, respectivamente, adición exotérmica) de forma discontinua cada 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y la disolución resultante se calentó a reflujo durante la noche. Después la mezcla se enfrió y se filtró. Se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (513 ml) y se evaporó el MeOH al vacío. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml) y la fase orgánica reunida se evaporó hasta sequedad y el material bruto se purificó mediante cromatografía en un bloque de gel de sílice utilizando ciclohexano y acetato de etilo (1:1, 4:6, 3:7) proporcionando el compuesto del epígrafe (22,1 g) como un sólido blanco.

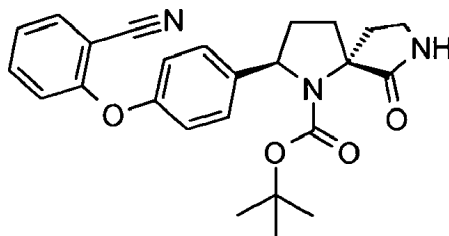
30 ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,61 (m, 2 H), 7,53 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (m, 2 H), 5,58 (s, 1H), 5,14 (m, 2 H), 5,04-4,86 (m, 1H), 3,58 - 3,42 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,80-2,58 (m, 1H), 2,32 (m, 2 H), 2,07 (m, 1H), 1,93-1,78 (m, 2 H), 1,45 (s, 3H), 1,17 (s, 6H).

35 Descripción 27: (2R,5R)-2-(4-[[2-(2-cianofenil)metil]oxi]fenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D27)



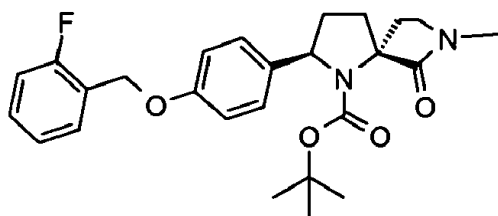
40 El compuesto del epígrafe (102 mg, 90%) se preparó utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 11, comenzando a partir de (2R,5R)-2-(4-hidroxifenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D25, 84 mg, 0,252 mmol) y bromuro de 2-cianobencilo (74 mg, 1,5 eq.); R_t (HPLC): 5,37 min; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,07; MS: (ES/+) m/z : 470 [M+Na⁺]; C₂₆H₂₉N₃O₄ requiere 447.

Descripción 28: (2R,5R)-2-{4-[(2-cianofenil)oxi]fenil}-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D28)



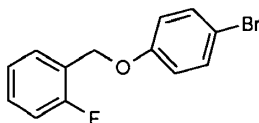
5 El (2R,5R)-2-{4-[(2-cianofenil)oxi]fenil}-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D28, 58 mg, 66%) se sintetizó utilizando un procedimiento similar al indicado previamente en la Descripción 13 utilizando (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-2-metil-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D25, 66 mg, 0,198 mmol) y 2-fluoro-benzonitrilo; R_t (HPLC): 5,34 min; MS: (ES/+) m/z : 456 $[M+Na^+]$; $C_{25}H_{27}N_3O_4$ requiere 433.

Descripción 29: (2R,5R)-2-(4-{[(2-Fluorofenil)metil]oxi}fenil)-7-metil-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D29)



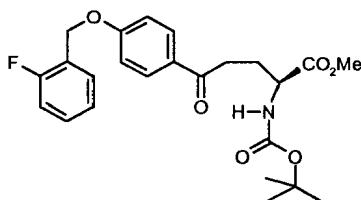
10 A una disolución de (2R,5R)-2-(4-{[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D26) (70 mg, 0,159 mmol) en DMF seca (1 ml) a 0°C se le añadió una dispersión en aceite mineral de NaH al 60% en peso (10 mg, 0,238 mmol); después de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente se añadió yodometano (30 μ l, 0,477 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadieron agua (4 ml) y acetato de etilo (10 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera enfriada en hielo (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando ciclohexano / acetato de etilo (7:3) para producir el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (63 mg, 88%); R_t (HPLC): 5,99 min; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,28; MS: (ES/+) m/z : 477 $[M+Na^+]$; $C_{26}H_{31}FN_2O_4$ requiere 454. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,66 (d, 2H); 7,56-7,49 (m, 1H); 7,35-7,25 (m, 1H); 7,20-7,13 (m, 1H); 7,12-7,04 (m, 1H); 6,97 (dd, 2 H); 5,14 y 5,12 (s, s, 2H); 5,02 y 4,88 (d, d, 1H); 3,52-3,45 y 3,41-3,22 (m, m, 2H); 2,96 y 2,92 (s, s, 3H); 2,67-2,56 y 2,53-2,42 (m, m, 1H); 2,40-2,22 (m, 2H); 2,08-1,79 (m, 2H); 1,77-1,68 (m, 1H); 1,40 y 1,16 (s, s, 9H).

Descripción 30: 1-{[(4-Bromofenil)oxi]metil}-2-fluorobencen-4-bromofenil-(2-fluorofenil)metil-éter (D30)



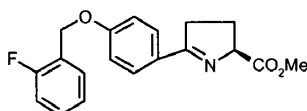
25 Se disolvió 4-bromofenol (1200 g) en acetona (15000 ml), primero se añadió K_2CO_3 (1362 g) y después bromuro de bencilo (1250 g). La mezcla se sometió a reflujo durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción entonces se concentró a 25°C, se filtró y se lavó con MTBE (2500 ml). La disolución orgánica se concentró hasta 2500 ml, se añadieron 10000 ml de MTBE y después se lavó con NaOH 1 M (3500 ml), con salmuera (3125 ml) y se concentró hasta la sequedad. Se añadió THF (6250 ml) y el disolvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del epígrafe (1784 g). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 7,54 (td, 1H); 7,46 (d, 2H); 7,42 (m, 1H); 7,23 (m, 2H); 7,01 (d, 2H); 5,13 (s, 2H).

Descripción 31: (2S)-2-(((1,1-Dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-5-oxopentanoato de metilo (D31)



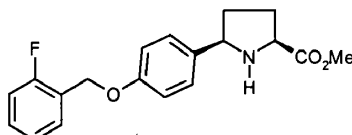
A una suspensión en agitación de Mg (120 g) en THF seco (800 ml) bajo N₂ a temperatura ambiente se le añadió I₂ (0,4 g). La mezcla se calentó hasta una temperatura interna de 63 ± 2°C. Se añadió una disolución de 1-((4-bromofenil)oxi)metil)-2-fluorobencen-4-bromofenil-(2-fluorofenil)metil-éter (D30, 924 g) en THF (2000 ml) según el siguiente procedimiento: se añadió un primer lote de la disolución (60 ml); a continuación la disolución restante (~2900 ml) se añadió gota a gota. Después del final de la adición la reacción se mantuvo a reflujo durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una disolución de (2S)-5-oxo-1,2-pirrolidincarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (400 g) en THF (2000 ml) se enfrió a -60°C. La disolución de organomagnesio previamente preparada como se describió anteriormente se añadió sobre la disolución de (2S)-5-oxo-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo lentamente, manteniendo la temperatura interna por debajo de -60°C. La adición finalizó en 3 h y 20 min. La reacción se agitó durante 1 h después de finalizar la adición de la disolución de organomagnesio. Se añadió gota a gota IPA (400 ml) a la disolución, y la temperatura se mantuvo por debajo de -45°C. Después se añadió una disolución de NH₄Cl sat./NaCl sat. = 2/1 (1200 ml), manteniendo la temperatura a -45°C. Se añadió agua (800 ml) para disolver el precipitado amarillo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl al 13% acuoso (800 ml) y se concentraron hasta la sequedad. Entonces se añadió EtOAc (6000 ml) y la disolución se evaporó a presión reducida para eliminar el agua. El residuo se disolvió parcialmente en EtOAc (aproximadamente 400 ml), obteniéndose una cosecha que se aisló mediante filtración (273 g). Los licores se concentraron hasta la sequedad; se añadieron EtOAc (~200 ml) y ciclohexano (~400 ml) conduciendo a una suspensión que se filtraba dando una segunda cosecha (66 g). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,93 (d, 2H); 7,57 (td, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,27 (m, 3H); 7,14 (d, 2H); 5,24 (s, 2H); 4,04 (m, 1H); 3,61 (s, 3H); 3,03 (m, 2H); 1,94 (m, 2H); 1,38 (s, 9H).

Descripción 32: (2S)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D32)



A una disolución de (2S)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-5-oxopentanoato de metilo (D31, 339 g) en DCM seco (3390 ml) a 0°C se le añadió ácido trifluoroacético (TFA) (640 ml) gota a gota. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se eliminó el disolvente y el exceso de TFA al vacío, y el aceite oscuro resultante se destiló con EtOAc (1700 ml) y se dejó durante la noche a un vacío elevado. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite rojo (818 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,16 (m, 2H); 7,60 (td, 1H); 7,46 (m, 1H); 7,34 (m, 2H); 7,27 (m, 2H); 5,32 (s, 2H); 5,25 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,57 (m, 2H); 2,60 (m, 1H); 2,34 (m, 1H).

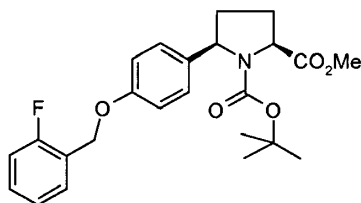
Descripción 33: (5R)-5-(4-(((2-Fluorofenil)metil)oxi)fenil)-L-prolinato de metilo (D33)



Se dividió (2S)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D32) en tres lotes. El primer lote de (2S)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D32, 10 g) se disolvió en EtOAc (100 ml) en un reactor de hidrogenación. Se añadió PUC Degussa tipo F101 RA/W (5% de Pt sobre C, contenido de humedad alrededor de 50%, 0,7 g) y a continuación el reactor se cargó con H₂, presurizando hasta 2 atm. La reacción comenzó encendiendo el agitador y se dejó durante aproximadamente 2 horas en agitación. El reactor se abrió y se expuso al aire, el catalizador gastado se eliminó mediante filtración a través de Celite, y se lavó con EtOAc (2 x 50 ml). Esta disolución se trató con una disolución de Na₂CO₃ al 13% en p/p (50 ml). La mezcla se agitó durante al menos 10 minutos, y después se dejó que las fases se separaran. Se retiró la fase acuosa. La disolución resultante se concentró hasta la sequedad (3,32 g). El segundo lote de (2S)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D32, 300 g) se disolvió en EtOAc (3000 ml) en un reactor de hidrogenación. Se añadió Pt/C Degussa tipo F101 RA/W (5% de Pt sobre C, contenido de humedad

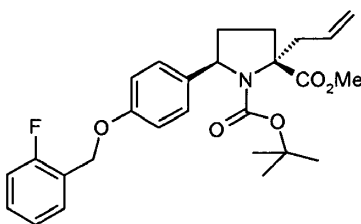
alrededor de 50%, 21 g) y a continuación el reactor se cargó con H₂, presurizando hasta 2 atm. La reacción comenzó encendiendo el agitador y se dejó durante aproximadamente 2 horas en agitación. El reactor se abrió y se expuso al aire, el catalizador gastado se eliminó mediante filtración a través de Celite, y se lavó con EtOAc (2 x 900 ml). Esta disolución se trató con una disolución de Na₂CO₃ al 15% en p/p (1500 ml). La mezcla se agitó durante al menos 10 minutos, y después se dejó que las fases se separaran. Se retiró la fase acuosa, y después la capa orgánica se lavó una vez con NaCl al 20% en p/p (1500 ml). La disolución resultante se concentró hasta la sequedad (127 g). El tercer lote de (2S)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D32, 360 g) se disolvió en EtOAc (3600 ml) en un reactor de hidrogenación. Se añadió Pt/C Degussa de tipo F101 RA/W (Pt al 5% sobre C, contenido en humedad aproximadamente 50%, 25,2 g), y después el reactor se llenó con H₂, presurizando a 202,6 kPa. La reacción comenzó encendiendo el agitador y se dejó durante aproximadamente 1,5 horas en agitación. El reactor se abrió y se expuso al aire, el catalizador gastado se eliminó mediante filtración a través de Celite, y se lavó con EtOAc (2 x 720 ml). Esta disolución se trató con una disolución de Na₂CO₃ al 15% en p/p (1800 ml). La mezcla se agitó durante al menos 10 minutos, y después se dejó que las fases se separaran. Se retiró la fase acuosa, y después la capa orgánica se lavó una vez con NaCl al 20% en p/p (1800 ml). La disolución resultante se concentró hasta sequedad (141 g). Los tres residuos reunidos se purificaron mediante cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con ciclohexano / acetato de etilo (de 6:4 a 4:5) para proporcionar el compuesto del epígrafe (186,4 g). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7,55 (dt, 1H); 7,41 (m, 1H); 7,34 (m, 2H); 7,23 (m, 2H); 6,97 (m, 2H); 5,12 (s, 2H); 4,09 (dd, 1H); 3,83 (dd, 1H); 3,66 (s, 3H); 2,97 (sa, 1H); 2,04 (m, 2H); 1,94 (m, 1H); 1,52 (m, 1H).

Descripción 34: (2S,5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D34)



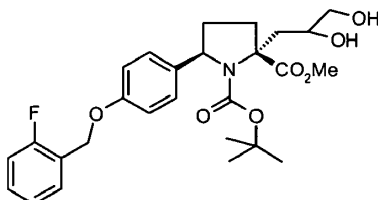
Se disolvió (5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinato de metilo (D33, 175 g) en EtOAc (1000 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (127,5 g) en EtOAc (750 ml) en aproximadamente 1 hora, manteniendo la temperatura a aproximadamente 0°C. Después la temperatura aumentó hasta 25°C y la reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. Se añadió ácido málico racémico al 28% en p/p (350 ml) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 10 min. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (700 ml). El pH acuoso era aproximadamente 8. La fase orgánica se concentró hasta un volumen bajo y a continuación se separó por arrastre con ciclohexano (3 x 350 ml) para proporcionar el compuesto del epígrafe (240,8 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7,54 (m, 1H); 7,50 (d, 2H); 7,33 (m, 1H); 7,18 (dt, 1H); 7,11 (m, 1H); 6,98 (d, 2H); 5,16 (2s, 2H); 4,97-4,46 (2ma, 1H); 4,73-4,37 (2t, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,32 (m, 1H); 2,21 (m, 1H); 2,08 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,43-1,18 (2 sa, 9H).

Descripción 35: (2R,5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-(2-propen-1-il)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D35)



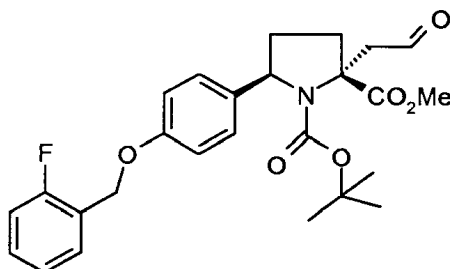
El (2S,5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo bruto previo (D34) se dividió en dos lotes. El primero (100 g) se disolvió en THF seco (1000 ml), después se añadió bromuro de alilo (42,25 g) y, por último, la mezcla se enfrió hasta -30°C. Se añadió LiHMDS 1 M en THF (439 ml) gota a gota en aproximadamente 1,5 horas, manteniendo la temperatura a aproximadamente -30°C. Se añadió agua (100 ml) y se dejó que la temperatura alcanzase 0°C. Se añadió NH₄Cl saturado (500 ml), seguido de agua (400 ml) y EtOAc (500 ml). La reacción se calentó hasta 25°C y se retiró la capa acuosa. La capa orgánica se concentró hasta aproximadamente 700 ml y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir el compuesto del epígrafe como un aceite (119,8 g). El segundo lote (135 g) se hizo reaccionar de forma similar utilizando THF seco (1350 ml), bromuro de alilo (57,04 g) y LiHMDS 1 M en THF (471,5 ml). Después del tratamiento, el compuesto del epígrafe se aisló como un aceite (179 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,53 (m, 1H); 7,39 (m, 3H); 7,22 (m, 2H); 6,95 (m, 2H); 5,82 (m, 1H); 5,12 (m, 4H); 4,80-4,59 (2m, 1H); 3,74-3,71 (2s, 3H); 3,01-1,52 (m, 6H); 1,29-0,98 (2s, 9H).

Descripción 36: (2R,5R)-2-(2,3-dihidroxiopropil)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D36)



La reacción se realizó con dos lotes distintos de (2R,5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2-(2-propen-1-il)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo obtenido en la etapa previa (D35). El primer lote (119,8 g) se disolvió en una mezcla de acetona/agua 10/1 (1200 ml). Se añadió $K_2OsO_4 \cdot H_2O$ (4,7 g) seguido por NMO (41,4 g) después de unos pocos minutos. La mezcla se agitó durante 7,5 horas. La mezcla de reacción se trató con EtOAc (1200 ml) y se lavó con NH_4Cl saturado (1200 ml) y después con $NaHCO_3$ saturado (1200 ml). La capa orgánica se filtró a través de un lecho corto de Celite/carbono activado y se concentró hasta un volumen pequeño. Se añadió EtOAc (500 ml) y la disolución se lavó con salmuera (300 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó hasta la sequedad, se añadió EtOAc (300 ml) y se filtró a través de un filtro CUNO y se lavó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se concentró hasta la sequedad para producir el compuesto del epígrafe (135 g). El segundo lote (179 g) se disolvió en una mezcla de acetona/agua 10/1 (1800 ml). Se añadió $K_2OsO_4 \cdot H_2O$ (5,5 g) seguido por NMO (56,8 g) después de unos pocos minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se trató con EtOAc (900 ml) y se lavó con NH_4Cl saturado (2 x 900 ml) y después con $NaHCO_3$ saturado (900 ml). La capa orgánica se filtró a través de un bloque de celita y se concentró hasta un volumen bajo para proporcionar el compuesto del epígrafe (250 g). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 7,54 (m, 1H); 7,40 (m, 3H); 7,22 (m, 2H); 6,95 (m, 2H); 5,11 (m, 2H); 4,95-4,25 (m, 3H); 3,70 (ma, 3H); 3,50-3,10 (m, 3H); 2,50-1,50 (m, 6H); 1,30-0,95 (4 sa, 9H).

Descripción 37: (2R,5R)-5-(4-[(2-Fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2-(2-oxoetil)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D37)



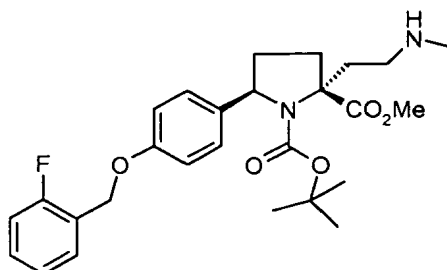
Procedimiento 1: La reacción se realizó con dos lotes distintos de (2R,5R)-2-(2,3-dihidroxiopropil)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo obtenido en la etapa previa (D36). El primer lote (135 g) se disolvió en una mezcla de acetona/agua 10/1 (2000 ml) y se añadió $NaIO_4$ (74,54 g). La disolución se volvió de marrón a amarilla y se formó una suspensión. La mezcla se agitó durante la noche a 25°C. Se añadió $NaIO_4$ adicional (2 x 5,73 g) y se agitó durante 24 horas más. Se añadió EtOAc (1000 ml), seguido de agua (1000 ml). Después de mezclar, la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se concentró hasta un aceite amarillo y se destiló con EtOAc (250 ml) para producir el compuesto del epígrafe (109 g). El segundo lote (250 g) se disolvió en una mezcla de acetona/agua 10/1 (1900 ml) y se añadió $NaIO_4$ (106 g). La disolución se volvió de marrón a amarilla y se formó una suspensión. La mezcla se agitó durante 6 horas y a continuación se añadió $NaIO_4$ adicional (8,15 g) y se agitó durante la noche. Se añadió EtOAc (1000 ml), seguido de agua (2000 ml). Después de mezclar, la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se concentró hasta un aceite amarillo y se separó por arrastre con EtOAc (300 ml) para proporcionar el compuesto del epígrafe (180 g). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 9,72 (m, 1H); 7,56 (m, 1H); 7,42 (m, 3H); 7,24 (m, 2H); 6,99 (m, 2H); 5,14 (m, 2H); 4,90-4,79 (2m, 1H); 3,80-3,77 (2s, 3H); 3,02 (m, 1H); 2,83 (m, 1H); 2,55-1,55 (m, 4H); 1,32-1,03 (2s, 9H).

También se obtuvo D37 mediante el procedimiento alternativo descrito a continuación:

Procedimiento 2: Una disolución de (2R,5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-2-(2-propen-1-il)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D35, 15 g) en metanol (200 ml) se enfrió hasta -10°C. Se hizo pasar ozono gaseoso a través de la disolución durante 2 horas, y después la mezcla se calentó hasta 0-5°C. Se añadió sulfuro de dimetilo (7,04 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0-5°C, y después a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla entonces se concentró al vacío a 35-50°C para producir un residuo. Este se trató con agua (45 ml), y a continuación se extrajo con DCM (2 x 37,5 ml). Los extractos reunidos se agitaron con una mezcla de gel de sílice de malla 60-120 (45 g), DCM (75 ml) y ácido oxálico al 10% (6 ml) durante 4 horas. A continuación,

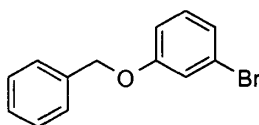
la mezcla se filtró y se lavó con DCM (75 ml)). Los filtrados reunidos se lavaron con agua (75 ml) y bicarbonato de sodio al 10% (75 ml) y agua (75 ml). La disolución entonces se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó, después se secó al vacío para producir el compuesto del epígrafe como una masa pastosa de color amarillo marrón (12,7 g).

Descripción 38: (2R,5R)-5-(4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-2-[2-(metilamino)etil]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D38)



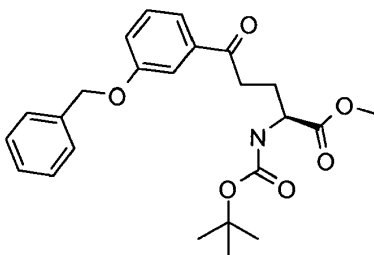
La reacción se realizó con dos lotes distintos de (2R,5R)-5-(4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-2-(2-oxoetil)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo obtenido en la etapa previa (D37, procedimiento 1). El primer lote (1,09 g) se disolvió en MeOH (440 ml) y se añadió disolución 2 M de MeNH₂ en MeOH (347 ml). Se añadió AcOH (11 ml). Se añadió NaBH(OAc)₃ (49 g) en porciones después de 10 minutos. Se añadió más NaBH(OAc)₃ (14,7 g) en porciones a 25°C. La mezcla de reacción se extinguió con ácido málico acuoso al 28% (200 ml), seguido de AcOEt (1000 ml). Se añadió K₂CO₃ hasta pH aproximadamente 9. La fase orgánica se concentró hasta la sequedad, se redisolvió en EtOAc (500 ml) y se extrajo con ácido cítrico al 20% (4 x 300 ml). Las fases acuosas reunidas se trataron con EtOAc (500 ml) y se añadió K₂CO₃ sólido hasta pH aproximadamente 9. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó bajo Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para producir el compuesto del epígrafe (80 g). El segundo lote (180 g) se disolvió en MeOH (628 ml) y se añadió una disolución 2 M de MeNH₂ en MeOH (300 ml). Se añadió AcOH (31 ml). Se añadió NaBH(OAc)₃ (78,8 g) en porciones a 0°C después de 10 minutos. La mezcla de reacción se extinguió con NH₄Cl saturado (890 ml) y EtOAc (890 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 300 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró hasta la sequedad, se redisolvió en EtOAc (500 ml) y se extrajo con ácido cítrico al 20% (6 x 150 ml). Las fases acuosas reunidas se trataron con EtOAc (600 ml) y se añadió K₂CO₃ sólido hasta pH 8/9. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del epígrafe (78 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7,55 (m, 1H); 7,42 (m, 3H); 7,25 (m, 2H); 6,98 (m, 2H); 5,14 (m, 2H); 4,85-4,69 (2m, 1H); 3,75-3,73 (2s, 3H); 2,36 (sa, 3H); 2,80-2,25 (m, 2H); 2,20-2,00 (m, 3H); 1,70 (m, 1H); 1,32-1,00 (2s, 9H).

Descripción 39: 3-bromofenil-fenilmetil-éter (D39):



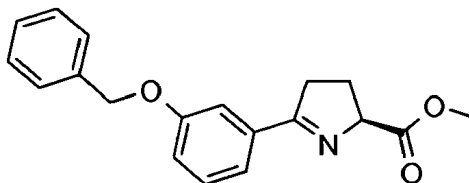
El compuesto del epígrafe se sintetizó (4,8 g, cuant.) utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 54, comenzando a partir de 3-bromofenol (3 g, 17,3 mmol) y bromuro de bencilo (2,1 ml); R_t (HPLC): 6,42 min.

Descripción 40: 2S)-2-([1,1-Dimetiletil]oxi]carbonil]amino)-5-oxo-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}pentanoato de metilo (D40):



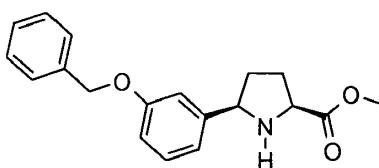
El compuesto del epígrafe se sintetizó (420 mg, 6%) utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 2, comenzando a partir de (2S)-5-oxo-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D1, 3,69 g, 15,2 mmol) y 3-bromofenil-fenilmetil-éter (D39); R_t (HPLC): 6,2 min.

Descripción 41: (2S)-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D41):



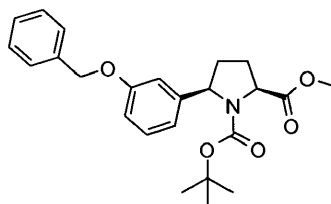
5 El compuesto del epígrafe se sintetizó (666 mg) utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 3, comenzando a partir de (2S)-2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-5-oxo-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}pentanoato de metilo (D40, 420 mg, 1 mmol). El material bruto se utilizó en la siguiente etapa sin mayor purificación. R_t (HPLC): 3,99 min.

Descripción 42: (5R)-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinato de metilo (D42)



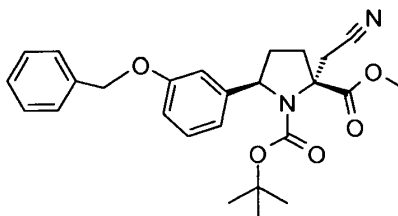
10 El compuesto del epígrafe se sintetizó (270 mg, 87%) utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 4, a partir de (2S)-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D41, 666 mg); R_t (HPLC): 3,70 min; MS: (ES/+) m/z : 312 [MH⁺], C₁₉H₂₁NO₃ requiere 311; ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 7,41 (d, 2H); 7,35 (t, 2H); 7,26-7,32 (m, 1H); 7,19-7,25 (m, 1H); 7,09 (t, 1H); 7,00 (d, 1H); 6,84 (dd, 1H); 5,04 (s, 2H); 4,17 (dd, 1H); 3,94 (dd, 1H); 3,74 (s, 3H); 2,01-2,24 (m, 3H); 1,63-1,75 (m, 1H).

Descripción 43: (2S,5R)-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D43)



15 El compuesto del epígrafe se sintetizó (2,6 g, cuant.) utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 6, comenzando a partir de (5R)-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinato de metilo (D42, 1,66 g, 5,33 mmol). El material bruto se utilizó en la siguiente etapa sin mayor purificación. R_t (HPLC): 6,55 min.

20 Descripción 44: (2R,5R)-2-(cianometil)-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D44)

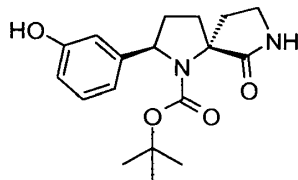


25 A una disolución de (2S,5R)-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D43, 1,93 g, 4,7 mmol) en THF seco (20 ml) a -78°C se le añadió LiHMDS (5,2 ml de una disolución 1 M en THF, 5,2 mmol). Se dejó que la mezcla se calentase hasta -30°C y se agitó durante 30 min a esa temperatura. Después la suspensión amarilla se enfrió hasta -78°C y se añadió bromoacetoniitrilo (2,2 ml, 30,9 mmol). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante 1 h y a continuación se extinguió con una disolución saturada de cloruro amónico. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando ciclohexano / acetato de etilo (9:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (1,15 g, 54%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): mezcla 2/1 de rotámeros; 7,31-7,47 (m, 5H); 7,22-7,28 (m, 2H); 7,07-7,12 (m, 1H); 6,85-6,91 (m, 1H); 5,05-5,17 (m, 3H principal + 3H secundario); 4,94 (sa, 1H principal); 3,88 (sa, 3H); 3,79 (sa, 1H secundario); 3,52 (d, 1H principal); 3,05-2,28 (m, 1H principal + 1H

30

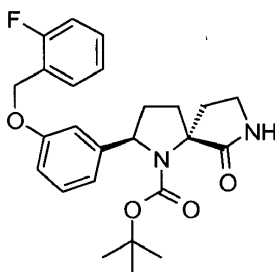
secundario); 2,62-2,77 (m, 1H); 2,39-2,57 (m, 1H); 2,23-2,33 (m, 1H); 1,92-2,08 (m, 1H); 1,44 (s, 9H secundario); 1,14 (s, 9H principal).

Descripción 45: (2R,5R)-2-(3-hidroxifenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D45)



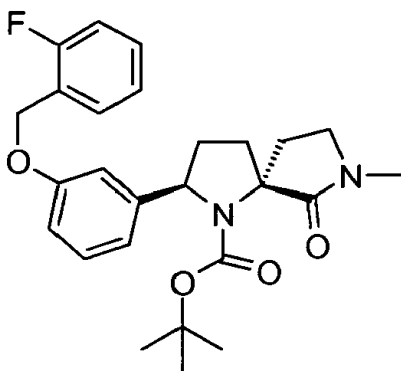
- 5 A una disolución de (2R,5R)-2-(cianometil)-5-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D44, 1,15 g, 2,55 mmol) en metanol (40 ml) se le añadió níquel Raney (suspensión en agua, 10 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (709,1 kPa) durante 4 horas. El catalizador se retiró mediante filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo sólido se trató con tolueno (3 x 20 ml) y se secó al vacío. El aceite bruto obtenido se sometió a reflujo en metanol (100 ml) durante 7 horas hasta que se observó la finalización de la ciclación. El disolvente se eliminó a presión reducida y el material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando diclorometano / metanol (de 100:0 a 95:5) para producir el compuesto del epígrafe (0,41 g, 48%).

Descripción 46: (2R,5R)-2-(3-[(2-Fluorofenil)metil]oxi)fenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D46)



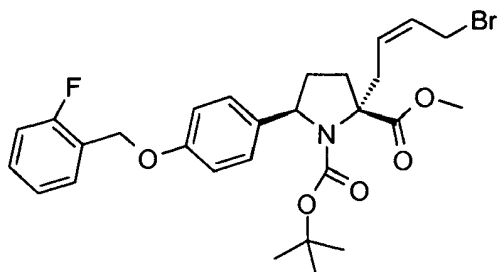
- 15 El compuesto del epígrafe (0,420 g, 78%) se preparó a partir de (2R,5R)-2-(3-hidroxifenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D45, 410 mg, 1,23 mmol) y bromuro de 2-fluorobencilo utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 11.

20 Descripción 47: (2R,5R)-2-(3-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-7-metil-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D47)



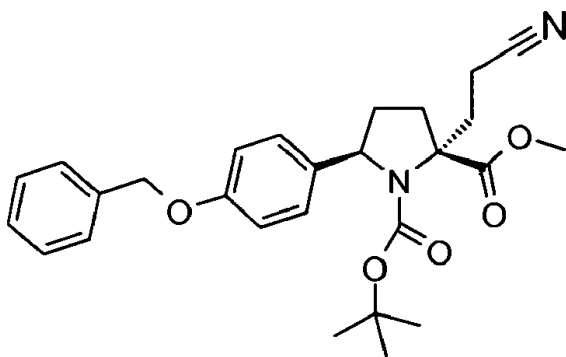
- 25 A una disolución de (2R,5R)-2-(3-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D46, 60 mg, 0,14 mmol) en DMF (1 ml) a 0°C se le añadió NaH (8 mg de una dispersión en aceite mineral al 60%, 0,20 mmol), en una porción. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante 15 min. Se añadió yoduro de metilo (25 µl, 0,41 mmol) a la mezcla y después de 1 h la reacción se extinguió con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando ciclohexano / acetato de etilo (7:3) para producir el compuesto del epígrafe (70 mg, cuant.); R_t (HPLC): 6,03 min; MS: (ES/+) m/z: 477 [M+Na⁺]; C₂₆H₃₁FN₂O₄ requiere 454.

Descripción 48: (2R,5R)-2-[(2Z)-4-bromo-2-buten-1-il]-5-{4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D48)



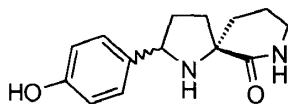
A una disolución de (2S,5R)-5-{4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D34, 0,2 g, 0,47 mmol) en THF seco (2 ml) a -78°C se le añadió LiHMDS (0,51 ml de una disolución 1 M en THF, 0,51 mmol). Se dejó que la mezcla se calentase hasta -30°C y se agitó durante 30 min a esa temperatura. La suspensión amarilla se enfrió hasta -78°C y se añadió (2Z)-1,4-dibromo-2-buten-1-ol (0,30 ml, 2,81 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 40 min y después se extinguió con una disolución de cloruro de amonio saturada. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando ciclohexano / acetato de etilo (9:1) para producir el compuesto del epígrafe (101 mg, 38%); R_t (HPLC): 7,42 min; MS: (ES/+) m/z: 462 y 464 [MH^+ - Boc]; $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{BrFNO}_5$ requiere 562.

Descripción 49: (2R,5R)-2-(2-cianoetil)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D49)



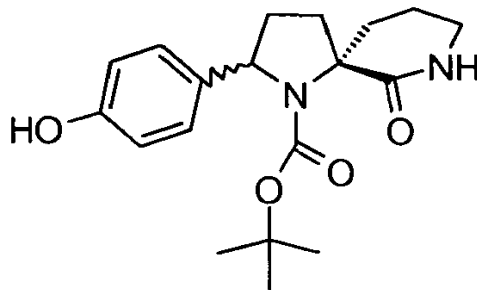
A una disolución de (2S,5R)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D6, 200 mg, 0,49 mmol) en THF seco (2 ml) a -78°C se le añadió LiHMDS (0,53 ml de una disolución 1 M en THF, 0,53 mmol). Se dejó que la mezcla se calentase hasta -30°C y se agitó durante 30 min a esa temperatura. Después la suspensión amarilla se enfrió hasta -78°C y se añadió bromopropionitrilo (0,24 ml, 2,92 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h y después se extinguió con una disolución de cloruro de amonio saturada. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando ciclohexano / acetato de etilo (9:1) para producir el compuesto del epígrafe (107 mg, 52%).

Descripción 50: (5S)-2-(4-hidroxifenil)-1,7-diazaespiro[4.5]decan-6-ona (D50)



A una disolución de (2R,5R)-2-(2-cianoetil)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D49, 215 mg, 0,46 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió níquel Raney (suspensión en agua, 1 espátula) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (607,8 kPa) durante 4,5 horas. El catalizador se retiró mediante filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se trató con tolueno (3 x 20 ml) y se secó al vacío. El aceite bruto obtenido se disolvió en diclorometano y la disolución resultante se enfrió hasta 0°C y se añadió TFA (0,2 ml) gota a gota. Después de 1 h a temperatura ambiente el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante una columna SCX y mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando diclorometano / metanol (95:5) para producir el compuesto del epígrafe (22 mg, 19%) como una mezcla 66/33 de epímeros en la posición bencílica; R_t (HPLC): 2,16 min; MS: (ES/+) m/z: 247 [MH^+]; $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ requiere 246.

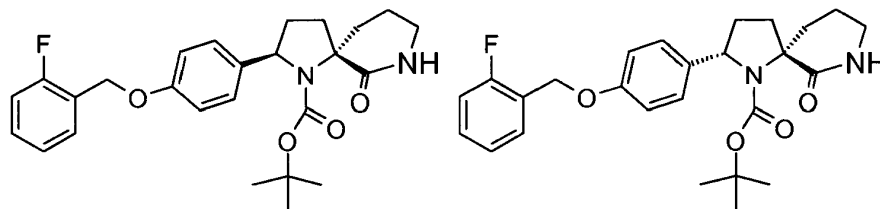
Descripción 51: (5S)-2-(4-Hidroxifenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.5]decano-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D51)



A una disolución de (5S)-2-(4-hidroxifenil)-1,7-diazaespiro[4.5]decan-6-ona (D50, 21 mg, 0,85 mmol) en THF (1 ml), disolución acuosa de NaHCO_3 al 5% (1 ml) y t-butanol (1 ml) se le añadió Boc_2O (372 mg, 1,70 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Una extracción con acetato de etilo, seguida de la eliminación del disolvente, produjo un aceite bruto que se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando ciclohexano / acetato de etilo (100:0, 95:5, 90:10, 80:20, 50:50, 0:100) para producir el compuesto del epígrafe (20 mg, 68%) como una mezcla 80/20 de epímeros en la posición bencílica; R_t (HPLC) 3,69 min (epímeros secundarios) y 4,14 min (epímeros principales); LC-MS: (ES/+) R_t 5,23 min; m/z: 693 [dímero H^+] isómero secundario; R_t 5,97 min m/z: 693 [dímero H^+] isómero principal.

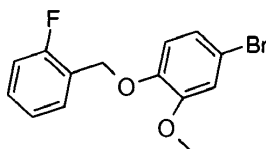
Descripción 52: (2R,5S)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.5]decano-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D52)

Descripción 53: (2S,5S)-2-(4-[(2-Fluorofenil)metil]oxi)fenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.5]decano-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D53)



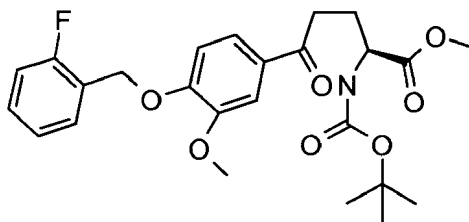
Los compuestos del epígrafe se prepararon (D52: 20 mg, 76%; D53: 3 mg, 11%) utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 11, comenzando a partir de (5S)-2-(4-hidroxifenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.5]decano-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D51) y bromuro de 2-fluorobencilo; D52: R_t (HPLC) 5,92 min; MS: (ES/+) 909 [dímero H^+]. D53: R_t (HPLC) 5,73 min; MS: (ES/+) 909 [dímero H^+].

Descripción 54: 4-bromo-1-[(2-fluorofenil)metil]oxi-2-(metiloxi)benceno (D54)



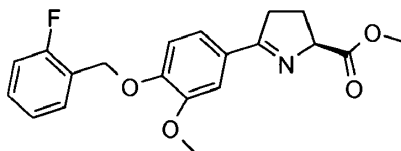
Una suspensión de 4-bromo-2-(metiloxi)fenol (3,0 g, 14,78 mmol), carbonato potásico (2,99 g, 22,17 mmol) y bromuro de 2-fluorobencilo (1,78 ml, 14,78 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Se añadió éter dietílico. La fase orgánica entonces se lavó con agua y NaOH 1 M, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para producir el compuesto del epígrafe (4,388 g, cuant.); R_t (HPLC): 6,25 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,0 (m, 2H), 5,1 (s, 2H), 3,7 (s, 3H).

Descripción 55: (2S)-2-[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil]amino-5-[4-[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-5-oxopentanoato de metilo (D55)



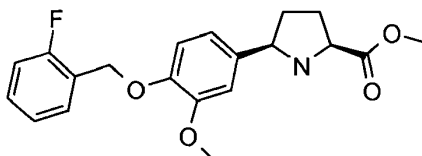
Se añadió 1,2-dibromoetano (106 μ l, 232 mg, 1,233 mmol) a una suspensión de magnesio (300 mg, 12,33 mmol) en THF seco (3 ml). Entonces se añadió gota a gota una disolución de 4-bromo-1-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]-2-(metiloxi)benceno (D54, 2,40 g, 8,22 mmol) en THF seco (17 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. Se controló la formación de Grignard mediante HPLC (R_t (HPLC, 1-fluoro-2-[[2-(2-(metiloxi)fenil]oxi)metil]benceno): 5,59 min, R_t (HPLC, D54): 6,24 min). Cuando la reacción se detuvo se añadió más 1,2-dibromoetano (0,1 eq.). Después de que finalizase la formación de Grignard, la mezcla se añadió gota a gota a una disolución de (2S)-5-oxo-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D1, 1 g, 4,11 mmol) en THF seco (20 ml) a -65°C . Se continuó la agitación a -65°C durante 3,5 h. Después se añadió isopropanol y éter dietílico, la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de cloruro de amonio, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó mediante una cromatografía de desarrollo rápido, utilizando un gradiente de ciclohexanos / acetato de etilo (de 40% a 100%) para producir el compuesto del epígrafe (900 mg, 46%); MS: (ES/+) m/z : 376 [M-BOC+]; $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{FNO}_7$ requiere 475; UPLC: 0,84 min, m/z : 476 [MH+], ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,6 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3-7,2 (m, 4H), 5,2 (s, 2H), 4,1 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 3,2-3,0 (m, 2H), 2,1-2,0 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,4 (s, 9H).

Descripción 56: (2R)-5-[4-[(Fenilmetil)oxi]fenil]-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D56):



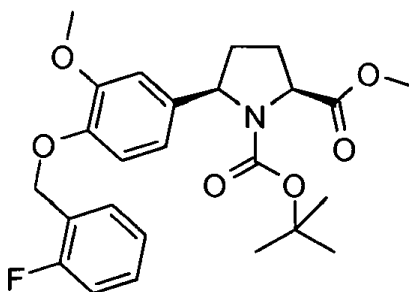
El compuesto del epígrafe se sintetizó utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 32, comenzando a partir de (2S)-2-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-5-[4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-metiloxi]fenil]-5-pentanoato de metilo (D55, 900 mg, 1,892 mmol). El material bruto (1,6 g) se utilizó en la siguiente etapa sin mayor purificación. UPLC: R_t = 0,60 min, MS: (ES/+) 358 m/z : [MH+]; $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FNO}_4$ requiere 357.

Descripción 57: (5R)-5-[4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-L-prolinato de metilo (D57)



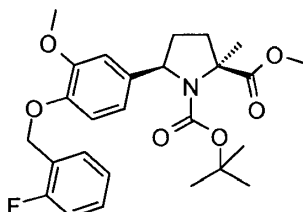
Una suspensión de (2R)-5-[4-[(fenilmetil)oxi]fenil]-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo (D56, 1,6 g) y Pt/C de Degussa tipo F101 RAW (5% de Pt sobre C, contenido en humedad aproximadamente 50%, 80 mg) en acetato de etilo (10 ml) se agitó durante 2 h bajo una atmósfera de hidrógeno (1010,3 kPa). La disolución se filtró a través de Celite, se evaporó y se purificó utilizando un cartucho SCX para producir el compuesto del epígrafe (605 mg); UPLC: R_t = 0,56 min, MS: (ES/+) m/z : 360 [MH+]; $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FNO}_4$ requiere 359; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 4,1 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 3,0 (sa, 1H), 2,1 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,5 (m, 1H).

Descripción 58: (2S,5R)-5-[4-[[2-(2-Fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-1,2-pirrolidincarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D58):



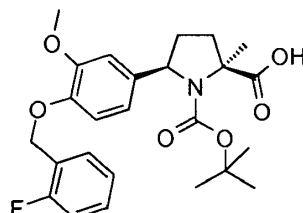
El compuesto del epígrafe (0,58 g, 89%) se sintetizó utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 6, utilizando (5R)-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-L-prolinato de metilo (D57, 0,51 g, 1,42 mmol); R_t (HPLC): 6,35 min; MS: (ES/+) m/z : 482 [M+Na]; $C_{25}H_{30}FNO_6$ requiere 459; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,51-7,60 (m, 1H), 7,33-7,50 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 7,03-7,11 (m, 1H), 6,83-6,99 (m, 2H), 5,21 y 5,23 (s, s, 2H), 4,92-5,02 y 4,67-4,77 (m, m, 1H), 4,42-4,52 y 4,30-4,40 (m, m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,24-2,36 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 1H), 2,00-2,12 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 1H), 1,42 y 1,16 (s, s, 9H).

Descripción 59: (2S,5R)-5-[4-[[[(2-Fluorofenil)metil]oxi]-3-metiloxi]fenil]-2-metil-1,2-pirrolidincarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo : (D59)



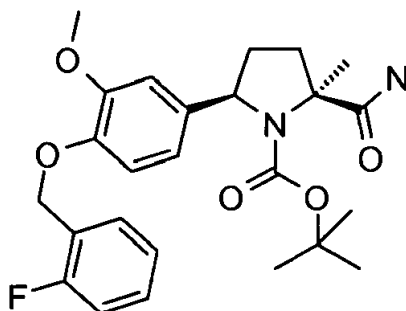
El compuesto del epígrafe (0,16 g, 68%) se sintetizó utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 7, utilizando (2S,5R)-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-etilo (D58, 0,23 g, 0,5 mmol); R_t (HPLC): 6,58 min; MS: (ES/+) m/z : 496 [M+Na]; $C_{26}H_{32}FNO_6$ requiere 473.

Descripción 60: (5R)-1-[[[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil]-5-[4-[[[(2 fluorofenil)metil]oxi]-3(metiloxi)fenil]-2-metil-L-prolina (D60)



A una disolución de (2S,5R)-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-2-metil-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D59, 160 mg, 0,34 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió una disolución de LiOH.H₂O (29 mg, 0,68 mmol) en H₂O (0,5 ml), y la mezcla se calentó en un sintetizador de microondas durante 70 min a 100°C. Después de la evaporación del metanol, la fase acuosa se acidificó hasta pH 3,5/4 con una disolución de ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó, produciendo el compuesto del epígrafe (sólido blanco, 150 mg, 97%); R_t (HPLC): 5,89 min; MS: (ES/-) m/z : 482 [M+Na]; $C_{25}H_{30}FNO_6$ requiere 459.

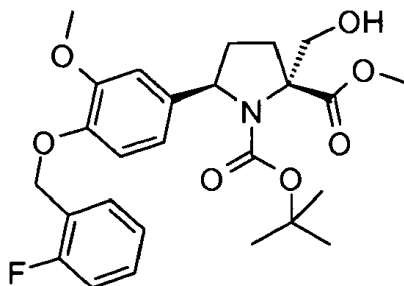
Descripción 61: (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-2-metil-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D61)



Una disolución de (5R)-1-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-2-metil-L-prolina (D60, 150 mg, 0,33 mmol), diisopropiletilamina (0,115 ml, 0,66 mmol) y TBTU (116 mg, 0,36 mmol) en DMF seca (5 ml) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió HMDS (0,106 ml, 0,5 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y la suspensión resultante se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó tres veces con salmuera enfriada en hielo. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando ciclohexano y acetato de etilo (de 8:2 a

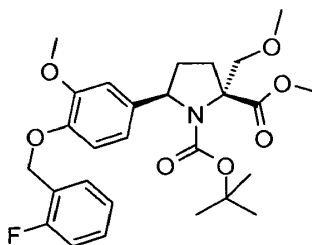
7:3) para producir el compuesto del epígrafe (110 mg, 73%); R_t (HPLC): 5,68 min; MS: (ES/+) m/z : 481 [M+Na] $C_{25}H_{31}FN_2O_5$ requiere 458.

Descripción 62: (2R,5R)-5-[4-[[[(2-Fluorofenil metil)oxi]-3-(metiloxi)fenil]-2-(hidroximetil)-1,2-pirrolidincarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D62)



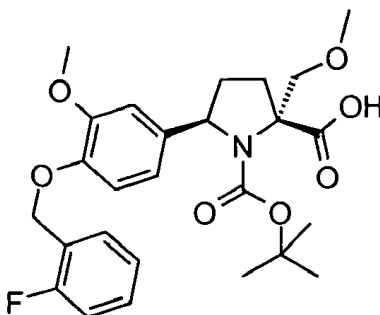
A una disolución de (2S,5R)-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-1,2-pirrolidincarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D58, 0,35 g, 0,76 mmol) en THF seco (6 ml) a -78°C se le añadió gota a gota LiHMDS (0,80 ml, 0,80 mmol, disolución 1 M en THF). Se dejó que la mezcla se calentase hasta -40°C y se agitó durante 40 min a esa temperatura. A continuación, la mezcla se enfrió de nuevo hasta -78°C y se añadió formiato de etilo (1,23 ml, 15,2 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 8 h más a la misma temperatura. La reacción se extinguió con salmuera, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El material bruto se disolvió en MeOH (5 ml) a 0°C y se añadió NaBH_4 (30 mg, 0,79 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a la misma temperatura. La reacción se extinguió con una disolución de NaHCO_3 acuoso al 5%, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando ciclohexano y acetato de etilo (de 9:1 a 75:25) para producir el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (170 mg, 46%); R_t (HPLC): 5,78 min; MS: (ES/+) m/z : 512 [M+Na]; $C_{26}H_{32}FNO_7$ requiere 489.

Descripción 63: (2R,5R)-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-2-[(metiloxi)metil]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D63)



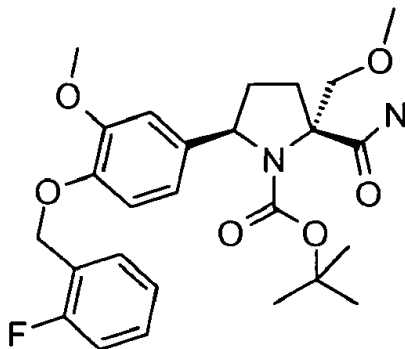
A una disolución de (2R,5R)-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-2-(hidroximetil)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D62, 170 mg, 0,35 mmol) y yoduro de metilo (44 μl , 0,70 mmol) en DMF seca (2 ml) a 0°C se le añadió NaH (dispersión en aceite mineral al 60%) (21 mg, 0,52 mmol), y la mezcla se agitó durante 1,5 h de 0°C a la temperatura ambiente. La reacción se extinguió con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con salmuera enfriada en hielo, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando ciclohexano / acetato de etilo (de 1:0 a 85:15) para producir el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (150 mg, 86%); R_t (HPLC): 6,62 min; MS: (ES/+) m/z : 526 [M+Na]; $C_{27}H_{34}FNO_7$ requiere 503.

Descripción 64: (5R)-1-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-2-[(metiloxi)metil]-L-prolina (D64)



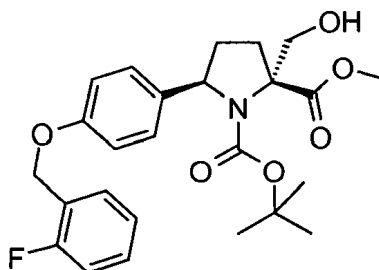
El compuesto del epígrafe (sólido blanco, 140 mg, 97%) se preparó utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 60, utilizando (2R,5R)-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-2-[(metiloxi)metil]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D63, 150 mg, 0,30 mmol); R_t (HPLC): 5,96 min. MS: (ES/+) m/z: 512 [M+Na]; $C_{26}H_{32}FNO_7$ requiere 489.

- 5 Descripción 65: (2R,5R)-2-(aminocarbonil)-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-2-[(metiloxi)metil]-1-pirrolidindicarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D65)



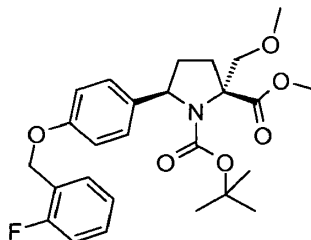
- 10 El compuesto del epígrafe (70 mg, 50%) se preparó utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 61, utilizando (5R)-1-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-2-[(metiloxi)metil]-L-prolina (D64, 140 mg, 0,29 mmol); R_t (HPLC): 5,85 min; MS: (ES/+) m/z: 389 [MH-Boc]; $C_{26}H_{33}FN_2O_6$ requiere 488.

Descripción 66: (2R,5R)-5-[4-[[[(2-Fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-(hidroximetil)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo: (D66)



- 15 El compuesto del epígrafe (930 mg) se preparó utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 62, utilizando (2S,5R)-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D34, 0,80 g, 1,86 mmol), preparado mediante un procedimiento análogo al descrito en la presente anteriormente; R_t (HPLC): 6,05 min; MS: (ES/+) m/z: 482 [M+Na]; $C_{25}H_{30}FNO_6$ requiere 459.

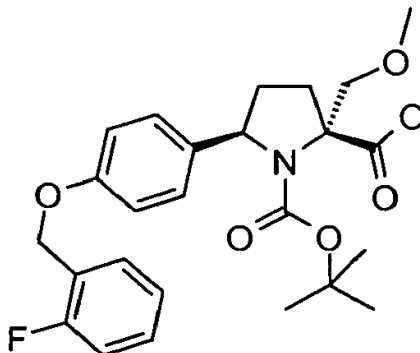
- 20 Descripción 67: (2R,5R)-5-[4-[[[(2-Fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-[(metiloxi)metil]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo: (D67)



- 25 A una disolución de (2R,5R)-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-(hidroximetil)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D66, 480 mg, 1,04 mmol) y yoduro de metilo (130 μ l, 2 mmol) en DMF seca (2 ml) a 0°C se le añadió hidruro de sodio (60 mg, 1,5 mmol, dispersión en aceite mineral al 60%), y la mezcla se agitó durante 1,5 h de 0°C a la temperatura ambiente. Un segundo lote de (2R,5R)-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-(hidroximetil)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D62, 46 mg, 0,1 mmol) se disolvió en DMF seca (0,5 ml) y se añadió yoduro de metilo. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió hidruro de sodio (6 mg, 0,15 mmol, dispersión en

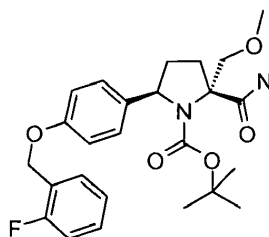
aceite mineral al 60%), y la mezcla se agitó durante 1,5 h de 0°C a la temperatura ambiente. Las reacciones se extinguieron con salmuera/hielo, y las dos mezclas se reunieron y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con salmuera enfriada en hielo, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para producir el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (540 mg); R_t (HPLC): 6,89 min; MS: (ES/+) m/z: 496 [M+Na] C₂₆H₃₂FNO₆ requiere 473; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7,48-7,59 (m, 1H); 7,42-7,48 (m, 2H); 7,28-7,36 (m, 1H); 7,13-7,21 (m, 1H); 7,03-7,13 (m, 1H); 6,89-7,00 (m, 2H); 5,13 y 5,16 (s, s, 2H); 4,94-5,06 y 4,74-4,83 (m, m, 1H); 4,09-4,19 (m, 1H); 3,78-3,96 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,41 (s, 3H); 2,44-2,70 (m, 1H); 2,17-2,36 (m, 2H); 1,69-1,87 (m, 1H); 1,11 y 1,40 (s, s, 9H).

Descripción 68: (5R)-1-[[[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil]-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-[(metiloxi)metil]-L-prolina (D68)



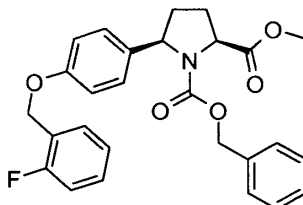
El compuesto del epígrafe (sólido blanco, 510 mg, 97%) se preparó utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 60, utilizando (2R,5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-[(metiloxi)metil]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D67, 540 mg, 1,14 mmol); R_t (HPLC): 6,17 min. MS: (ES/-) m/z: 482 [M+Na] C₂₅H₃₀FNO₆ requiere 459; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 12,57-12,98 (sa, 1H); 7,50-7,61 (m, 1H); 7,34-7,49 (m, 3H); 7,16-7,30 (m, 2H); 6,88-7,01 (m, 2H); 5,11 y 5,13 (s, s, 2H); 4,63-4,72 y 4,78-4,86 (m, m, 1H); 3,92 y 4,03 (d, d, 1H); 3,65 y 3,72 (d, d, 1H); 3,29 (s, 3H); 2,35-2,46 y 2,53-2,60 (m, m, 1H); 2,05-2,24 (m, 2H); 1,49-1,71 (m, 1H); 1,02 y 1,33 (s, s, 9H).

Descripción 69: (2R,5R)-2-(Aminocarbonil)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-[(metiloxi)metil]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1,1-dimetiletilo: (D69)



El compuesto del epígrafe (400 mg, 78%) se preparó utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 61, utilizando (5R)-1-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-[(metiloxi)metil]-L-prolina (D68, 510 mg, 1,11 mmol); R_t (HPLC): 6,07 min; MS: (ES/+) m/z: 481 [M+Na]; C₂₅H₃₁FN₂O₅ requiere 458.

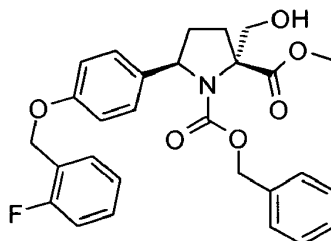
Descripción 70: (2S,5R)-5-[[[(2-Fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 2-metil-1-(fenilmetilo) (D70)



A una disolución de (5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinato de metilo (D33, 2,5 g, 7,6 mmol) y diisopropiletilamina (2 ml, 11,4 mmol) en DCM seco (25 ml) a 0°C se le añadió gota a gota clorofornio de bencilo (1,3 ml, 9,1 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h de 0°C a la temperatura ambiente. La mezcla se lavó con una disolución de ácido cítrico al 20% y después con salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando ciclohexano y acetato de etilo

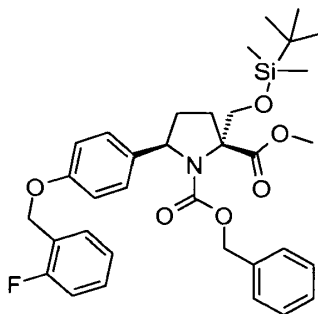
(85:15) para producir el compuesto del epígrafe (3,4 g, 97%) como un sólido blanco; R_t (HPLC) 6,56 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,42-7,60 (m, 3H); 7,29-7,42 (m, 3H); 7,15-7,25 (m, 3H); 7,06-7,15 (m, 1H); 6,86-7,03 (m, 3H); 5,10 y 5,15 (s, s, 2H); 4,84-5,04 (m, 3H); 4,48 y 4,55 (m, m, 1H); 3,69 y 3,84 (s, s, 3H); 2,27-2,39 (m, 1H); 2,16-2,27 (m, 1H); 2,03-2,16 (m, 1H); 1,91-2,03 (m, 1H),

- 5 Descripción 71: (2R,5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-(hidroximetil)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 2-metil-1-(fenilmetilo) (D71)



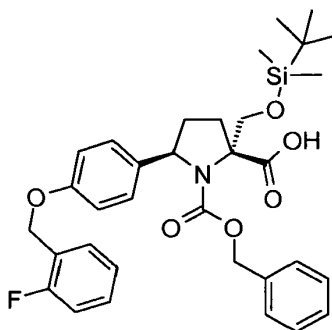
- 10 El compuesto del epígrafe (1,19 g, 46%) se preparó con un procedimiento similar al indicado previamente en la Descripción 62 utilizando (2S,5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 2-metil-1-(fenilmetilo) (D70, 2,0 g, 4,31 mmol). R_t (HPLC): 6,06 min; MS: (ES/+) m/z : 494 [MH]⁺; $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FNO}_6$ requiere 493.

Descripción 72: (2R,5R)-2-([[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi]metil)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 2-metil-1-(fenilmetilo) (D72)



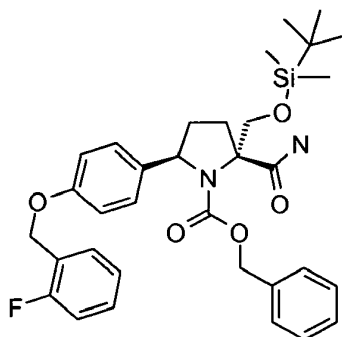
- 15 A una disolución de (2R,5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-(hidroximetil)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 2-metil-1-(fenilmetilo) (D71, 200 mg, 0,4 mmol) e imidazol (60 mg, 0,88 mmol) en DMF seca (1 ml) se le añadió cloruro de terc-butildimetilsililo, y la mezcla se agitó durante 36 horas. La reacción se extinguió con salmuera, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera enfriada en hielo, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando ciclohexano y acetato de etilo (de 1:0 a 9:1) para producir el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (180 mg, 74%); R_t (HPLC): 8,50 min; MS: (ES/+) m/z : 608 [MH]⁺; $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{FNO}_6\text{Si}$ requiere 607.
- 20

Descripción 73: (5R)-2-([[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi]metil)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1-[[[(fenilmetil)oxi]carbonil]-L-prolina) (D73)



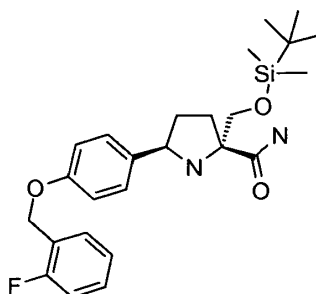
- 25 El compuesto del epígrafe (sólido blanco, 120 mg, 67%) se preparó utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 60, utilizando (2R,5R)-2-([[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi]metil)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 2-metil-1-(fenilmetilo) (D72, 180 mg, 0,3 mmol); R_t (HPLC): 7,98 min. MS: (ES/+) m/z : 594 [MH]⁺; $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{FNO}_6\text{Si}$ requiere 593.

Descripción 74: (2R,5R)-2-(aminocarbonil)-2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-1-pirrolidincarboxilato de fenilmetilo (D74)



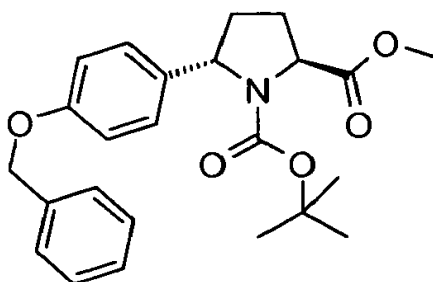
- 5 El compuesto del epígrafe (85 mg, 70%) se preparó utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 61, utilizando (5R)-2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-1-(((fenilmetil)oxi)carbonil)-L-prolina (D73, 120 mg, 0,20 mmol); R_t (HPLC): 7,82 min; MS: (ES/+) m/z : 593 $[MH]^+$; $C_{33}H_{41}FN_2O_5Si$ requiere 592.

Descripción 75: (5R)-2-(((1,1-Dimetiletil)-(dimetil)silil)oxi)metil)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-L-prolinamida (D75):



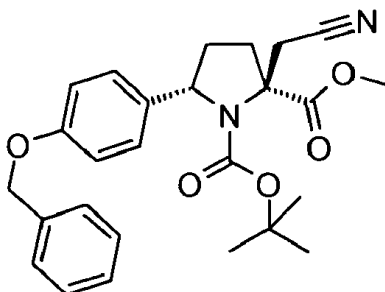
- 10 A una disolución de (2R,5R)-2-(aminocarbonil)-2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-1-pirrolidincarboxilato de fenilmetilo (D74, 85 mg, 0,14 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió paladio (10 mg, al 10 % en peso en una base en seco sobre carbono activado) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (101,3 kPa) durante 30 min. El catalizador se eliminó mediante filtración, el disolvente se retiró a presión reducida, y el material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando ciclohexano y acetato de etilo (de 9:1 a 75:25) para producir el compuesto del epígrafe (50 mg, 79%) como un aceite incoloro; R_t (HPLC): 5,00 min; MS: (ES/+) m/z : 459 $[MH]^+$; $C_{25}H_{35}FN_2O_3Si$ requiere 458.
- 15

Descripción 76: (2S,5S)-5-(4-Fenilmetil)oxi]fenil)-1,2-pirrolidincarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D76):



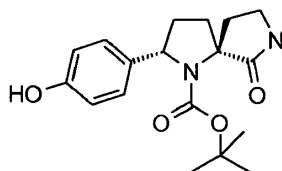
- 20 El compuesto del epígrafe (1,35 g, 82%) se preparó utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 6, utilizando (5R)-5-{4-[[fenilmetil)oxi]fenil]-L-prolinato de metilo (D5, 1,24 g, 3,98 mmol); R_t (HPLC): 6,45 min; MS: (ES/+) m/z : 434 $[M+Na]$; $C_{24}H_{29}NO_5$ requiere 411; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,21-7,53 (m, 5H); 7,05-7,16 (m, 2H); 6,91-6,98 (m, 2H); 5,00 y 5,16 (d, d, 1H); 5,05 y 5,07 (s, s, 2H); 4,51 y 4,63 (d, d, 1H); 3,77 y 3,78 (s, s, 3H); 2,37-2,53 (m, 1H); 2,22-2,37 (m, 1H); 1,89-2,00 (m, 1H); 1,72-1,85 (m, 1H); 1,22 y 1,42 (s, s, 9H).

Descripción 77: (2S,5S)-2-(Cianometil)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D77)



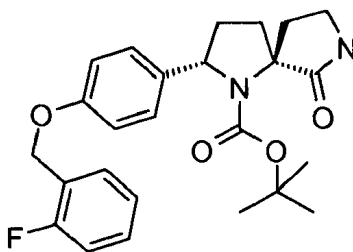
El compuesto del epígrafe (0,5 mg, 41%) se preparó utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 7, utilizando (2S,5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D76, 1,12 g, 2,72 mmol); R_t (HPLC): 6,39 min; MS: (ES/+) m/z : 473 [M+Na]; $C_{26}H_{30}N_2O_5$ requiere 450; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,30-7,49 (m, 7H); 6,91-7,00 (m, 2H); 5,10 (s, 2H); 4,91 y 5,08 (m, m, 1H); 3,88 y 3,90 (s, s, 3H); 3,04-3,59 (m, 2H); 2,55-2,74 (m, 1H); 2,36-2,51(m, 1H); 2,21-2,36 (m, 1H); 1,90-2,07 (m, 1H); 1,12 y 1,42 (s, s, 9H).

Descripción 78: (2S,5S)-2-Hidroxifenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D78)



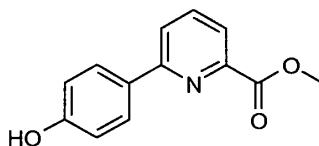
A una disolución de (2S,5S)-2-(cianometil)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D77, 500 mg, 1,11 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió níquel Raney (suspensión en agua, 1 espátula) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (607,8 kPa) durante 6 horas. El catalizador se retiró mediante filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo sólido se trató dos veces con tolueno y se secó al vacío. El sólido blanco seco obtenido se sometió a reflujo en metanol (30 ml) durante seis horas hasta que finalizó la ciclación. El disolvente se eliminó a presión reducida y el material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando diclorometano / metanol (de 1:0 a 92:8) para producir el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (130 mg, 35%); R_t (HPLC): 3,89 min; R_f (diclorometano:metanol = 9:1): 0,41; MS: (ES/+) m/z : 665 [2M+Na⁺], 355 [M+Na⁺]; $C_{18}H_{24}N_2O_4$ requiere 332; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 9,11 (s, 1H); 7,76 y 7,66 (s, s, 1H); 7,43 (dd, 2 H); 6,66 (dd, 2 H); 4,81-4,70 (m, 1H); 3,29-3,20 (m, 1H); 3,19-3,09 (m, 1H); 2,47-2,20 (m, 2H); 2,08-1,85 (m, 2H); 1,84-1,74 (m, 1H); 1,68-1,52 (m, 1H); 1,33 y 1,08 (s, s, 9H).

Descripción 79: (2S,5S)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D79)



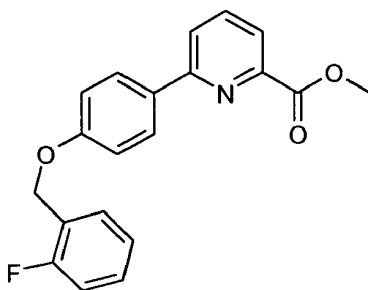
El compuesto del epígrafe (130 mg, 76%) se preparó utilizando un procedimiento similar al indicado anteriormente en la descripción 11, utilizando (2S,5S)-2-(4-hidroxifenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D78, 130 mg, 0,39 mmol); R_f (HPLC): 5,71 min; R_f (ciclohexano/acetato de etilo = 3:7): 0,45; MS: (ES/+) m/z : 463 [M+Na⁺]; $C_{25}H_{29}FN_2O_4$ requiere 440; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 7,66 y 7,83 (s, s, 1H); 7,50-7,65 (m, 3H); 7,35-7,49 (m, 1H); 7,16-7,32 (m, 2H); 6,86-7,04 (m, 2H); 5,11 y 5,12 (s, s, 2H); 4,79 y 4,84 (m, m, 1H); 3,06-3,28 (m, 2H); 2,18-2,43 (m, 2H); 1,85-2,09 (m, 2H); 1,75-1,85 (m, 1H); 1,51-1,72 (m, 1H); 1,33 y 1,36 (s, s, 9H).

Descripción D80: 6-(4-hidroxifenil)-2-piridincarboxilato de metilo (D80)



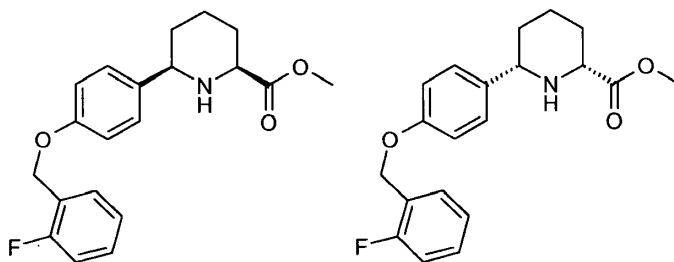
Una mezcla de 6-bromo-2-piridincarboxilato de metilo (1,35 g, 6,22 mmol, 1 eq.), ácido (4-hidroxifenil)borónico (0,945 g, 6,85 mmol, 1,1 eq.), Pd(PPh₃)₄ (0,718 g, 0,06 mmoles, 0,01 eq.) y K₂CO₃ (1,7 g, 12,4 mmoles, 2 eq.) en dioxano (15 ml) y agua (8 ml) se calentó a 100°C durante 2 h. Después se añadió AcOEt y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El compuesto bruto se purificó mediante una cromatografía de desarrollo rápido en un cartucho de gel de sílice de 50 g, utilizando un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 10/0 a 7/3 como eluyente. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para producir el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (650 mg, 46%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,03 (3H, s), 5,28 (1H, s), 6,90-7,03 (2H, m), 7,80-7,98 (2H, m), 8,0-8,06 (3H, m). MS: (ES/+) m/z: 230 (M+H)⁺; C₁₃H₁₁NO₃ requiere 229.

Descripción D81: 6-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-2-piridincarboxilato de metilo (D81)



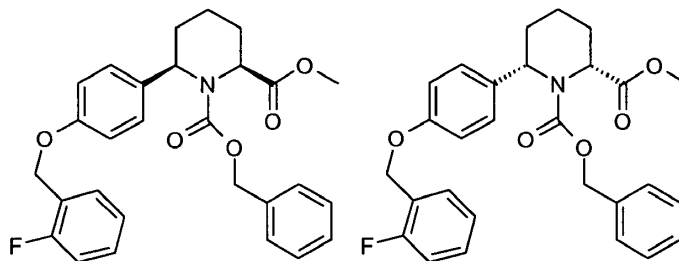
A una disolución de 6-(4-hidroxifenil)-2-piridincarboxilato de metilo (D80, 650 mg, 2,84 mmol) en acetona (8 ml) se le añadió K₂CO₃ (780 mg, 5,67 mmol) y 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (805 mg, 4,26 mmol). La mezcla se agitó a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 6 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El compuesto de sílice se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido en un cartucho de gel de sílice de 25 g, utilizando un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 10/0 hasta 8/2 como eluyente, para dar el compuesto del epígrafe (700 mg, 73%). LC-MS [Supelcosil ABZ+Plus, 33 x 4,6 mm, 3 µm, gradiente: A: H₂O + HCOOH al 0,1%/B: CH₃CN: B de 0% al 95% en 3 min, B al 95% durante 1 min, B de 95% al 0%B en 0,1 min, caudal: 2 ml/min]. Rt = 2,90 min (100%) (m/z = 338 (M+H)⁺); C₂₀H₁₆FNO₃ requiere 337.

Descripción D82: (2S,6R)-6-(4-((2-Fluorofenil)metil)oxi)fenil)-2-piperidincarboxilato de metilo, (2S,6R)-6-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-2-piperidincarboxilato de metilo (D82)



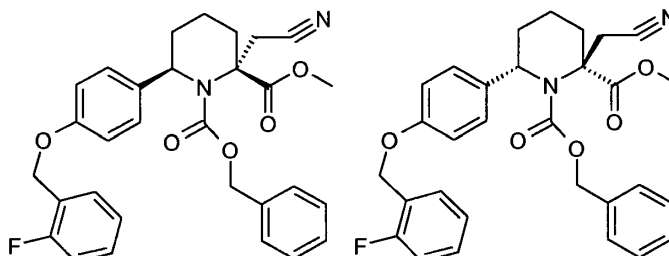
A una disolución de 6-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-2-piridincarboxilato de metilo (D81, 700 mg, 2,1 mmol, 1 eq.) en ácido acético (35 ml) se le añadió PtO₂ (200 mg, 30% en p/p). La mezcla se hidrogenó a 405,2 kPa durante 6 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió una disolución de NaOH 1 M, después se añadió AcOEt y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El compuesto bruto se purificó mediante una cromatografía de desarrollo rápido en un cartucho de gel de sílice de 20 g, utilizando un gradiente de DCM/MeOH de 10/0 a 9,5/0,5 como eluyente, para producir el compuesto del epígrafe (420 mg, 47%) como un racemato; ES-MS: m/z: 344 (M+H)⁺; C₂₀H₂₂FNO₃ requiere 343.

Descripción D83: (2S,6R)-6-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-1,2-piperidindicarboxilato de 2-metil-1-(fenilmetilo), (2R,6S)-6-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-1,2-piperidindicarboxilato de 2-metil-1-(fenilmetilo) D83)



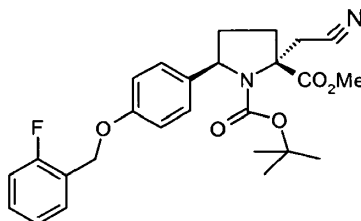
A una disolución de (2S,6R)-6-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-2-piperidindicarboxilato de metilo racémico (D82, 420 mg, 1,22 mmol, 1 eq) y DIPEA (320 μ l, 1,80 mmol, 1,5 eq) en DCM (9 ml) se le añadió, a 0°C, clorurocarbonato de fenilmetilo (213 μ l, 1,47 mmol, 1,2 eq). Se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La reacción se extinguió con agua. La fase orgánica se separó y se evaporó hasta la sequedad. El compuesto bruto resultante se purificó mediante una cromatografía de desarrollo rápido en un cartucho de gel de sílice de 20 g, utilizando un gradiente de ciclohexanos/acetato de etilo de 10/0 a 8/2 como eluyente, para producir el compuesto del epígrafe (525 mg, 89%) como un racemato; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 1,60-1,79 (2H, m), 1,80-2,02 (2H, m), 2,04-2,29 (2H, m), 3,22 (3H, s), 4,88 (1H, t), 5,13 (2H, s), 5,21 (2H, s), 5,39 (1H, t), 6,89 (2H, d), 7,08-7,19 (2H, m), 7,24-7,40 (8H, m), 7,47 (1H, t).

Descripción D84: (2R,6R)-2-(Cianometil)-6-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-1,2-piperidindicarboxilato de 2-metil-1-(fenilmetilo), (2S,6S)-2-(cianometil)-6-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-1,2-piperidindicarboxilato de 2-metil-1-(fenilmetilo) (D84):



Una disolución de (2S,6R)-6-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-1,2-piperidindicarboxilato de 2-metil-1-(fenilmetilo) racémico (D83, 525 mg, 1,10 mmol, 1,1 eq) en THF seco (6 ml) se enfrió hasta -78°C y se añadió gota a gota LiHMDS (1,2 ml), 1M en THF). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -40°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Entonces, la temperatura se enfrió hasta -78°C y se añadió una disolución de bromoacetronitrilo (460 μ l, 6,6 mmol, 6 eq) en THF (2 ml). La reacción se agitó a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La reacción se extinguió con una disolución saturada de NH_4Cl y se añadió AcOEt. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El compuesto bruto resultante se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido en un cartucho de gel de sílice de 20 g, utilizando un gradiente de ciclohexanos / acetato de etilo 10/0 hasta 7/3 como eluyente para dar el compuesto del epígrafe (524 mg, 92%). ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,82 (2H, m), 2,01 (2H, m), 2,20 (1H, m), 2,38 (1H, m), 2,95 (1H, d), 3,52 (1H, d), 3,70 (3H, s), 5,10 (2H, s), 5,13 (2H, s), 5,25 (1H, t), 6,96 (2H, d), 7,11 (2H, t), 7,19 (2H, t), 7,27-7,38 (4H, m), 7,45 (2H, d), 7,55 (1H, t); R_t (HPLC) = 6,65 min.

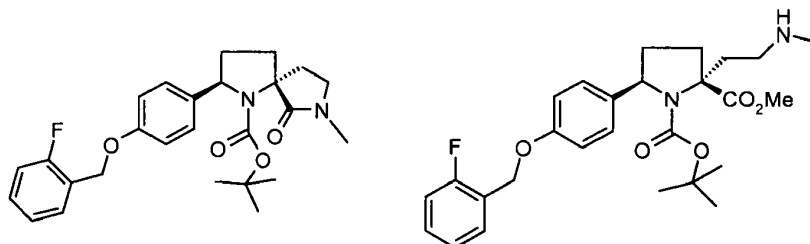
Descripción 85: (2R,5R)-2-(cianometil)-5-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D85)



A una disolución de (2S,5R)-5-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D34, 45 g) en THF seco (450 ml) previamente enfriada hasta -65°C se le añadió LiHMDS 1 M en THF (115 ml) gota a gota. La disolución resultante se agitó a -35°C durante 30 minutos. Después la mezcla se volvió a enfriar hasta -65°C y se añadió bromoacetronitrilo (22 ml) disuelto en THF seco (180 ml). La mezcla se dejó en agitación

durante 30 min más a la misma temperatura. La reacción se extinguió con una disolución saturada de cloruro de amonio (675 ml), se evaporó el THF al vacío y la mezcla bruta se extrajo con EtOAc (2 x 675 ml). La capa orgánica se evaporó y el material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando ciclohexanos y acetato de etilo (8:2) proporcionando el compuesto del epígrafe (51,3 g) como un aceite amarillo espeso. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ(ppm): 7,53 (t, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,29-7,37 (m, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 6,97 (d, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,88-4,95 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,52 (d, 1H), 3,15 (d, 1H), 2,57-2,70 (m, 1H), 2,38-2,50 (m, 1H), 2,23-2,34 (m, 1H), 1,92-2,06 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

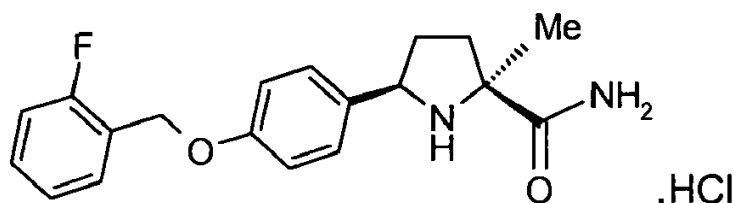
Descripción 86: (2R,5R)-5-(4-[[[(2-Fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-[2-(metilamino)etil]-1,2-pirrolidincarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo y (2R,5R)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-7-metil-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D86)



Una disolución de (2R,5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-(2-oxoetil)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D37, 9,5 g) en metanol (38 ml) se enfrió hasta 5-10°C. Se añadió metilamina en metanol (12,7 g de una disolución al 24,7%) y la mezcla se agitó a 5-10°C durante 1 hora. Se añadió ácido acético (7,6 ml) para producir un pH de aproximadamente 7, y después la temperatura aumentó hasta 20-25°C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (6,4 g) en porciones a lo largo de 1 hora, y después la mezcla se agitó a 20-25°C durante 2 horas más. El metanol se separó mediante destilación al vacío, y después la mezcla se trató con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo (25 ml). Las disoluciones de acetato de etilo reunidas se extrajeron con una disolución de ácido cítrico al 28% (4 x 50 ml), y después las capas acuosas reunidas se trataron con una disolución de carbonato de sodio al 30% (150 ml) y acetato de etilo hasta pH 9. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo (25 ml), a continuación la disolución de acetato de etilo reunida se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar el compuesto del epígrafe como un producto bruto (6,6 g) que también contenía el compuesto (2R,5R)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-7-metil-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo. MS: (ES/+) m/z: 455 [MH⁺] (producto ciclado)

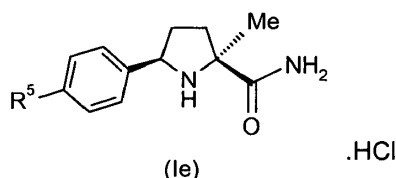
Ejemplos

Ejemplo 1: hidrocloreto de (5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-metil-L-prolinamida (E1)



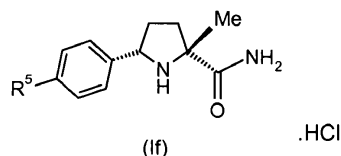
A una disolución de (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-metil-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D11, 306 mg, 0,69 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (5 ml) y metanol (0,5 ml) se le añadió AcCl (130 µl, 2,5 eq.) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se realizó otra adición de AcCl (130 µl) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo durante la noche a -18°C. Después se añadió AcCl (100 µl más) a 0°C, agitando durante 15 min, después durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción entonces se completó (como lo muestra una HPLC). La mezcla se evaporó para producir el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (246 mg, 95%); R_t (HPLC): 3,62 min; HPLC quiral: Columna: Chiralpak AD-H 5 µm, 250 x 4,6 mm; Fase móvil: A: n-hexano; B: etanol; Gradiente: isocrático, B al 30%; Caudal: 0,8 ml/min; Intervalo de longitud de onda UV: 200-400 nm; Tiempo de análisis: 20 min; Tiempo de ret.: 14,3 min; MS: (ES/+) m/z: 329 [MH⁺]; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,87 (sa, 1H), 8,24 (sa, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,39 - 7,47 (m, 3H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,60 - 4,76 (m, 1H), 2,42 - 2,54 (m, 1H), 2,23 - 2,34 (m, 1H), 1,99 - 2,11 (m, 1H), 1,84 - 1,97 (m, 1H), 1,65 (s, 3H).

Los siguientes compuestos de fórmula (Ie) se prepararon utilizando un procedimiento similar al descrito anteriormente para el ejemplo 1. Para cada compuesto se proporciona la referencia a un material de partida (MP). Esto se proporciona meramente como ayuda para el químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote indicado.



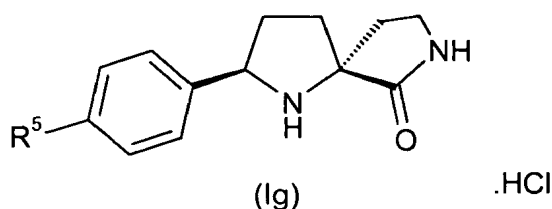
n°	MP	R ⁵	Datos de caracterización
E2	D12	2-cianobenzoxi	R _t (HPLC): 3,39 min; MS: (ES/+) 336 m/z: [MH ⁺]; C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ requiere; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm): 9,89 (sa, 1H), 8,29 (sa, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,59 (dt, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,78-4,63 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,11-1,98 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,64 (s, 3H). R _t (HPLC): 3,28 min; MS: (ES/+) m/z: 322 [MH ⁺];
E3	D13	2-cianofenoxi	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ requiere 321; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,09 (s a, 1H), 8,35 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (dt, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 4,72 - 4,85 (m, 1H), 2,50 - 2,54 (m, 1H), 2,30 - 2,40 (m, 1H), 2,01 - 2,13 (m, 1H), 1,87 - 2,01 (m, 1H), 1,66 (s, 3H).

5 Los siguientes compuestos de fórmula (If) se prepararon utilizando un procedimiento similar al descrito anteriormente para el ejemplo 1. Para cada compuesto se proporciona la referencia a un material de partida. Esto se proporciona meramente como ayuda para el químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote indicado.



n°	MP	R ⁵	Datos de caracterización
E4	D21	benzoxi	R _t (HPLC): 3,59 min; MS: (ES/+) 311 m/z: [MH ⁺]; C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ requiere 310. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,91 (sa, 1H); 8,17 (sa, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,44 (d, 2H); 7,41 (d, 2H); 7,39 (t, 2H); 7,32 (t, 1H); 7,07 (d, 2H); 5,13 (s, 2H); 4,64-4,74 (m, 1H); 2,44-2,49 (m, 1H); 2,23-2,32 (m, 1H); 2,00-2,09 (m, 1H); 1,84-1,94 (m, 1H); 1,65 (s, 3H).
E5	D23	2-fluorobenzoxi	R _t (HPLC): 3,61 min; HPLC quiral: Columna: Chiralpak AD-H 5 μm, 250 x 4,6 mm; Fase móvil: A: n-hexano; B: etanol, Gradiente: isocrático, B al 30%, Caudal: 0,8 ml/min, intervalo de longitud de onda de UV: 200-400 nm, Tiempo de análisis: 20 min, Tiempo de ret.: 16,3 min; MS: (ES/+) 329 m/z: [MH ⁺]; C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ O ₂ requiere 328; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,87 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,39 - 7,47 (m, 3 H), 7,21 - 7,30 (m, 2 H), 7,11 (d, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 4,60 - 4,76 (m, 1H), 2,42 - 2,54 (m, 1H), 2,23 - 2,34 (m, 1H), 1,99 - 2,11 (m, 1H), 1,84 - 1,97 (m, 1H), 1,65 (s, 3 H).

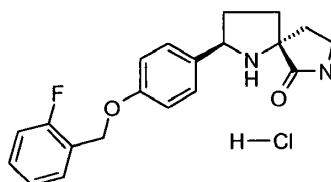
10 Los siguientes compuestos de fórmula (Ig) se prepararon utilizando un procedimiento similar al descrito anteriormente para el ejemplo 1. Para cada compuesto se proporciona la referencia a un material de partida (MP). Esto se proporciona meramente como ayuda para el químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote indicado.



n°	MP	R ⁵	Datos de caracterización
E6	D26	2-fluorobenzoxi	R _t (HPLC): 3,61 min; MS: (ES/+) m/z: 341 [MH ⁺]; C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O ₂ requiere 340; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,37 (sa, 1H), 8,78 (sa, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,53 - 7,58 (m, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 5,13 - 5,21 (m, 2H), 4,65 - 4,76 (m, 1H), 3,25 - 3,33 (m, 2H), 2,48 - 2,55 (m, 1H), 2,31 - 2,42 (m, 2H), 2,27 - 2,34 (m, 2H), 2,04 - 2,14 (m, 1H).
E7	D27	2-cianobenzoxi	R _t (HPLC): 3,37 min; MS: (ES/+) m/z: 348 [MH ⁺]; C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₂ requiere 347; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,39 (sa, 1H), 8,85 (sa, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,75-4,62 (m, 1H), 3,33 - 3,23 (m, 2H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,41 - 2,22 (m, 4H), 2,13-2,03 (m, 1H).
E8	D28	2-cianofenoxi	R _t (HPLC): 3,26 min; MS: (ES/+) m/z: 334 [MH ⁺]; C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ requiere 333; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,73 (sa, 1H), 8,96 (sa, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 3,34-3,25 (m, 2H), 2,65-2,51 (m, 1H), 2,45-2,27 (m, 4H), 2,16-2,06 (m, 1H).

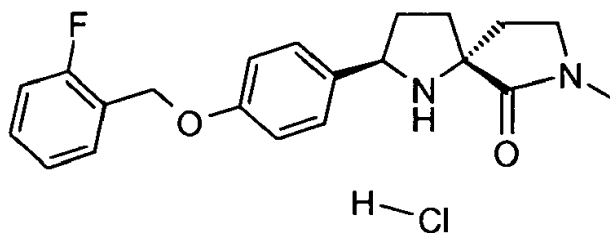
También se preparó E6 como sigue:

Ejemplo 6 (procedimiento 2): Hidrocloruro de (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E6)



A una disolución de (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D26, 29,3 g) en AcOEt (325 ml) y MeOH (108 ml) a 0°C se le añadió cloruro de acetilo (28,5 ml). La disolución resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, y después a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó (temperatura del baño: primero ambiente y después 38°C) y el residuo sólido se trituró con Et₂O (3 x 244 ml). Finalmente, el sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo alto vacío a 35°C durante la noche para proporcionar el compuesto del epígrafe (23 g, Y=92%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,37 (t, 1H); 8,78 (t, 1H); 8,42 (s, 1H); 7,55 (m, 1H); 7,54 (d, 2H); 7,42 (dd, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,10 (d, 2H); 5,17 (m, 2H); 4,70 (m, 1H); 3,29 (m, 2H); 2,52 (m, 1H); 2,37 (m, 2H); 2,31 (m, 2H); 2,09 (m, 1H).

Ejemplo 9: Hidrocloruro de (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E9)

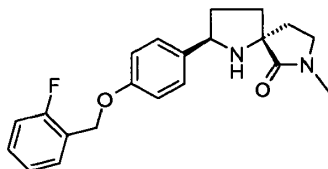


Procedimiento 1: A una disolución de (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-7-metil-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D29, 61 mg, 0,134 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (1 ml) y metanol (0,1 ml) a 0°C se le añadió cloruro de acetilo (60 µl, 0,806 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el sólido gomoso se trató con Et₂O (3 x 2 ml), obteniendo un sólido blanco (53 mg); R_t (HPLC): 3,72 min; MS: (ES/+) m/z: 355 [MH⁺]; C₂₁H₂₃FN₂O₂ requiere 354; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,58 (sa, 1H), 8,87 (sa, 1H), 7,59-7,52 (m, 3H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,31-7,20 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,80-4,66 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,59-2,23 (m, 5H), 2,13-2,03 (m, 1H).

E9 también se preparó como sigue: Procedimiento 2: La (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona previa bruta (E10, 75,85 g) se destiló con Et₂O (2 x 150 ml), se disolvió en DCM (150 ml) y se añadió HCl 5-6 M en IPA (76 ml) a temperatura ambiente. El disolvente y el exceso de HCl se evaporaron y

después se destiló con Et₂O (2 x 76 ml) y DCM (2 x 76 ml) para obtener una espuma. La espuma se suspendió en Et₂O (600 ml) y DCM (76 ml), y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Finalmente, el sólido se recogió, se lavó con una mezcla de Et₂O/DCM 8/1 (3 x 76 ml) y se secó bajo alto vacío a 40°C durante la noche para proporcionar el compuesto del epígrafe (79 g). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,58 (sa, 1H); 8,87 (sa, 1H); 7,55 (m, 3H); 7,43 (m, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,11 (d, 2H); 5,17 (s, 2H); 4,73 (m, 1H); 3,40 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 2,60-2,20 (m, 5H); 2,08 (m, 1H).

Ejemplo 10: (2R,5R)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E10)



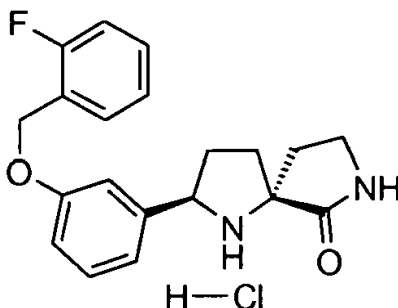
Procedimiento 1: La reacción se realizó con dos lotes distintos de (2R,5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-[2-(metilamino)etil]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo obtenido en la descripción 38. El primer lote (80 g) se disolvió en MeOH (320 ml), se añadió HCl 5-6 N en IPA (160 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a 25°C. Se añadió NH₃ acuoso al 13% (200 ml), enfriando la reacción hasta 0°C durante la adición, hasta que se completó la conversión. Se añadieron EtOAc (320 ml), agua (160 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (240 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (6 x 80 ml) y la fase orgánica se concentró hasta aproximadamente 400 ml y después se lavó con salmuera (120 ml), que se retroextrajo con EtOAc (80 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el material bruto (50 g). El segundo lote (81 g) se disolvió en MeOH (324 ml), se añadió HCl 5-6 N en IPA (162 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a 25°C. Se añadió más HCl 5-6 N en IPA (20 ml) y se agitó durante 6 horas más. Se añadieron disolución saturada de NaHCO₃ (160 ml) y EtOAc (500 ml) seguido por NaHCO₃ sólido hasta pH-8. Las fases se separaron y la fase acuosa se retroextrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las fases orgánicas reunidas se concentraron hasta aproximadamente 400 ml. Se añadieron DCM (300 ml) y salmuera (200 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para producir un material bruto (67 g). Se añadió DCM (135 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se calentó a reflujo durante 3 horas y después se volvió a enfriar hasta la temperatura ambiente. Se añadió NH₃ 2 M en metanol (12,5 ml) debido a una ciclación incompleta, y después se añadió NH₃ acuoso al 13% y se agitó durante al menos 2 horas para que alcanzara la ciclación completa. Se añadió salmuera (100 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para producir el material bruto (58 g).

Los dos materiales brutos se combinaron y se purificaron a través de una columna cromatográfica (DCM/MeOH 25/1) para proporcionar el compuesto del epígrafe (85 g). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7,56 (dt, 1H); 7,41 (m, 3H); 7,25 (t, 1H); 7,23 (t, 1H); 6,97 (d, 2H); 5,12 (s, 2H); 4,18 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,21 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,50 (bs, 1H); 2,12 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,92 (m, 1H); 1,72 (m, 2H).

También se obtuvo E10 como sigue:

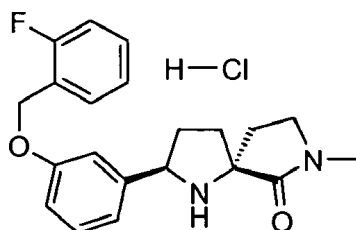
Procedimiento 2: Una mezcla de (2R,5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-[2-(metilamino)etil]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo y (2R,5R)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-7-metil-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D86, 5,8 g) se disolvió en MeOH (23,2 ml), se añadió HCl en IPA (disolución al 14,3%, 17,7 g) y la mezcla se agitó a 25°C durante 24 horas. Se añadió NH₃ acuoso al 13% (14,5 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas. Se añadieron EtOAc (60 ml) y agua (40 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml), después las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta la sequedad para producir el material bruto (5,52 g). El material bruto se purificó a través de una cromatografía en columna (de EtOAc a EtOAc/MeOH 9:1) para producir el compuesto del epígrafe (2,1 g).

Ejemplo 11: hidrocloreto de (2R,5R)-2-(3-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E11)



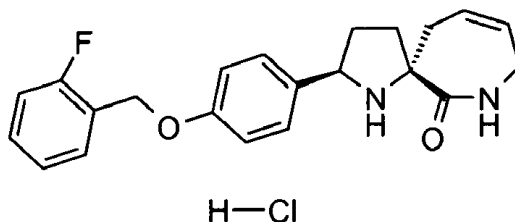
A una disolución de (2R,5R)-2-(3-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D46, 200 mg, 0,45 mmol) en diclorometano (2 ml) enfriada a 0 °C se le añadió TFA (0,4 ml) gota a gota y se retiró el baño de hielo. Después de 1 h el disolvente se evaporó al vacío y la mezcla bruta se purificó mediante una columna SCX para producir el compuesto del epígrafe como la base libre (154 mg, cuant.); R_t (HPLC): 3,58 min. La base libre (77 mg, 0,23 mmol) se disolvió en diclorometano (2,5 ml), y a la disolución resultante enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota HCl (0,29 ml de una disolución 1 M en éter dietílico, 0,29 mmol). Después de 15 min el disolvente se retiró a presión reducida, y el sólido resultante se trituró con éter dietílico para producir el compuesto del epígrafe (68 mg, 80%); R_t (HPLC): 3,72 min; MS: (ES/+) m/z : 341 [MH⁺]; C₂₀H₂₁FN₂O₂ requiere 340; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,13 (sa, 1H), 8,94 (sa, 1H), 8,39-8,53 (m, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H); 7,38 (t, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H); 7,22-7,30 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,13-5,18 (m, 2H), 4,72 (sa, 1H), 3,34-3,41 (m, 2H), 2,25-2,68 (m, 5H), 2,12 (sa, 1H).

Ejemplo 12: hidrocloreto de (2R,5R)-2-(3-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E12)

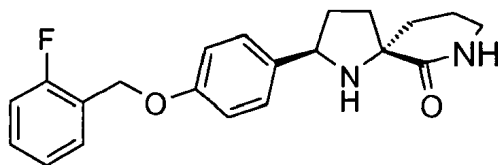


A una disolución de (2R,5R)-2-(3-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-7-metil-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D47, 60 mg, 0,13 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (1 ml) y metanol (0,2 ml) se le añadió AcCl (58 μ l, 0,82 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y la eliminación del disolvente produjo el compuesto del epígrafe. A pesar de una traza limpia de HPLC, el producto no solidificó. El aceite obtenido entonces se sometió a otra purificación mediante una columna SCX. La base libre que viene de la SCX (40 mg, 0,11 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml) y a esta disolución enfriada a 0°C se añadió HCl (0,15 ml de una disolución 1 M en éter dietílico, 0,15 mmol). Después de 15 min se retiró el disolvente a presión reducida y el sólido obtenido se trituró con éter dietílico. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco (40 mg, 80%); R_t (HPLC): 3,72 min; MS: (ES/+) m/z : 355 [MH⁺]; C₂₁H₂₃FN₂O₂ requiere 354; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,62 (sa, 1H), 9,00 (sa, 1H), 7,59 (dt, 1H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 5,11 -5,24 (m, 2H), 4,70-4,80 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 2H), 2,78-2,86 (m, 3H), 2,50-2,56 (m, 2H), 2,24-2,46 (m, 3H), 2,00-2,18 (m, 1H).

Ejemplo 13: Hidrocloreto de (2R,5R)-2-(4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-1,7-diazaespiro[4.6]undec-9-en-6-ona (E13)

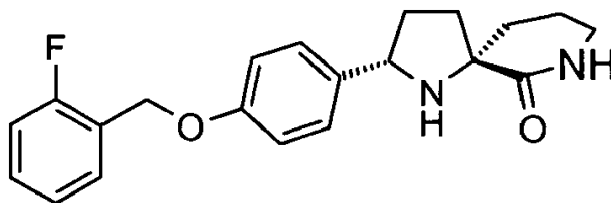


Se disolvió (2R,5R)-2-[(2Z)-4-bromo-2-buten-1-il]-5-(3-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D48, 80 mg, 0,14 mmol) en una disolución 7 M de NH₃ en metanol (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo oleoso se disolvió en diclorometano (8 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió TFA (0,8 ml) gota a gota y se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente. Después de 1 hora se retiró el disolvente y la mezcla bruta se purificó mediante una columna SCX. En esta etapa, la amina alílica no ciclada se disolvió en metanol (10 ml), se añadió NaOMe (50 mg, en exceso) y la mezcla heterogénea se sometió a reflujo durante 7 horas. La eliminación del disolvente, seguida de una cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano / metanol / trietilamina (98,0: 1,5: 0,5) produjo el compuesto del epígrafe como la base libre (25 mg, 48%); R_t (HPLC): 3,93 min; MS: (ES/+) m/z : 367 [MH⁺]; C₂₂H₂₃FN₂O₂ requiere 366. La base libre (25 mg, 0,07 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml) y la disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió HCl (0,10 ml de una disolución 1 M en éter dietílico, 0,10 mmol). Después de 20 min se retiró el disolvente a presión reducida y el sólido obtenido se trituró con éter dietílico. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco (20 mg, 73%); R_t (HPLC): 3,93 min; MS: (ES/+) m/z : 367 [MH⁺]; C₂₂H₂₃FN₂O₂ requiere 366; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,95 (sa, 1H); 8,61 (d, 1H); 8,40 (sa, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,39-7,45 (m, 1H); 7,20-7,29 (m, 2H); 7,11 (d, 2H); 5,68-5,79 (m, 2H); 5,16 (s, 2H); 4,68-4,78 (m, 1H); 4,07 (d, 1H); 3,58-3,69 (m, 1H); 2,61-2,78 (m, 3H); 2,31-2,39 (m, 1H); 2,08-2,20 (m, 1H); 1,97-2,08 (m, 1H).

Ejemplo 14: Hidrocloruro de (2R,5S)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.5]decan-6-ona (E14):

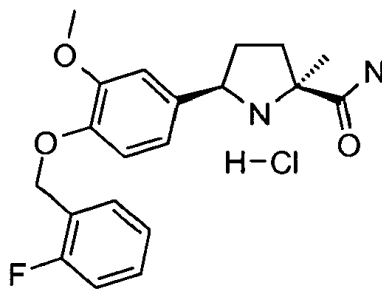
H—Cl

A una disolución de (2R,5S)-2-(3-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.5]decano-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D52, 20 mg, 0,044 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (0,5 ml) y metanol (30 μ l) se le añadió AcCl (19 μ l, 6 eq) a 0°C. La mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó para producir el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (12 mg, 70%); R_t (HPLC): 3,72 min; MS: (ES/+) m/z: 355 (MH^+); $C_{21}H_{23}FN_2O_2$ requiere 354; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,58 (d, 2H), 7,51 (dt, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,06-7,23 (m, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,66-4,77 (m, 1H); 3,35-3,49 (m, 2H), 2,59-2,76 (m, 1H), 2,47-2,57 (m, 1H), 2,32-2,40 (m, 1H), 2,18-2,34 (m, 3H), 1,95-2,08 (m, 2H).

Ejemplo 15: Hidrocloruro de (2S,5S)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.5]decan-6-ona (E15)

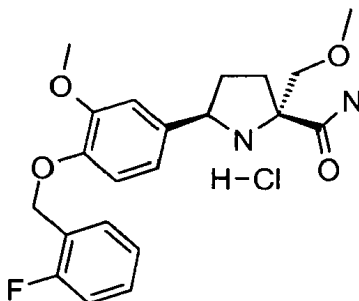
H—Cl

El compuesto del epígrafe se preparó con un rendimiento cuantitativo utilizando un procedimiento similar al descrito anteriormente en el ejemplo 14, utilizando (2S,5S)-2-(3-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.5]decano-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D53); R_t (HPLC): 3,72 min; MS: (ES/+) m/z: 355 [$MH^+ - HCl$]; $C_{21}H_{23}FN_2O_2$ requiere 354; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,49-7,61 (m, 3H), 7,43 (t, 1H), 7,13-7,29 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,84-5,14 (m, 1H), 3,12-3,67 (m, 2H), 2,46-2,71 (m, 4H), 2,26-2,37 (m, 1H), 2,00-2,25 (m, 3H).

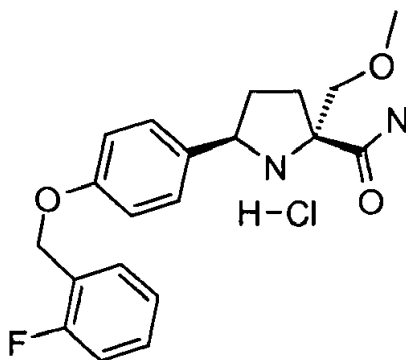
Ejemplo 16: Hidrocloruro de (5R)-5-[4-[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-2-metil-L-prolinamida (E16)

H—Cl

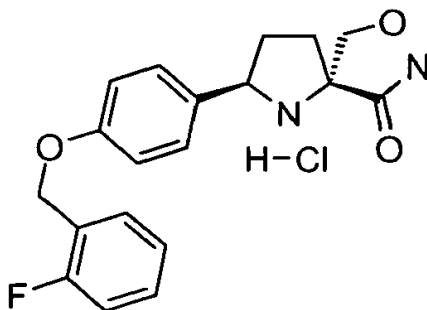
A una disolución de (2S,5R)-2-(aminocarbonil)-5-[4-[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-2-metil-1-pirrolidincarbonilato de 1,1-dimetiletilo (D61, 110 mg, 0,24 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (2,7 ml) y metanol (0,3 ml) a 0°C se le añadió AcCl (110 μ l, 1,54 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se requirieron dos adiciones más de AcCl (110 μ l, y después de 1 h otros 110 μ l agitando más durante 2 h) antes de que se completase la reacción (como muestra una HPLC). La mezcla se evaporó y el residuo se trituró con Et₂O para producir el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (80 mg, 84%); R_t (HPLC): 3,41 min; MS: (ES/+) m/z: 359 [MH^+]; $C_{20}H_{23}FN_2O_3$ requiere 358; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,82-10,05 (s a, 1H); 8,02-8,27 (s a, 1H); 8,05-8,10 (sa, 1H); 7,80-7,90 (sa, 1H); 7,47-7,53 (m, 1H); 7,35-7,43 (m, 1H); 7,17-7,24 (m, 2H); 7,15 (d, 1H); 7,07 (d, 1H); 6,95 (dd, 1H); 5,08 (s, 2H); 4,57-4,72 (m, 1H); 3,70-3,78 (s, 3H); 2,39-2,51 (m, 1H); 2,19-2,32 (m, 1H); 1,95-2,08 (m, 1H); 1,81-1,95 (m, 1H); 1,62 (s, 3H).

Ejemplo 17: hidrocloreto de (5R)-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-2-[(metiloxi)metil]-L-prolinamida (E17)

A una disolución de (2R,5R)-2-(aminocarbonil)-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-2-[(metiloxi)metil]-1-pirrolidincarbonilato de 1,1-dimetiletilo (D65, 70 mg, 0,14 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (1,8 ml) y metanol (0,2 ml) a 0°C se le añadió AcCl (170 µl, 2,38 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con Et₂O para producir el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (49 mg, 82%); R_t (HPLC): 3,62 min; MS: (ES/+) m/z: 389 [MH]⁺; C₂₁H₂₅FN₂O₄ requiere 388; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,91-10,02 (s a, 1H); 8,07-8,25 (sa, 2H); 7,94-8,03 (sa, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,35-7,43 (m, 1H); 7,17-7,25 (m, 2H); 7,13 (s, 1H); 7,06 (d, 1H); 6,95 (dd, 1H); 5,08 (s, 2H); 4,51-4,66 (m, 1H); 3,92 (d, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,69 (d, 1H); 3,26 (s, 3H); 2,17-2,35 (m, 2H); 1,97-2,12 (m, 1H); 1,79-1,96 (m, 1H).

Ejemplo 18: Hidrocloreto de (5R)-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-[(metiloxi)metil]-L-prolinamida (E18)

A una disolución de (2R,5R)-2-(aminocarbonil)-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-2-[(metiloxi)metil]-1-pirrolidincarbonilato de 1,1-dimetiletilo (D69, 400 mg, 0,87 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (9 ml) y metanol (1 ml) a 0°C se le añadió AcCl (400 µl, 5,60 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se requirieron dos adiciones más de AcCl (400 µl, y después de 2 h otros 400 µl agitando más durante 2 h) antes de que se completase la reacción (como muestra una HPLC). La mezcla se evaporó y el residuo se trituró con Et₂O para producir el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (314 mg, 91%); R_t (HPLC): 3,71 min; MS: (ES/+) m/z: 359[MH]⁺; C₂₀H₂₃FN₂O₃ requiere 358; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,05-10,25 (sa, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,04-8,24 (sa, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,52-7,65 (m, 1H); 7,38-7,51 (m, 3H); 7,21-7,33 (m, 2H); 7,07-7,17 (m, 2H); 5,19 (s, 2H); 4,59-4,76 (s a, 1H); 4,00 (d, 1H); 3,76 (d, 1H); 3,35 (s, 3H); 2,20-2,43 (m, 2H); 2,01-2,18 (m, 1H); 1,80-1,99 (m, 1H).

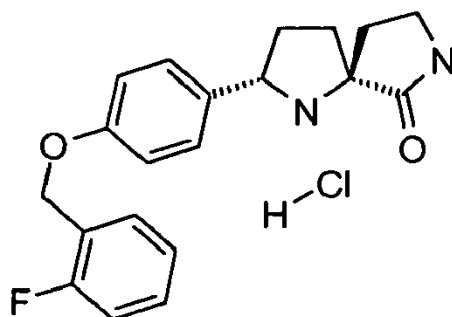
Ejemplo 19: Hidrocloreto de (5R)-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil](hidroximetil)-L-prolinamida (E19):

A una disolución de (5R)-2-[[[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi]metil]-5-[4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida (D75, 50 mg, 0,11 mmol) en THF seco (2 ml) a 0°C se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,12 ml, 0,13 mmol,

disolución 1,1 M en THF) en 5 min y la mezcla se agitó durante 1 h a la misma temperatura. La reacción se extinguió con una disolución de NaHCO_3 al 5% y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, utilizando ciclohexano / acetato de etilo (de 1:1 a 0:1) para producir el compuesto del epígrafe (base libre) como un sólido blanco (20 mg, 53%); R_t (HPLC): 3,59 min; MS: (ES/+) m/z : 345 [MH^+]; $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$ requiere 344.

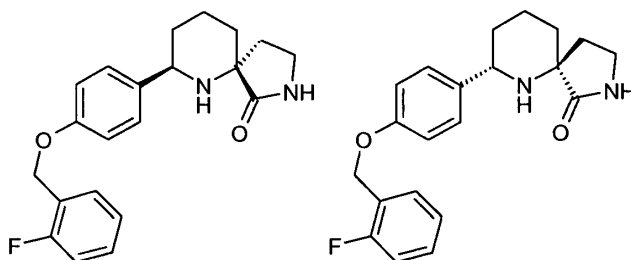
A una disolución de este sólido, disuelto en éter etílico seco (2 ml), se le añadió HCl (80 μl , 0,08 mmol, disolución 1 M en Et_2O). El disolvente se evaporó y el residuo se trituroó con Et_2O para producir el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (22 mg, cuantitativo); R_t (HPLC): 3,56 min; MS: (ES/+) m/z : 345 [MH^+]; $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$ requiere 344; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,40-7,82 (m, 1H); 7,49 (t, 1H); 7,38 (d, 2H); 7,31-7,40 (m, 1H); 7,13-7,22 (m, 2H); 7,01 (d, 2H); 5,13 (s, 2H); 4,41-4,60 (m, 1H); 3,86 (d, 1H); 3,72 (d, 1H); 2,10-2,27 (m, 2H); 1,95-2,13 (m, 1H); 1,65-1,94 (m, 1H). NOTA: no se observaron señales individuales de los protones ácidos, NH_2 y OH.

Ejemplo 20: Hidrocloruro de (2S,5S)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E20)



A una disolución de (2S,5S)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D79, 130 mg, 0,295 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (2,7 ml) y metanol (0,3 ml) a 0°C se le añadió AcCl (130 μl , 1,82 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se trituroó con Et_2O para producir el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (80 mg, 82%); R_t (HPLC): 3,60 min; MS: (ES/+) m/z : 341 [MH^+]; $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2$ requiere 340; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,37 (sa, 1H), 8,78 (sa, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,53 - 7,58 (m, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 5,13 - 5,21 (m, 2H), 4,65 - 4,76 (m, 1H), 3,25 - 3,33 (m, 2H), 2,48 - 2,55 (m, 1H), 2,31 - 2,42 (m, 2H), 2,27 - 2,34 (m, 2H), 2,04 - 2,14 (m, 1H).

Ejemplo E21, E22: Hidrocloruro de (5R,7R)-7-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil-2,6-diazaespiro[4.5]decan-1-ona, Hidrocloruro de (5S,7S)-7-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil-2,6-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (E21, E22):



A una disolución de (2R,6R)-2-(cianometil)-6-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil-1,2-piperidindicarboxilato de 2-metil-1-(fenilmetilo) racémico (D84, 524 mg, 1,0 mmoles, 1 eq.) en MeOH (35 ml) se le añadió Ni Raney en una cantidad catalítica (1 espátula). La mezcla se hidrogenó a 607,8 kPa durante 4,5 h. El compuesto bruto se filtró, y después se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOEt y la fase orgánica se lavó con una disolución de NaOH 1 M, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El compuesto bruto se purificó mediante una cromatografía de desarrollo rápido en un cartucho de gel de sílice de 10 g, utilizando un gradiente de DCM/MeOH de 10/0 a 95/5 como eluyente, para producir la base libre del compuesto del epígrafe (42 mg, 12%) como un racemato; ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,44 - 1,55 (m, 1H), 1,55 - 1,64 (m, 1H), 1,64 - 1,72 (m, 1H), 1,72 - 1,80 (m, 1H), 1,89 (d, 1H), 1,94 - 2,02 (m, 1H), 2,21 - 2,31 (m, 1H), 2,37 - 2,45 (m, 1H), 3,31 (dd, 1H), 3,42 (t, 1H), 3,67 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,70 (s a, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,08 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,49 (t, 1H). LC-MS [Supelcosil ABZ+Plus, 33 x 4,6 mm, 3 μm , gradiente: A: H_2O + HCOOH al 0,1%/B: CH_3CN : B de 0% al 95% en 3 min, B al 95% durante 1 min, B de 95% al 0%B en 0,1 min, caudal: 2 ml/min]. R_t = 1,44 min (100%) (m/z = 355 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

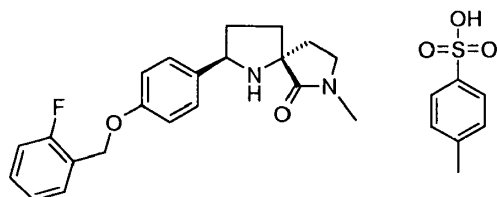
Los enantiómeros se separaron mediante una HPLC quiral [Chiralcel od (25 X 2) cm. Fase móvil: n-hexano/etanol al 60/40%. Caudal: 0,8 ml/min. Detección UV: 220 nm]. Los disolventes se retiraron a presión reducida. Los compuestos resultantes se disolvieron en Et_2O . Después se añadió gota a gota una disolución de HCl 1 M en Et_2O .

El sobrenadante se retiró y el precipitado se secó a un vacío elevado para producir el ejemplo E21 (13 mg) y el ejemplo E22 (8 mg). No se ha asignado la estereoquímica absoluta.

HPLC quiral [Supelcosil ABZ+Plus, 33 x 4,6 mm, 3 µm, gradiente: A: H₂O + HCOOH al 0,1%/B: CH₃CN: B de 0% al 95% en 3 min, B al 95% durante 1 min, B de 95% al 0%B en 0,1 min, caudal: 2 ml/min].

- 5
- enantiómero 1 (E21): Rt = 6,8 min (100% ee)
 - enantiómero 2 (E22): Rt = 12,8 min (97,6% ee)

Ejemplo 23: 4-Metilbencenosulfonato de (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E23)



- 10 El compuesto hidrocloreto de (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E9, 57,2 g) se suspendió en EtOAc (286 ml) y se añadió disolución saturada de NaHCO₃ (229 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La sal se separó por filtración y se lavó con EtOAc (3 x 57 ml). El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el material bruto se separó por arrastre con acetona (2 x 171 ml), dando 52,7 g de (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona. Este
- 15 compuesto se disolvió en acetona (520 ml) y la disolución se calentó hasta 40°C. Una disolución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (27,84 g) en acetona (260 ml) se añadió en 30 min. Precipitaba un sólido después de la adición de aproximadamente 50 ml de esta disolución. La mezcla se agitó a 40°C durante 4,5 h y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se recogió, se lavó con acetona (3 x 230 ml) y se secó bajo alto vacío durante 16 horas obteniendo los cristales de Forma 1 del compuesto del epígrafe (70,1 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,90 (s a, 1H); 8,91 (s a, 1H); 7,55 (m, 3H); 7,48 (m, 2H); 7,43 (m, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,11 (m, 4H); 5,18 (s, 2H); 4,73 (dd, 1H); 3,41 (m, 2H); 2,82 (s, 3H); 2,36 (m, 5H); 2,29 (s, 3H); 2,11 (m, 1H).
- 20

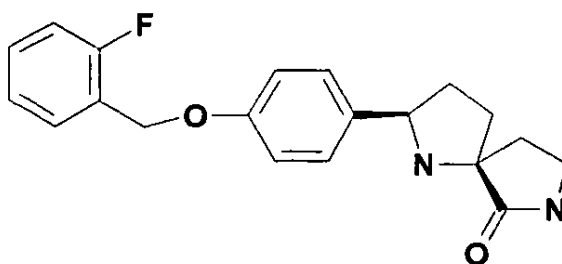
Se han identificado los picos exclusivos y discriminantes de la forma 1 del ejemplo 23 y se ilustran en la tabla a continuación:

Posición [°2Th.]	distancia interplanar d [Å]
6,8	13,0
8,7	10,2
10,8	8,2
12,7	7,0
13,6	6,5
14,6	6,1
17,3	5,1
17,8	5,0
18,3	4,8
20,4	4,4
21,0	4,2
22,0	4,0

22,6	3,9
23,1	3,8
24,1	3,7
24,6	3,6
25,0	3,6
27,2	3,3
27,8	3,2
28,1	3,2
28,7	3,1
29,3	3,0
29,6	3,0
30,2	3,0
34,6	2,6
35,4	2,5
36,1	2,5
44,5	2,0

Punto de fusión: 233°C.

Ejemplo 24: (2R,5R)-2-(4-[(2-Fluorofenil)metil]oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E24):



- 5 Se disolvió (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D26, 30 mg) en DCM seco (1,5 ml). A 0°C, se añadió TFA (0,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó a través de un cartucho SCX proporcionando el compuesto del epígrafe (23 mg) como un aceite amarillento. R_t (HPLC): 3,61 min; MS: (ES/+) m/z : 341 [MH⁺]; $C_{20}H_{21}FN_2O_2$ requiere 340.

10 **Ensayo biológico**

Protocolo de ensayo de canales de Na

Puede determinarse la capacidad de los compuestos de la invención para modular el canal de sodio con apertura por voltaje de subtipo NaV 1.3 mediante el siguiente ensayo.

Biología celular

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

Preparación de las células

Las células se cultivaron hasta una confluencia de 60-95% en un matraz T75. Las células se alzaron retirando el medio de crecimiento e incubando con 1,5 ml de Versene (Invitrogen, 15040-066) calentado (37°C) durante 6 min. Las células alzadas se suspendieron en 10 ml de PBS (Invitrogen, 14040-133). La suspensión celular entonces se colocó en un tubo de centrifuga de 10 ml y se centrifugó durante 2 min a 700 rpm. Después de la centrifugación, el sobrenadante se retiró y la pella celular se resuspendió en 3 ml de PBS.

Electrofisiología

Las corrientes se registraron a temperatura ambiente (21-23°C) utilizando la tecnología de electrofisiología de disposición plana IonWorksHT (Molecular Devices Corp.). Los protocolos de estimulación y la adquisición de datos se realizaron utilizando un microordenador (Dell Pentium 4). Con el fin de determinar las resistencias de hueco de electrodo planar (Rp), a 10 mV, se aplicó una diferencia de potencial de 160 ms a lo largo de cada hueco. Estas medidas se realizaron antes de la adición de las células. Después de la adición de las células se realizó un ensayo de sellado antes de la circulación del antibiótico (anfotericina) para lograr el acceso intracelular. Se restaron las pérdidas en todos los experimentos aplicando un prepulso hiperpolarizante de 160 ms (10 mV) 200 ms antes de los pulsos de ensayo para medir la conductancia de las pérdidas. Los pulsos de ensayo que avanzan desde el potencial de cebado de -90 mV a 0 mV se aplicaron durante 20 ms y se repitieron 10 veces con una frecuencia de 10 Hz. En todos los experimentos, el protocolo de pulsos de ensayo se realizó en ausencia (prelectura) y en presencia (poslectura) de un compuesto. Las pre- y poslecturas se separaron mediante la adición de un compuesto, seguido de una incubación de 3-3,5 min.

Disoluciones y fármacos

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

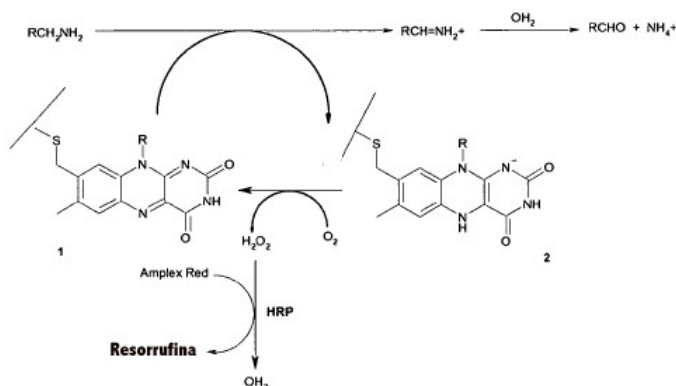
Análisis de los datos

Los registros se analizaron y se filtraron utilizando la resistencia de sellado (>40 MΩ) y el pico de amplitud de corriente (>200 pA) en ausencia del compuesto, para eliminar a las células no adecuadas del posterior análisis. Se utilizaron comparaciones apareadas entre las adiciones prefármaco y posfármaco para determinar el efecto inhibidor de cada compuesto. Se determinaron las concentraciones de compuestos requeridas para inhibir en 50% la corriente producida por el primer pulso despolarizante (pIC₅₀ tónico) mediante el ajuste de la ecuación de Hill a los datos respuesta a la concentración. Además, se determinaron las propiedades inhibitoras dependientes del uso de los compuestos evaluando el efecto de los compuestos sobre el décimo pulso despolarizante frente al primero. La relación entre el décimo pulso al primero se calculó en ausencia y presencia del fármaco, y se calculó el % de inhibición dependiente del uso. Los datos se ajustaron utilizando la misma ecuación que para la PIC₅₀ tónica y se calculó la concentración que produce 15% de inhibición (pUD₁₅ dependiente del uso).

Los compuestos de los ejemplos 1 a 9, 11 a 22 se probaron en el anterior ensayo y produjeron unos valores pUD₁₅ de 4,5 o mayores.

Protocolo de Ensayo de Monoamina Oxidasa-B

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



Por tanto, la inhibición de la enzima por los compuestos de ensayo conduce a una fluorescencia reducida.

El ensayo utiliza monoamina oxidasa B recombinante que está presente en microsomas de células de insecto infectadas por baculovirus (suministradas por Sigma). Los compuestos se ensayan en un intervalo de concentraciones para determinar la concentración que provoca la inhibición semimáxima de la actividad enzimática en el ensayo (CI50). Se usa pargilina (Sigma) como un control positivo en el ensayo, dando una IC50 en el intervalo 0,4 - 2 μM .

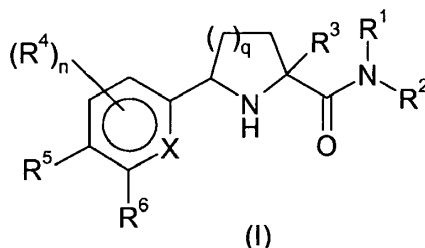
Apórtense 0,1 μl de compuesto de prueba en DMSO puro en una placa Greiner negra de 384 pocillos de bajo volumen. Añádanse 5 μl de disolución de sustrato (bencilamina 400 μM (Sigma), Amplex Red (Molecular Probes) 50 μM , fosfato potásico 50 mM, pH 7,4). Añádanse 5 μl del tampón de ensayo (fosfato potásico 50 mM, pH 7,4) a los pocillos del blanco. Añádanse 5 μl de la disolución de enzima (0,23 UI/ml de monoamina oxidasa recombinante humana, 1 UI/ml de peroxidasa de rábano picante tipo XII (Sigma), fosfato potásico 50 mM, pH 7,4) a los pocillos restantes. Agítese para asegurar una buena mezcla. Incúbese durante 60 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Léase la fluorescencia utilizando Analyst / Gemini (Molecular Devices; resorrufina: Ex530/Em580/Dichr561 (Analyst) - Ex555/Em590/Cutoff570 (Gemini)).

El efecto de un compuesto dado se calcula como:

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables:



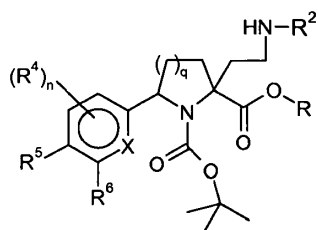
en los que

- 5 R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquil(C_{3-6})-alquilo(C_{1-6}); o estos R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo saturado no sustituido de 3, 4, 5 o 6 miembros;
- R^3 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{1-3} , alcoxi(C_{1-3})-alquilo(C_{1-3}), haloalcoxi(C_{1-3})-alquilo(C_{1-3}) o $(CH_2)_tOH$;
- o estos R^1 y R^3 , junto a los átomos interconectores, forman un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros, con la condición de que sólo haya un heteroátomo en el anillo, que debe ser nitrógeno;
- 10 X es carbono o nitrógeno;
- n es 0, 1 o 2, en donde, cuando está presente, cada R^4 se selecciona independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, halo-alquilo(C_{1-3}), hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} ;
- q es 1 o 2;
- t es 1 o 2;
- 15 cualquiera de R^5 o R^6 es $-OR^7$ o $-OCH_2R^7$, en donde el otro R^5 o R^6 es hidrógeno o R^4 ; y en donde R^7 es bien un anillo de fenilo o bien un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (que contiene independientemente uno o más átomos de nitrógeno, azufre u oxígeno), en donde bien el anillo de fenilo o bien el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, halo-alquilo(C_{1-3}), hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .
- 20 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X es carbono.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que q es 1.
4. Un compuesto según cualquier reivindicación precedentes, en el que R^5 es $-OR^7$ o $-OCH_2R^7$, y R^6 es hidrógeno o R^4 ; y en donde R^7 es bien un anillo de fenilo o bien un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (que contiene independientemente uno o más átomos de nitrógeno, azufre u oxígeno), en donde bien el anillo de fenilo o bien el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, halo-alquilo(C_{1-3}), hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .
- 25 5. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que R^1 y R^3 , junto con los átomos interconectores, forman un anillo de pirrolidinona de 5 miembros.
6. Un compuesto de fórmula (I) que es:
- 30 (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-2-metil-L-prolinamida;
- (5R)-5-(4-[(2-cianofenil)metil]oxi)fenil)-2-metil-L-prolinamida;
- (5R)-5-(4-[(2-cianofenil)oxi]fenil)-2-metil-L-prolinamida;
- (5S)-2-metil-5-(4-[(fenilmetil)oxi]fenil)-D-prolinamida;
- (5S)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-2-metil-D-prolinamida;
- 35 (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;
- 2-[(4-[(2R,5R)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]non-2-il]fenil]oxi)metil]benzonitrilo;
- 2-[(4-[(2R,5R)-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]non-2-il]fenil]oxi)benzonitrilo;

- (2R,5R)-2-(4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;
 (2R,5R)-2-(3-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;
 (2R,5R)-2-(3-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;
 (2R,5R)-2-(4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-1,7-diazaespiro[4.6]undec-9-en-6-ona;
 5 (2R,5S)-2-(4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-1,7-diazaespiro[4.5]decan-6-ona;
 (2S,5S)-2-(4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-1,7-diazaespiro[4.5]decan-6-ona;
 (5R)-5-[4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-2-metil-L-prolinamida;
 (5R)-5-[4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]-2-[(metiloxi)metil]-L-prolinamida;
 (5R)-5-(4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-2-[(metiloxi)metil]-L-prolinamida;
 10 (5R)-5-(4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-2-(hidroximetil)-L-prolinamida;
 (2S,5S)-2-(4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;
 (5R,7R)-7-(4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-2,6-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
 y
 (5S,7S)-7-(4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-2,6-diazaespiro[4.5]decan-1-ona;
 15 o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.
7. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6 que es:
- (2R,5R)-2-(4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables,
 tales como (2R,5R)-2-(4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o tosilato de (2R,5R)-
 20 2-(4-[[2-(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona.
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.
9. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, para el uso en terapia.
 25
10. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada por la modulación de canales de sodio con apertura por voltaje.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la enfermedad o afección es depresión o un trastorno del estado emocional.
 30
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la enfermedad o afección es un trastorno bipolar.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la enfermedad o afección es un trastorno relacionado con una sustancia.
14. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para el uso como un analgésico, tal como en el tratamiento de: dolor inflamatorio crónico tal como dolor asociado con artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil; dolor musculoesquelético; dolor lumbar y cervical; torceduras y esguinces; dolor neuropático; dolor mantenido por el simpático; miositis; dolor asociado con cáncer y fibromialgia; dolor asociado con migraña; dolor asociado con gripe u otras infecciones víricas tales como el resfriado común; fiebre reumática; dolor asociado con trastornos funcionales del intestino tales como dispepsia sin úlcera, dolor de pecho no cardíaco y síndrome del intestino irritable; dolor asociado con isquemia de miocardio; dolor postoperatorio; dolor de cabeza; dolor de muelas y dismenorrea.
 35
 40
15. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para el uso en el tratamiento de dolor neuropático, tal como: neuropatía diabética; ciática; dolor lumbar no específico; dolor de esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con
 45

VIH; neuralgia posherpética; neuralgia del trigémino; y dolor debido a un traumatismo físico, amputación, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas.

- 5 16. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 5, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (XXII), en la que n, q, X, R², R⁴, R⁶ y R⁵ son como se definen en la reivindicación 1 y R es alquilo C₁₋₃



(XXII)

con una disolución de ácido clorhídrico en un disolvente adecuado.