

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 000**

51 Int. Cl.:  
**C07C 271/22** (2006.01)  
**A61K 31/195** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04781926 .3**  
96 Fecha de presentación: **20.08.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1660440**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2006**

54 Título: **Profármacos de carbomato de aciloxialquilo, procedimientos de síntesis y uso**

30 Prioridad:  
**20.08.2003 US 496938 P**  
**13.08.2004 US 606637 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.06.2012**

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

72 Inventor/es:  
**GALLOP, Mark, A.;**  
**YAO, Fenmei;**  
**LUDWIKOW, Maria, J.;**  
**PHAN, Thu y**  
**PENG, Ge**

74 Agente/Representante:  
**Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 382 000 T3

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

## DESCRIPCIÓN

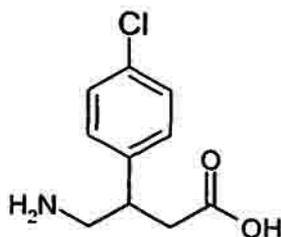
Profármacos de carbamato de aciloxialquilo, procedimientos de síntesis y uso.

1. Campo técnico

[0001] Las divulgaciones de la presente memoria se refieren en general a profármacos de carbamato de aciloxialquilo de ácido ( $\pm$ )-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico y análogos del mismo, a composiciones farmacéuticas de los mismos, a procedimientos de preparación de profármacos de ácido ( $\pm$ )-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico y análogos de los mismos y a procedimientos de uso de profármacos de ácido ( $\pm$ )-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico y análogos de los mismos y de composiciones farmacéuticas de los mismos para tratar diversas enfermedades o trastornos. Las divulgaciones de la presente memoria se refieren a aquellos profármacos adecuados para administración oral y para administración oral usando formas de dosificación de liberación prolongada.

2. Antecedentes

[0002] El ácido ( $\pm$ )-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico (baclofeno) (1), es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (concretamente GABA), que activa selectivamente receptores GABA<sub>B</sub>, dando como resultado la hiperpolarización neuronal. Los receptores GABA<sub>B</sub> están localizados en las láminas I-IV de la médula espinal, donde terminan las fibras sensoras primarias. Estos receptores acoplados con proteína G activan la conductancia por canales iónicos selectivos de K<sup>+</sup> y pueden reducir las corrientes mediadas por canales de Ca<sup>2+</sup> en ciertas neuronas. El baclofeno tiene un efecto inhibitor presináptico sobre la liberación de neurotransmisores excitatorios y actúa también postsinápticamente reduciendo la activación neuronal motora (véanse Bowery, Trends Pharmacol. Sci. 1989, 10, 401 – 407; Misgeld y col., Prog. Neurobiol. 1995, 46, 423 – 462).



Baclofeno (1)

20

[0003] Existen muchos ejemplos de compuestos que tienen afinidad agonista o parcialmente agonista por receptores GABA<sub>B</sub> e incluyen ciertos aminoácidos, ácidos aminofosfónicos, ácidos aminofosfínicos, ácidos aminofosfonosos y ácidos aminosulfínicos tales como, por ejemplo,

ácido 4-amino-3-(2-clorofenil)butanoico;

25 ácido 4-amino-3-(4-fluorofenil)butanoico;

ácido 4-amino-3-hidroxibutanoico;

ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)-3-hidroxifenilbutanoico;

ácido 4-amino-3-(tien-2-il)butanoico;

ácido 4-amino-3-(5-clorotien-2-il)butanoico;

30 ácido 4-amino-3-(5-bromotien-2-il)butanoico;

ácido 4-amino-3-(5-metiltoluen-2-il)butanoico;

ácido 4-amino-3-(2-imidazolil)butanoico;

ácido 4-guanidino-3-(4-clorofenil)butanoico;

ácido (3-aminopropil)fosfonoso;

35 ácido (4-aminobut-2-il)fosfonoso;

- ácido (3-amino-2-metilpropil)fosfonoso;  
 ácido (3-aminobutil)fosfonoso;  
 ácido (3-amino-2-(4-clorofenil)propil)fosfonoso;  
 ácido (3-amino-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi)propil)fosfonoso;
- 5 ácido (3-amino-2-(4-fluorofenil)propil)fosfonoso;  
 ácido (3-amino-2-fenilpropil)fosfonoso;  
 ácido (3-amino-2-hidroxi)propil)fosfonoso;  
 ácido (*E*)-(3-aminopropen-1-il)fosfonoso;  
 ácido (3-amino-2-ciclohexilpropil)fosfonoso;
- 10 ácido (3-amino-2-bencilpropil)fosfonoso;  
 ácido [3-amino-2-(4-metilfenil)propil]fosfonoso;  
 ácido [3-amino-2-(4-trifluorometilfenil)propil]fosfonoso;  
 ácido [3-amino-2-(4-metoxifenil)propil]fosfonoso;  
 ácido [3-amino-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi)propil]fosfonoso;
- 15 ácido (3-aminopropil)metilfosfínico;  
 ácido (3-amino-2-hidroxi)propil)metilfosfínico;  
 ácido (3-aminopropil)(difluorometil)fosfínico;  
 ácido (4-aminobut-2-il)metilfosfínico;  
 ácido (3-amino-1-hidroxi)propil)metilfosfínico;
- 20 ácido (3-amino-2-hidroxi)propil)(difluorometil)fosfínico;  
 ácido (*E*)-(3-aminopropen-1-il)metilfosfínico;  
 ácido (3-amino-2-oxo)propil)metilfosfínico;  
 ácido (3-aminopropil)hidroximetilfosfínico;  
 ácido (5-aminopent-3-il)metilfosfínico;
- 25 ácido (4-amino-1,1,1-trifluorobut-2-il)metilfosfínico;  
 ácido 3-aminopropilsulfínico;  
 ácido (3-amino-2-(4-clorofenil)propil)sulfínico;  
 ácido (3-amino-2-hidroxi)propil)sulfínico;  
 ácido (2*S*)-(3-amino-2-hidroxi)propil)sulfínico;
- 30 ácido (2*R*)-(3-amino-2-hidroxi)propil)sulfínico;  
 ácido (3-amino-2-fluoro)propil)sulfínico;  
 ácido (2*S*)-(3-amino-2-fluoro)propil)sulfínico;  
 ácido (2*R*)-(3-amino-2-fluoro)propil)sulfínico; y  
 ácido (3-amino-2-oxo)propil)sulfínico.
- 35 **[0004]** El efecto farmacológico principal del baclofeno en mamíferos es la reducción del tono muscular; y el

fármaco se usa frecuentemente en el tratamiento de la espasticidad. La espasticidad está asociada al daño en el tracto corticoespinal y es una complicación común de enfermedades neurológicas. Las enfermedades y afecciones en que la espasticidad puede ser un síntoma destacado incluyen parálisis cerebral, esclerosis múltiple, apoplejía, lesiones cerebrales y de médula espinal, lesión cerebral traumática, anoxia y enfermedades neurodegenerativas.

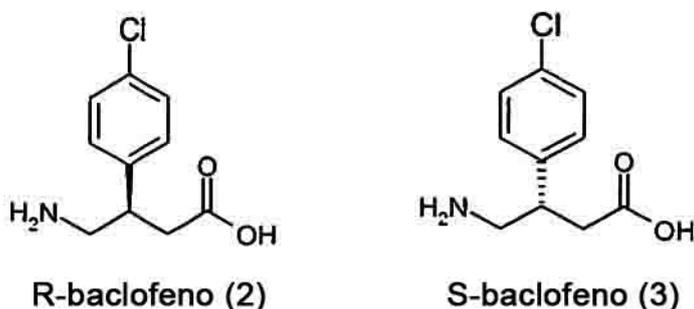
5 Los pacientes con espasticidad se quejan de rigidez, espasmos involuntarios y dolor. Estos espasmos dolorosos pueden ser espontáneos o desencadenados por un estímulo sensorial mínimo, tal como tocar al paciente.

**[0005]** El baclofeno es útil para controlar la enfermedad de reflujo gastroesofágico (van Herwaarden y col., *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002, 16, 1655 – 1662; Ciccaglione y col., *Gut* 2003, 52, 464 – 470; Andrews y col., patente de EE.UU. n° 6.117.908; Fara y col., publicación internacional n° WO02/096404); en el fomento de la abstinencia de alcohol en alcohólicos (Gessa y col., publicación internacional n° WO01/26638); en el fomento del abandono del tabaquismo (Gessa y col., publicación internacional n° WO01/08675); en la reducción de la tendencia a la adicción de agentes estupefacientes (Robson y col., patente de EE.UU. n° 4.126.684); en el tratamiento de la emesis (Bountra y col., patente de EE.UU. n° 5.719.185) y como antitusivo para el tratamiento de la tos (Kreutner y col., patente de EE.UU. n° 5.006.560).

15 **[0006]** El baclofeno puede administrarse por vía oral o mediante suministro intratecal mediante una bomba programable implantada quirúrgicamente. El fármaco se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y tiene una semivida de eliminación de aproximadamente 3 – 4 horas. El baclofeno se metaboliza parcialmente en el hígado pero se excreta en gran medida intacto por los riñones. La corta semivida del baclofeno requiere una administración frecuente, con regímenes de dosificación oral típicos en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 mg de tres o cuatro dosis divididas al día. Resultan concentraciones plasmáticas de baclofeno de aproximadamente 80 a aproximadamente 400 ng/ml a partir de estas dosis terapéuticamente eficaces en pacientes (Katz, *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 1988, 2, 108 – 116; Krach, *J. Child Neurol.* 2001, 16, 31 – 36). Cuando el baclofeno se administra por vía oral, la sedación es un efecto secundario, particularmente a dosis elevadas. Son otros efectos secundarios por baclofeno encontrados habitualmente: alteración de la función cognitiva, confusión, pérdida de memoria, mareo, debilidad, ataxia e hipotensión ortostática.

**[0007]** La administración intratecal se recomienda a menudo para pacientes que encuentran intolerables los efectos adversos del baclofeno oral. El uso intratecal de baclofeno permite un tratamiento eficaz de la espasticidad con dosis menores de 1/100 de las requeridas por vía oral, puesto que la administración directamente al espacio subaracnoideo espinal permite un acceso inmediato a los sitios del receptor GABA<sub>B</sub> en el asta posterior de la médula espinal. Sin embargo, la implantación quirúrgica de una bomba es inconveniente y pueden surgir una serie de complicaciones mecánicas y médicas (por ejemplo, desplazamiento del catéter, doblez o bloqueo, fallo de bomba, sepsis y trombosis venosa profunda). La suspensión repentina de la terapia de baclofeno (por ejemplo, en casos de fallo mecánico) puede causar síntomas de abstinencia graves tales como alucinaciones, confusión, agitación y convulsiones (Sampathkumar y col., *Anesth. Analg.* 1998, 87, 562 – 563).

35 **[0008]** Aunque el producto baclofeno prescrito clínicamente (Lioresal™) está disponible solo como racemato, la actividad agonista del receptor GABA<sub>B</sub> reside enteramente en un enantiómero, el R-(-)-baclofeno (2) (también llamado L-baclofeno).



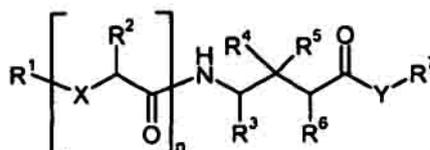
**[0009]** El otro isómero, S-baclofeno, en realidad antagoniza la acción del R-baclofeno en los receptores GABA<sub>B</sub> y su actividad antinociceptiva en médula espinal de rata (Terrence y col., *Pharmacology* 1983, 27, 85 – 94; Sawynok y col. *Pharmacology* 1985, 31, 248 – 259). El R-baclofeno administrado por vía oral se ha reseñado que es aproximadamente 5 veces más potente que el baclofeno racémico administrado por vía oral, siendo un régimen de R-baclofeno de 2 mg t.i.d. equivalente a baclofeno racémico a 10 mg t.i.d. (Fromm y col., *Neurology* 1987, 37, 1725 – 1728). Además, el perfil de efectos secundarios después de la administración de R-baclofeno se ha mostrado que está significativamente reducido respecto a una dosis igualmente eficaz de baclofeno racémico.

**[0010]** El baclofeno, un aminoácido dipolar, carece de las características fisicoquímicas requeridas para la permeabilidad pasiva eficaz a través de las membranas celulares. El paso del fármaco a través del tracto gastrointestinal y la barrera hematoencefálica (BHE) está mediado principalmente por procesos de transporte activo, en lugar de por difusión pasiva. Por consiguiente, el baclofeno es un sustrato para mecanismos de transporte activo compartidos por  $\alpha$ -aminoácidos neutros como leucina y  $\beta$ -aminoácidos como  $\beta$ -alanina y taurina (van Bree y col., *Pharm. Res.* 1988, 5, 369 – 371; Cercos-Fortea y col., *Biopharm. Drug. Disp.* 1995, 16, 563 – 577; Deguchi y col., *Pharm. Res.* 1995, 12, 1838 – 1844; Moll-Navarro y col., *J. Pharm. Sci.* 1996, 85, 1248 – 1254). El transporte a través de la BHE es estereoselectivo, reseñándose una captación preferida del enantiómero R activo (2) (van Bree y col., *Pharm. Res.* 1991, 8, 259 – 262). Además, los transportadores de aniones orgánicos localizados en las células endoteliales capilares de la barrera hematoencefálica se han implicado en el flujo de salida del baclofeno desde el cerebro (Deguchi y col., supra; Ohtsuki y col., *J. Neurochem.* 2002, 83, 57 – 66). Se ha descrito la 3-(p-clorofenil)pirrolidina como un profármaco de baclofeno penetrable en el SNC (Wall y col., *J. Med. Chem.* 1989, 32, 1340 – 1348). Se describen profármacos de otros análogos de GABA en Bryans y col., publicación internacional nº WO01/90052; Bryans y col., documento EP1178034; Cundy y col., solicitud de patente de EE.UU. nº 2002/0151529; Gallop y col., publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 2003/0176398; Gallop y col., publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 2003/0171303; Gallop y col., publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 2004/0006132 y Raillard y col., publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 2004/0014940.

**[0011]** Las formulaciones de dosificación oral de liberación prolongada son una solución convencional al problema del aclaramiento rápido de fármaco sistémico, como es bien conocido en la materia (véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences," Philadelphia College of Pharmacy and Science, 19ª edición, 1995). Los sistemas de suministro osmótico son también procedimientos reconocidos para suministro de fármaco prolongado (véase, por ejemplo, Verma y col., *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2000, 26, 695 – 708). La aplicación exitosa de estas tecnologías depende de que el fármaco de interés tenga un nivel de absorción eficaz en el intestino grueso (también designado en la presente memoria como colon), donde la forma de dosificación pasa la mayoría del tiempo durante su paso por el tracto gastrointestinal. El baclofeno es mal absorbido después de la administración al colon de modelos animales (Merino y col., *Biopharm. Drug. Disp.* 1989, 10, 279 – 297), presuntamente porque las proteínas transportadoras que median la absorción de baclofeno en la región superior del intestino delgado no se expresan en el intestino grueso. El desarrollo de una formulación oral de liberación controlada de baclofeno debería mejorar considerablemente la conveniencia, eficacia y perfil de efectos secundarios de la terapia de baclofeno. Sin embargo, el paso rápido de las formas de dosificación convencionales a través de la región de absorción proximal del intestino delgado ha evitado hasta ahora la aplicación exitosa de tecnologías de liberación prolongada a este fármaco. Se han sugerido una serie de tecnologías de suministro exploratorias que se basan en la mucoadhesión o retención gástrica para conseguir un suministro prolongado de baclofeno (Sinnreich, patente de EE.UU. nº 4.996.058; Khanna, patente de EE.UU. nº 5.091.184; Fara y col., supra; Dudhara y col., publicación internacional nº WO03/011255), aunque hasta la fecha ninguna de estas parece ser capaz de conseguir niveles sanguíneos prolongados de baclofeno en sujetos humanos.

**[0012]** Por tanto, existe una necesidad significativa de nuevos profármacos de baclofeno y análogos de baclofeno que sean bien absorbidos en intestino grueso/colon y por ello adecuados para formulaciones orales de liberación prolongada, mejorando por tanto la conveniencia, eficacia y perfil de efectos secundarios de la terapia de baclofeno.

**[0013]** El documento WO 02/100347 describe profármacos de ciertos análogos del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). Describe, entre otros, compuestos que tienen la siguiente fórmula. Los grupos  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido u, opcionalmente,  $R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de carbono al que están ligados, forman un grupo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido o cicloalquilo con puente.  $R^4$  y  $R^5$ , como se definen en este documento, no pueden ser para-clorofenilo.

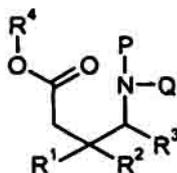


**[0014]** El documento EP 0 130 119 describe derivados de (aciloxialcoxi)carbonilo que son útiles como profármacos para funciones amina primarias y secundarias en fármacos que tienen la siguiente fórmula general. Se afirma en el mismo que "RR'N representa el fármaco de amina primaria o secundaria". No se mencionan ni GABA ni

análogos de GABA como fármacos adecuados para uso como RR'N.



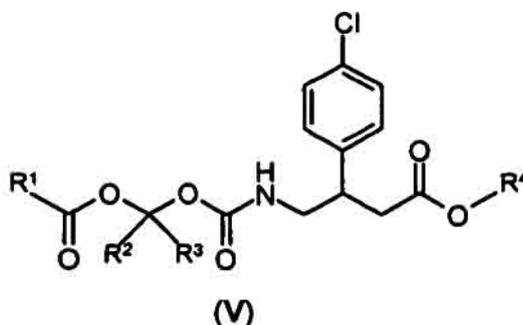
[0015] El documento EP 1 178 034 describe profármacos relacionados con GABA que tienen la siguiente fórmula general. El grupo R<sup>1</sup> se define por ser alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo. R<sup>1</sup> como se define en este documento no puede ser para-clorofenilo.



### 3. Sumario

[0016] Se satisfacen estas y otras necesidades mediante la divulgación de la presente memoria de profármacos de carbamato de aciloxialquilo de baclofeno y análogos de baclofeno, composiciones farmacéuticas de profármacos de carbamato de aciloxialquilo de baclofeno y análogos de baclofeno, procedimientos de preparación de profármacos de carbamato de aciloxialquilo de baclofeno y análogos de baclofeno y procedimientos de uso de profármacos de carbamato de aciloxialquilo de baclofeno y análogos de baclofeno y/o de composiciones farmacéuticas de los mismos para tratar diversos trastornos médicos.

[0017] Es un primer aspecto de la invención un compuesto seleccionado de los compuestos de fórmula (V):



15

y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R<sup>1</sup> es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dietoxietilo, fenilo, ciclohexilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, fenilo o ciclohexilo;

20 R<sup>3</sup> es hidrógeno; y

R<sup>4</sup> es hidrógeno.

[0018] Es un segundo aspecto de la invención una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0019] Es un tercer aspecto de la invención un compuesto del primer aspecto para tratar o prevenir un trastorno médico.

**[0020]** Es un cuarto aspecto de la invención un compuesto del primer aspecto para tratar o prevenir la rigidez, movimientos involuntarios y/o dolor asociado con espasticidad.

**[0021]** Es un quinto aspecto de la invención un compuesto del primer aspecto para tratar o prevenir la enfermedad de reflujo gastroesofágico, emesis o tos.

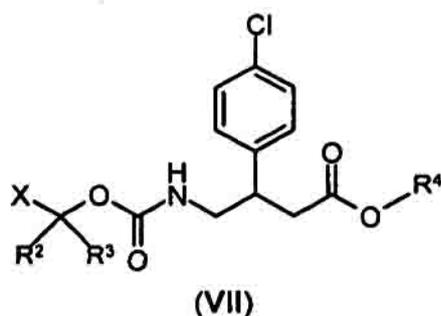
5 **[0022]** Es un sexto aspecto de la invención un compuesto del primer aspecto para tratar o prevenir el abuso de o adicción al alcohol, el abuso de o adicción a la nicotina o el abuso de o adicción a estupefacientes.

**[0023]** Es un séptimo aspecto de la invención el uso del primer aspecto para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la rigidez, movimientos involuntarios y/o dolor asociado con espasticidad.

10 **[0024]** Es un octavo aspecto de la invención el uso de un compuesto del primer aspecto para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la enfermedad de reflujo gastroesofágico, emesis o tos.

**[0025]** Es un noveno aspecto de la invención el uso de un compuesto del primer aspecto para la fabricación de un medicamento que trata o previene el abuso de o adicción al alcohol, el abuso de o adicción a la nicotina o el abuso de o adicción a estupefacientes.

**[0026]** Es un décimo aspecto de la invención un compuesto seleccionado de compuestos de fórmula (VII):



15

y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

X es cloro, bromo o yodo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, fenilo o ciclohexilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno; y

20 R<sup>4</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, *terc*-butilo, alilo, bencilo, 4-metoxibencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo o fenildimetilsililo.

**[0027]** Se describen también en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (V) o (VI), o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente, portador, excipiente o coadyuvante.

25 **[0028]** La elección del diluyente, portador, excipiente y coadyuvante dependerá, entre otros factores, del modo de administración deseado. Se describe también en la presente memoria una forma de dosificación oral de liberación prolongada que comprende un profármaco de baclofeno o un profármaco de análogo de baclofeno de fórmula (V) o (VI), estando adaptada la forma de dosificación para ser ingerida por el paciente para introducir la forma de dosificación en el lumen intestinal del paciente, estando adaptada adicionalmente la forma de dosificación

30 para liberar gradualmente el profármaco de baclofeno o profármaco de análogo de baclofeno de fórmula (V) o (VI) en el lumen intestinal del paciente durante un periodo de horas después de dicha ingesta, causando dicha liberación gradual que el baclofeno o análogo de baclofeno se escinda del proreosto después de dicha ingesta y proporcionando una concentración terapéutica de baclofeno o análogo de baclofeno en el plasma del paciente.

35 **[0029]** Se describe también en la presente memoria un procedimiento de administración oral de un profármaco de baclofeno o un profármaco de análogo de baclofeno de fórmula (V) o (VI), comprendiendo dicho procedimiento:

disponer un compuesto de fórmula (V) o (VI) en una forma de dosificación oral de liberación prolongada;

introducir la forma de dosificación en el lumen intestinal de un paciente haciendo ingerir la forma de dosificación al paciente;

liberar el profármaco gradualmente desde la forma de dosificación ingerida al lumen intestinal del paciente durante un periodo de horas; y

- 5 permitir que el baclofeno o análogo de baclofeno se escinda del proreosto después de su ingesta, proporcionando una concentración terapéutica del baclofeno o análogo de baclofeno en el plasma del paciente.

**[0030]** Se describen también en la presente memoria procedimientos para tratar o prevenir la rigidez, movimientos involuntarios y dolor asociado con espasticidad. Se describen también en la presente memoria procedimientos para tratar o prevenir la enfermedad de reflujo gastroesofágico, abuso de o adicción al alcohol, 10 abuso de o adicción a la nicotina, abuso de o adicción a estupefacientes, emesis y tos.

**[0031]** Los procedimientos implican generalmente administrar a un paciente necesitado de dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (V) o (VI) y/o una composición farmacéutica del mismo.

#### 4. Descripción detallada

##### 15 4.1 Definiciones

**[0032]** “Carbamato de 1-aciloxialquilo” designa un derivado de *N*-1-aciloxialcoxycarbonilo de baclofeno o un análogo de baclofeno comprendido por los compuestos de fórmulas (V) y (VI) dados a conocer en la presente memoria.

**[0033]** “Alquilo”, por sí solo o como parte de otro sustituyente, designa un radical hidrocarburo monovalente saturado o insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclica derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino original. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero sin limitación: metilo; etilos tales como etanilo, etenilo y etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, 2-metilpropan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metilprop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc. y similares.

**[0034]** El término “alquilo” se pretende que incluya específicamente grupos que tengan cualquier grado o nivel de saturación, concretamente, grupos que tengan exclusivamente enlaces carbono-carbono sencillos, grupos que tengan uno o más enlaces carbono-carbono dobles, grupos que tengan uno o más enlaces carbono-carbono triples y grupos que tengan mezclas de enlaces carbono-carbono sencillos, dobles y triples. Cuando se pretende un nivel de saturación específico, se usan las expresiones “alcanilo”, “alquenilo” y “alquinilo”. Preferiblemente, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, lo más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono.

**[0035]** “Alcanilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, designa un radical alquilo saturado, ramificado, de cadena lineal o cíclica derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano original. Los grupos alcanilo típicos incluyen, pero sin limitación, metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (*sec*-butilo), 2-metilpropan-1-ilo (isobutilo), 2-metilpropan-2-ilo (*terc*-butilo), ciclobutan-1-ilo, etc.; y 40 similares.

**[0036]** “Alquenilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, designa un radical alquilo insaturado ramificado, de cadena lineal o cíclica que tiene al menos un enlace carbono-carbono doble derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alqueno original. El grupo puede estar en conformación *cis* o *trans* en el o los dobles enlaces. Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero sin limitación, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metilprop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-il, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; y similares.

**[0037]** “Alquinilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, designa un radical alquilo insaturado ramificado, de cadena lineal o cíclica que tiene al menos un enlace carbono-carbono triple derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alquino original. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero sin limitación, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tales

como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.

**[0038]** “Acilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, designa un radical  $-C(O)R^{30}$ , en que  $R^{30}$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo como se definen en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, 5 ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo y similares.

**[0039]** “Alcoxilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, designa un radical  $-OR^{31}$  en el que  $R^{31}$  representa un grupo alquilo o cicloalquilo como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, ciclohexiloxilo y similares.

**[0040]** “Alcoxicarbonilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, designa un radical  $-C(O)OR^{31}$  en que 10  $R^{31}$  representa un grupo alquilo o cicloalquilo como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo y similares.

**[0041]** “Arilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, designa un radical hidrocarburo aromático monovalente derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un 15 sistema de anillo aromático original. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleyadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. Preferiblemente, un grupo arilo comprende de 6 a 20 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 6 a 12 átomos de carbono.

**[0042]** “Arilalquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, designa un radical alquilo acíclico en que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , se reemplaza por un grupo arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando 25 se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilalquenilo y/o arilalquinilo. Preferiblemente, es un grupo arilalquilo el arilalquilo  $C_7-C_{30}$ , por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es  $C_1-C_{10}$  y el resto arilo es  $C_6-C_{20}$ , más preferiblemente un grupo arilalquilo es arilalquilo  $C_7-C_{20}$ , por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es  $C_1-C_8$  y el resto arilo es  $C_6-C_{12}$ .

**[0043]** “Aridialquilsililo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, designa el radical  $-SiR^{32}R^{33}R^{34}$  en 30 que uno de  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  o  $R^{34}$  es arilo como se define en la presente memoria y los otros dos de  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  o  $R^{34}$  son alquilo como se define en la presente memoria.

**[0044]** “AUC” es el área bajo la curva de concentración plasmática de fármaco frente al tiempo extrapolada desde tiempo cero al infinito.

**[0045]** “ $C_{máx}$ ” es la concentración máxima de fármaco observada en plasma después de una dosis 35 extravascular de fármaco.

**[0046]** “Compuestos” designa los compuestos comprendidos por las fórmulas estructurales (I) - (XXIII) dados a conocer en la presente memoria e incluye cualquier compuesto específico de estas fórmulas cuya estructura se dé a conocer en la presente memoria. Los compuestos pueden identificarse por su estructura química y/o nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es la 40 determinante de la identidad del compuesto. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlace y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (concretamente, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, las estructuras químicas expuestas en la presente memoria comprenden todos los enantiómeros y estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados, incluyendo la forma estereoméricamente pura (por ejemplo, 45 geoméricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en sus componentes enantioméricos o estereoisoméricos usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por el especialista en la materia. Los compuestos pueden existir también en varias formas tautoméricas incluyendo la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. Por consiguiente, las estructuras químicas expuestas en la 50 presente memoria comprenden todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos ilustrados. Los compuestos descritos incluyen también los compuestos marcados isotópicamente en que uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada convencionalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos dados a conocer en la presente memoria incluyen, pero sin limitación,  $^2H$ ,  $^3H$ ,  $^{11}C$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{18}O$ ,  $^{17}O$ , etc. Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas así como 55 en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas y *N*-óxidos. En general, los compuestos pueden ser hidratados,

solvatados o *N*-óxidos. Ciertos compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente memoria y se pretende que estén dentro del alcance de la presente divulgación. Adicionalmente, debe entenderse, cuando se ilustran estructuras parciales de los compuestos, que los corchetes indican el punto de unión de la estructura parcial con el resto de la molécula.

**[0047]** “Cicloalcoxycarbonilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, designa un radical  $-C(O)OR^{36}$  en el que  $R^{36}$  representa un grupo cicloalquilo como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, ciclobutiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo y similares.

**[0048]** “Cicloalquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, designa un radical alquilo cíclico saturado o insaturado en que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) está independientemente reemplazado por el mismo o un diferente heteroátomo. Los heteroátomos típicos para reemplazar el átomo o átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, N, P, O, S, Si, etc. Cuando se pretende un nivel de saturación específico, se usa la nomenclatura “cicloalcanilo”, o “cicloalqueno”. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y similares. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , más preferiblemente cicloalquilo  $C_3-C_7$ .

**[0049]** “Cicloheteroalquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, designa un radical alquilo cíclico saturado o insaturado en que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) está independientemente reemplazado por el mismo o un diferente heteroátomo. Los heteroátomos típicos para reemplazar el átomo o átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, N, P, O, S, Si, etc. Cuando se pretende un nivel de saturación específico, se usa la nomenclatura “cicloheteroalcanilo” o “cicloheteroalqueno”. Los grupos cicloheteroalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos derivados de epóxidos, azirinas, tiranos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina y similares.

**[0050]** “Carbamato de 1-haloalquilo” designa un derivado de *N*-1-haloalcoxycarbonilo de baclofeno o un análogo de baclofeno comprendido por los compuestos de fórmulas (VII) y (VIII) dados a conocer en la presente memoria.

**[0051]** “Heteroalquilo, heteroalcanilo, heteroalqueno y heteroalquino”, por sí mismos o como parte de otro sustituyente, designan grupos alquilo, alcanilo, alqueno y alquino, respectivamente, en que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) están independientemente reemplazados por el mismo o diferentes grupos heteroatómicos. Los grupos heteroatómicos típicos que pueden incluirse en estos grupos incluyen, pero sin limitación,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-O-O-$ ,  $-S-S-$ ,  $-O-S-$ ,  $-NR^{37}R^{38}$ ,  $N-N=$ ,  $-N=N-$ ,  $-N=N-NR^{39}R^{40}$ ,  $-PR^{41}$ ,  $-P(O)_2-$ ,  $-POR^{42}$ ,  $-O-P(O)_2-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SnR^{43}R^{44}$  y similares, en que  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$  y  $R^{44}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

**[0052]** “Heteroarilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, designa un radical heteroaromático monovalente derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de un sistema de anillo heteroaromático original. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos derivados de acridina, arsindol, carbazol,  $\beta$ -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. Preferiblemente, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5 – 20 miembros, más preferiblemente heteroarilo de 5-10 miembros. Los grupos heteroarilo preferidos son aquellos derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

**[0053]** “Heteroarilalquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, designa un radical alquilo acíclico en que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , se reemplaza por un grupo heteroarilo. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalqueno y/o heteroarilalquino. En realizaciones preferidas, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6 – 30 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alqueno o alquino del heteroarilalquilo es de 1 – 10 miembros y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5 – 20 miembros, más preferiblemente un heteroarilalquilo de 6 – 20 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alqueno o alquino del heteroarilalquilo es de 1 – 8 miembros y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5 – 12 miembros.

**[0054]** “Sistema de anillo aromático original” designa un sistema de anillo cíclico o policíclico insaturado que tiene un sistema electrónico  $\pi$  conjugado. Se incluyen específicamente en la definición de “sistema de anillo aromático original” los sistemas de anillo fusionados en que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos son saturados o insaturados tales como, por ejemplo, fluoreno, indano, indeno, fenaleno, etc. Los sistemas de anillo aromático originales típicos incluyen, pero sin limitación, aceantrileno, acenafileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, crisenno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno,

hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleyadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares.

**[0055]** “Sistema de anillo heteroaromático original” designa un sistema de anillo aromático original en que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) está independientemente reemplazado por el mismo o diferente heteroátomo. Los heteroátomos típicos para reemplazar los átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, N, P, O, S, Si, etc. Están específicamente incluidos en la definición de “sistemas de anillo heteroaromáticos originales” los sistemas de anillo fusionados en que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos son saturados o insaturados tales como, por ejemplo, arsindol, benzodioxano, benzofurano, cromano, cromeno, indol, indolina, xanteno, etc. Los sistemas de anillo heteroaromático original típico incluyen, pero sin limitación, arsindol, carbazol,  $\beta$ -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perinudina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares.

**[0056]** “Composición farmacéutica” designa al menos un compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable con el que se administra el compuesto a un paciente.

**[0057]** “Sal farmacéuticamente aceptable” designa una sal de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canfosulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido *tert*-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ión metálico, por ejemplo un ión metálico alcalino, un ión alcalinotérreo o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, *N*-metilglucamina y similares.

**[0058]** “Vehículo farmacéuticamente aceptable” designa un diluyente, coadyuvante, excipiente o portador con el que se administra un compuesto sis.

**[0059]** “Paciente” incluye seres humanos. Los términos “ser humano” y “paciente” se usan intercambiamente en la presente memoria.

**[0060]** “Prevenir” o “prevención” designa la reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (concretamente, de causar que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un paciente que puede estar expuesto a o predispuesto a la enfermedad pero que no experimenta ni exhibe todavía síntomas de la enfermedad).

**[0061]** “Profármaco” designa un derivado de una molécula farmacológica que requiere una transformación en el cuerpo para liberar el fármaco activo. Los profármacos son frecuentemente, aunque no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco original.

**[0062]** “Prorresto” designa una forma de un grupo protector que, cuando se usa para enmascarar un grupo funcional en una molécula farmacológica, convierte el fármaco en un profármaco. Típicamente, el prorresto se unirá al fármaco mediante un enlace o enlaces que se escinden por medios enzimáticos o no enzimáticos *in vivo*.

**[0063]** “Grupo protector” designa un agrupamiento de átomos que, cuando se une a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascara, reduce o evita la reactividad del grupo funcional. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en Green y col., “Protective Groups in Organic Chemistry”, (Wiley, 2<sup>a</sup> ed. 1991) y Harrison y col., “Compendium of Synthetic Organic Methods”, vols. 1 – 8 (John Wiley and Sons, 1971 – 1996). Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero sin limitación, grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxycarbonilo (“CBZ”), *tert*-butoxicarbonilo (“Boc”), trimetilsililo (“TMS”), 2-trimetilsililetanosulfonilo (“SES”), tritilo y tritilo sustituido, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (“Fmoc”), nitroveratriloxy-carbonilo (“Nvoc”) y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitación, aquellos en que el grupo hidroxilo está acilado o alquilado tal como benciléteres y tritiléteres, así como alquiléteres, tetrahidropiraniéteres, trialkilsililéteres y aliléteres.

**[0064]** “Sustancialmente un diastereómero” designa un compuesto que contiene dos o más centros estereogénicos tales que el exceso diastereoisomérico (e.d.) del compuesto sea mayor de o al menos de un 90 %. En algunas realizaciones, el e.d. es, por ejemplo, mayor de o al menos de un 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %.

5 **[0065]** “Sustituido” designa un grupo en que uno o más átomos de hidrógeno están independientemente reemplazados por el mismo o diferente sustituyente. Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación, -M, -R<sup>60</sup>, -O-, =O, -OR<sup>60</sup>, -SR<sup>60</sup>, -S-, =S, -NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, =NR<sup>60</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>O-, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>60</sup>, -OS(O<sub>2</sub>)O-, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>60</sup>, -P(O)(O-)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>60</sup>)(O-), -P(O)(OR<sup>60</sup>(OR<sup>61</sup>)), -C(O)R<sup>60</sup>, -C(S)R<sup>60</sup>, -C(O)OR<sup>60</sup>, -C(O)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, C(O)O-, -C(S)OR<sup>60</sup>, -NR<sup>62</sup>C(O)R<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, -NR<sup>62</sup>C(S)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, -NR<sup>62</sup>C(NR<sup>63</sup>)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup> y -C(NR<sup>62</sup>)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup> en  
10 que M es independientemente un halógeno; R<sup>60</sup>, R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> y R<sup>63</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido u, opcionalmente, R<sup>60</sup> y R<sup>61</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido; y R<sup>64</sup> y R<sup>65</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo,  
15 cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido u, opcionalmente, R<sup>64</sup> y R<sup>65</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Preferiblemente, los sustituyentes incluyen -M, -R<sup>60</sup>, =O, -OR<sup>60</sup>, -SR<sup>60</sup>, -S-, =S, -NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, =NR<sup>60</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>60</sup>, -OS(O<sub>2</sub>)O-, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>60</sup>, -P(O)(O-)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>60</sup>(O-), -OP(O)(OR<sup>60</sup>(OR<sup>61</sup>)), -C(O)R<sup>60</sup>, -C(S)R<sup>60</sup>, -C(O)OR<sup>60</sup>, -C(O)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, C(O)O-, -NR<sup>62</sup>C(O)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, más preferiblemente  
20 -M, -R<sup>60</sup>, =O, -OR<sup>60</sup>, -SR<sup>60</sup>, -NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>60</sup>, -P(O)(OR<sup>60</sup>(O-), -OP(O)(OR<sup>60</sup>(OR<sup>61</sup>)), -C(O)R<sup>60</sup>, -C(O)OR<sup>60</sup>, -C(O)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, C(O)O-, lo más preferiblemente, -M, -R<sup>60</sup>, =O, -OR<sup>60</sup>, -SR<sup>60</sup>, -NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>60</sup>, -OP(O)(OR<sup>60</sup>(OR<sup>61</sup>)), -C(O)R<sup>60</sup>, -C(O)OR<sup>60</sup>-C(O)O-, en que R<sup>60</sup>, R<sup>61</sup> y R<sup>62</sup> son como se definen anteriormente.

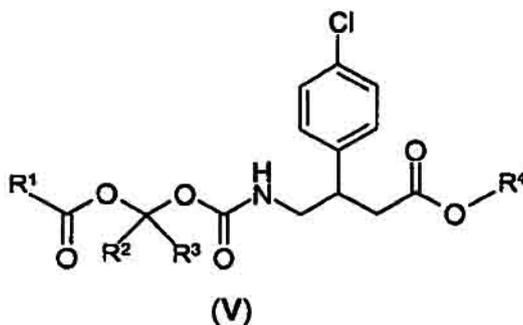
**[0066]** “Tratar” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno designa, en algunas realizaciones, mejorar  
25 la enfermedad o trastorno (concretamente, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otras realizaciones, “tratar” o “tratamiento” designa mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser perceptible por el paciente. En aún otras realizaciones, “tratar” o “tratamiento” designa inhibir la enfermedad o trastorno físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma perceptible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En aún otras realizaciones, “tratar” o  
30 “tratamiento” designa retardar el inicio de la enfermedad o trastorno.

**[0067]** “Cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento de la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, etc. del paciente que se trate.

35 **[0068]** “Trialsililo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, designa un radical -SiR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>R<sup>52</sup> en que R<sup>50</sup>, R<sup>51</sup> y R<sup>52</sup> son alquilo como se define en la presente memoria.

#### 4.2 Compuestos

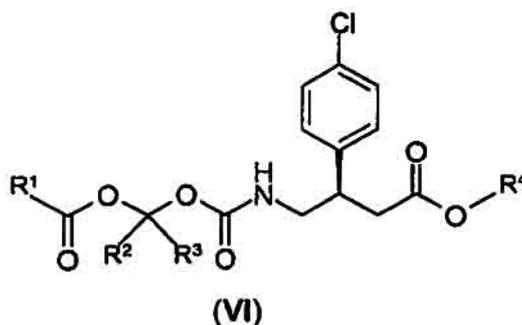
**[0069]** En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (V):



40 o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen anteriormente.

**[0070]** En una realización, el compuesto de fórmula (V) tiene la estructura de fórmula (VI):



o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo;

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen anteriormente.

**[0071]** En algunas realizaciones de un compuesto de fórmulas (V) o (VI), R<sup>1</sup> es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dietoxietilo, fenilo, ciclohexilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo; R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, fenilo o ciclohexilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es hidrógeno. En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas (V) o (VI), R<sup>1</sup> es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dietoxietilo, fenilo, ciclohexilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo; R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo, n-propilo o isopropilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es hidrógeno. En otras realizaciones de compuestos de fórmulas (V) o (VI), R<sup>1</sup> es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, ciclohexilo o 3-piridilo; R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo, n-propilo o isopropilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es hidrógeno.

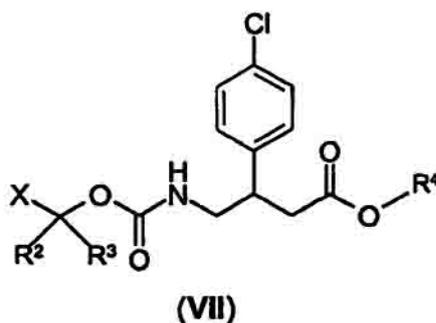
**[0072]** En algunas realizaciones de un compuesto de fórmulas (V) o (VI), R<sup>1</sup> es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, ciclohexilo o 3-piridilo; R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es hidrógeno. En otras realizaciones de un compuesto de fórmulas (V) o (VI), R<sup>1</sup> es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, ciclohexilo o 3-piridilo; R<sup>2</sup> es metilo, R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es hidrógeno. En aún otras realizaciones de un compuesto de fórmulas (V) o (VI), R<sup>1</sup> es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, ciclohexilo o 3-piridilo; R<sup>2</sup> es n-propilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es hidrógeno. En aún otras realizaciones de un compuesto de fórmulas (V) o (VI), R<sup>1</sup> es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, ciclohexilo o 3-piridilo; R<sup>2</sup> es isopropilo, R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es hidrógeno.

**[0073]** En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (VI), R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> del compuesto de fórmula (VI) son diferentes y el compuesto de fórmula (VI) es sustancialmente un diastereómero. En otras realizaciones de un compuesto de fórmula (VI), la estereoquímica en el carbono en el que están ligados R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es de configuración S y el compuesto de fórmula (VI) es sustancialmente un diastereómero. En otras realizaciones de un compuesto de fórmula (VI), la estereoquímica en el carbono en el que están ligados R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es de configuración R y el compuesto de fórmula (VI) es sustancialmente un diastereómero.

**[0074]** En algunas realizaciones de un compuesto de fórmulas (V) o (VI), R<sup>1</sup> es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, ciclohexilo o 3-piridilo; R<sup>2</sup> es metilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno, la estereoquímica en el carbono en el que están ligados R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es de configuración S y el compuesto de fórmulas (V) o (VI) es sustancialmente un diastereómero. En otras realizaciones de un compuesto de fórmulas (V) o (VI), R<sup>1</sup> es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, ciclohexilo o 3-piridilo; R<sup>2</sup> es metilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno, la estereoquímica en el carbono en el que están ligados R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es de configuración R y el compuesto de fórmulas (V) o (VI) es sustancialmente un diastereómero. En aún otras realizaciones de un compuesto de fórmulas (V) o (VI), R<sup>1</sup> es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, ciclohexilo o 3-piridilo; R<sup>2</sup> es n-propilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno, la estereoquímica en el carbono en el que están ligados R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es de configuración S y el compuesto de fórmulas (V) o (VI) es sustancialmente un diastereómero. En aún otras realizaciones de un compuesto de fórmulas (V) o (VI), R<sup>1</sup> es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, ciclohexilo o 3-piridilo; R<sup>2</sup> es isopropilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno, la estereoquímica en el carbono en el que están ligados R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es de configuración S y el compuesto de fórmulas (V) o (VI) es sustancialmente un diastereómero. En otras realizaciones de un compuesto de fórmulas (V) o (VI), R<sup>1</sup> es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, ciclohexilo o 3-piridilo; R<sup>2</sup> es isopropilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno, la estereoquímica en el carbono en el que están ligados R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es de configuración S y el

compuesto de fórmulas (V) o (VI) es sustancialmente un diastereómero. En aún otras realizaciones de un compuesto de fórmulas (V) o (VI), R<sup>1</sup> es isopropilo; R<sup>2</sup> es isopropilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno, la estereoquímica en el carbono en el que están ligados R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es de configuración S y el compuesto de fórmulas (V) o (VI) es sustancialmente un diastereómero. En aún otras realizaciones de un compuesto de fórmulas (V) o (VI), R<sup>1</sup> es isopropilo; R<sup>2</sup> es isopropilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno, la estereoquímica en el carbono en el que están ligados R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es de configuración R y el compuesto de fórmulas (V) o (VI) es sustancialmente un diastereómero.

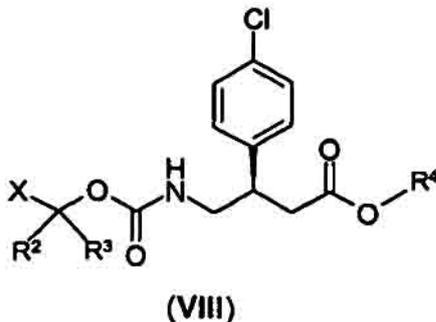
[0075] En otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (VII):



o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

10 X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen anteriormente.

[0076] En una realización, el compuesto de fórmula (VII) tiene la estructura de fórmula (VIII):



o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen anteriormente.

15 [0077] En algunas realizaciones de un compuesto de fórmulas (VII) o (VIII), X es cloro, bromo o yodo. En otras realizaciones de un compuesto de fórmulas (VII) o (VIII), X es cloro.

[0078] En aún otras realizaciones de un compuesto de fórmulas (VII) o (VIII), X es cloro, bromo o yodo; R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, ciclohexilo o fenilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, *tert*-butilo, alilo, bencilo, 4-metoxibencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, *tert*-butildimetilsililo o fenildimetilsililo.

[0079] En aún otras realizaciones de un compuesto de fórmulas (VII) o (VIII), X es cloro, bromo o yodo; R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, ciclohexilo o fenilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es hidrógeno.

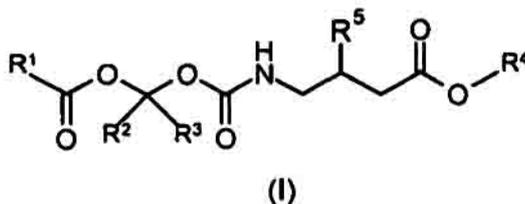
[0080] En aún otras realizaciones de un compuesto de fórmulas (VII) o (VIII), X es cloro, bromo o yodo; R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, fenilo o ciclohexilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es hidrógeno, alilo, bencilo o trimetilsililo. En otras realizaciones de un compuesto de fórmulas (VII) o (VIII), X es cloro, bromo o yodo; R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo, n-propilo o isopropilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es hidrógeno, alilo, bencilo o trimetilsililo. En aún otras realizaciones de un compuesto de fórmulas (VII) o (VIII), X es cloro; R<sup>2</sup> es hidrógeno,

metilo, n-propilo o isopropilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es hidrógeno, alilo, bencilo o trimetilsililo.

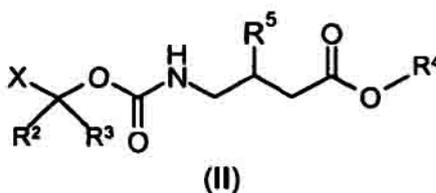
**[0081]** Los compuestos de fórmulas (VIII) y (VIII) son intermedios útiles en la síntesis de compuestos de fórmulas (VI) y (VII), como se describe con detalle en la sección 4.3 siguiente.

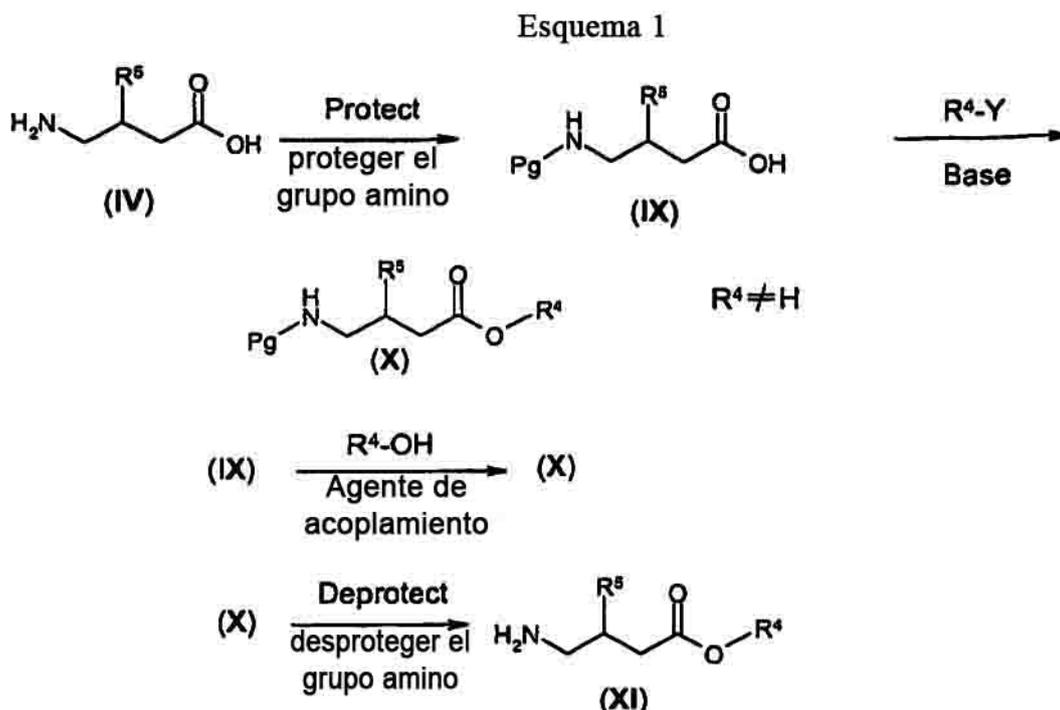
#### 4.3 Síntesis

- 5 **[0082]** Los compuestos dados a conocer en la presente memoria pueden obtenerse mediante los procedimientos sintéticos ilustrados en los esquemas 1 – 10. Los especialistas en la materia apreciarán que una ruta sintética preferida de los compuestos dados a conocer consiste en ligar prorrorestos con baclofeno o análogos de baclofeno (por ejemplo, Keberle y col., patente de EE.UU. n° 3.471.548; Keberle y col., patente de EE.UU. n° 3.634.428; Krogsgaard-Larsen, *Med. Res. Rev.* 1988, 8, 27 – 56; Berthelot y col., *J. Med. Chem.* 1987, 30, 743 – 746; Berthelot y col., *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2557 – 2560; Debaert y col., patente europea n° EP 0463969 B1). Se han descrito también procedimientos para la preparación de R-baclofeno en la materia (por ejemplo, Witczuk y col., *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 1980, 32, 187 – 196; Chenevert y col., *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 4249 – 4250; Herdeis y col., *Tetrahedron Asymmetry* 1992, 3, 1213 – 1221; Hubmann y col., solicitud de patente alemana n° DE 4224342 A1; Yoshifuji y col., *Chem Pharm. Bull.* 1995, 43, 1302 – 1306; Wildervanck y col., patente de EE.UU. n° 6.051.734; Thakur y col., *Tetrahedron Asymmetry* 2003, 14, 581 – 586). Se han descrito otros derivados de profármacos (o relacionados) de baclofeno en la materia (por ejemplo, Kaplan y col., patente de EE.UU. n° 4.094.992; Mazaki y col., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01319466 A2*; Castagnoli y col., publicación internacional n° WO98/22110; Guillon y col., *Pharm. Pharmacol. Commun.* 1999, 5, 243 – 247; Leisen y col., *Pharm. Res.* 2003, 20, 772 – 778; Mills, patente de EE.UU. n° 5.773.592; Mills, publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2003/0228644). Están disponibles en la materia procedimientos sintéticos generales útiles en la síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, Green y col., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2ª ed. 1991); Harrison y col., "Compendium of Synthetic Organic Methods", vols. 1 – 8 (John Wiley and Sons, 1971 – 1996; Larock "Comprehensive Organic Transformations," VCH Publishers, 1989 y Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis," John Wiley & Sons, 1995).
- 25 **[0083]** Por consiguiente, están comercialmente disponibles materiales de partida útiles para preparar compuestos e intermedios de los mismos, y/o para practicar procedimientos descritos en la presente memoria, o pueden prepararse mediante procedimientos sintéticos bien conocidos.
- [0084]** El intermedio (XI) útil en la preparación de carbamatos de 1-haloalquilo de fórmula (II) puede generarse según reacciones detalladas en el esquema 1.
- 30 **[0085]** Para referencia, la fórmula (I) es como se muestra a continuación, en la que R<sup>5</sup> es 4-clorofenilo.



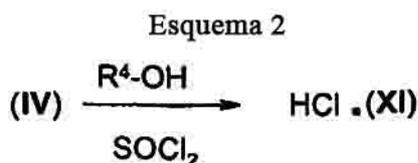
- [0086]** Para referencia, la fórmula (II) es como se muestra a continuación, en la que R<sup>5</sup> es 4-clorofenilo.





El grupo amino de (IV) está protegido en condiciones estándar con un grupo protector (Pg), proporcionando el compuesto (IX). Se esterifica el resto ácido carboxílico en (IX), proporcionando el compuesto (X), mediante alquilación con R<sup>4</sup>-Y, en la que Y es haluro, -OSO<sub>2</sub>R' (R' es alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido) o cualquier otro grupo saliente adecuado, o mediante condensación con alcohol R<sup>4</sup>-OH en condiciones de acilación estándares (por ejemplo, en presencia de un agente de acoplamiento tal como una carbodiimida a través de un haluro de acilo, anhídrido de ácido u otro intermedio éster activado). La eliminación del grupo protector de (X) en condiciones de desprotección estándares proporciona el compuesto (XI). Preferiblemente, el grupo protector Pg es eliminable en condiciones ácidas y el compuesto (XI) se aísla en forma de sal, que está estabilizada frente a la formación de lactama respecto a la correspondiente base libre. El *tert*-butoxicarbonilo (concretamente, Boc) es un grupo protector preferido, y puede eliminarse con HCl proporcionando (XI) en forma de una sal clorhidrato.

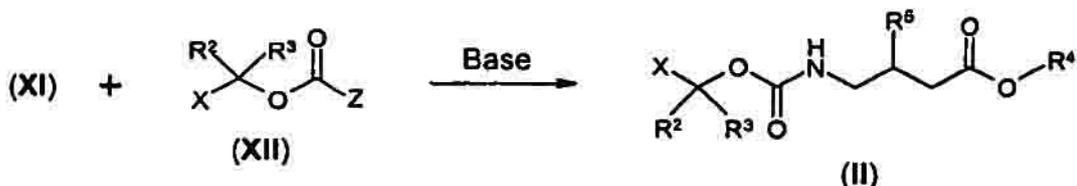
[0087] En algunas realizaciones, la sal clorhidrato de (XI) se prepara directamente a partir de (IV) mediante tratamiento con cloruro de tionilo o cloruro de hidrógeno gaseoso en exceso y alcohol R<sup>4</sup>-OH (Esquema 2). Pueden usarse relaciones típicas de (IV) a cloruro de tionilo de entre 1:1 y 1:20, y relaciones de (IV) al alcohol de entre 1:1 y 1:20. La reacción puede efectuarse a temperaturas entre -20 y 25 °C. El alcohol puede usarse como disolvente para la reacción en condiciones en que R<sup>4</sup>-OH sea un líquido. Como alternativa, la reacción puede efectuarse en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidiona, piridina o combinaciones de los mismos. Los alcoholes R<sup>4</sup>-OH preferidos para esta reacción incluyen alcoholes arilalquílicos, arilalquílicos sustituidos y alílicos. Se prefieren particularmente alcohol alílico y bencílico.



[0088] En algunas realizaciones, se prepara un compuesto de fórmula (II) mediante acilación de (XI) con el compuesto (XII) (véase el Esquema 3), en que X es haluro y Z es un grupo saliente (por ejemplo, haluro, p-nitrofenolato, imidazolilo, etc.). En otras realizaciones, X es Cl, Br o I y Z es Cl. En aún otras realizaciones, X y Z son ambos Cl. La reacción de acilación puede efectuarse en presencia de una base inorgánica o una base orgánica (por

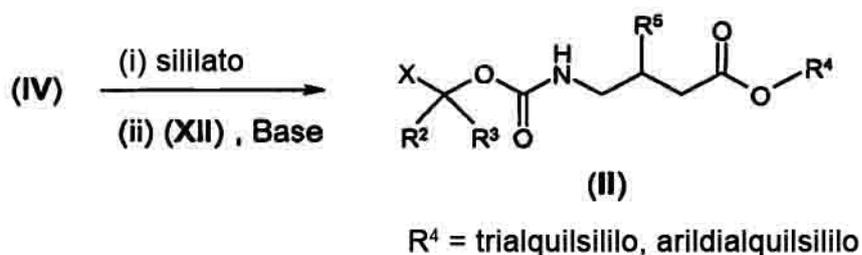
ejemplo, bases de amina terciaria, tales como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dimetilisopropilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpirrolidina, *N*-metilpiperidina, 2-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]undec-7-eno o combinaciones de los mismos) o combinaciones de las mismas. Los disolventes adecuados para acilación incluyen, pero sin limitación, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, piridina, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, acetona, 2-butanona, metil-*tert*-butiléter o combinaciones de los mismos. Como alternativa, puede utilizarse mezclas de disolventes bifásicas que comprenden agua e incluyen uno o más de diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, acetato de etilo, acetato de isopropilo o metil-*tert*-butiléter. Las temperaturas típicas para efectuar esta reacción están entre -20 y 50 °C, más preferiblemente entre -20 y 25 °C.

Esquema 3



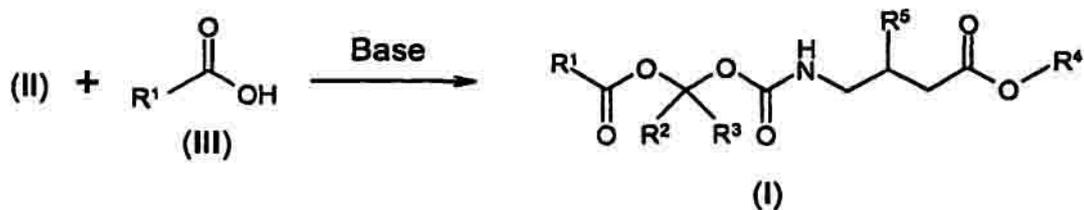
[0089] En otras realizaciones, puede prepararse un compuesto de fórmula (II), en la que R<sup>4</sup> es trialquilsililo o arildialquilsililo, directamente a partir del compuesto (IV) mediante sililación (por ejemplo, usando haluro de sililo o un reactivo de sililamida), seguido de acilación del intermedio resultante con el compuesto (XII) (véase el Esquema 4). Los disolventes adecuados para efectuar esta reacción incluyen, pero sin limitación, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, piridina, acetonitrilo o combinaciones de los mismos. Las bases adecuadas para efectuar esta reacción incluyen, pero sin limitación, trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dimetilisopropilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpirrolidina, *N*-metilpiperidina, piridina, 2-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]undec-7-eno o combinaciones de los mismos. Las temperaturas típicas para efectuar esta reacción están entre -78 y 50 °C, más preferiblemente entre -20 y 25 °C.

Esquema 4



[0090] En aún otras realizaciones, se preparan carbamatos de 1-aciloxialquilo de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmula (II) mediante tratamiento con ácidos carboxílicos de fórmula (III) en presencia de una base orgánica o inorgánica, u otra sal metálica, como se ilustra en el Esquema 5.

Esquema 5



**[0091]** Los especialistas en la materia apreciarán que las siguientes realizaciones a continuación designan compuestos de fórmulas (I), (II) y (III). En algunas realizaciones, la relación de compuesto de fórmula (II) a compuesto de fórmula (III) está entre 1:1 y 1:20. En otras realizaciones, la relación de compuesto de fórmula (II) a compuesto de fórmula (III) está entre 1:1 y 1:5. En aún otras realizaciones, la relación de compuesto de fórmula (II) a compuesto de fórmula (III) es de 1:1.

**[0092]** En algunas realizaciones, los compuestos de fórmulas (II) y (III) y la sal metálica se ponen en contacto con un disolvente. En otras realizaciones, la relación de compuesto de fórmula (II) a compuesto de fórmula (III) está entre 1:1 y 1:20. En aún otras realizaciones, la relación de compuesto de fórmula (II) a compuesto de fórmula (III) es de 1:1. En algunas realizaciones, el disolvente es el diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, piridina, acetato de etilo, acetonitrilo, acetona, 2-butanona, metil-*tert*-butiléter, metanol, etanol, isopropanol, *tert*-butanol, agua, hexametilfosforamida o combinaciones de los mismos. En otras realizaciones, el metal es Ag, Hg, Na, K, Li, Cs, Ca, Mg o Zn.

**[0093]** En algunas realizaciones, los compuestos de fórmulas (II) y (III) y la base orgánica se ponen en contacto con un disolvente. En otras realizaciones, la relación de compuesto de fórmula (II) a compuesto de fórmula (III) está entre 1:1 y 1:20. En aún otras realizaciones, la relación de compuesto de fórmula (II) a compuesto de fórmula (III) está entre 1:15 y 1:20. En aún otras realizaciones, la relación de compuesto de fórmula (II) a compuesto de fórmula (III) es de 1:10. En aún otras realizaciones, la relación de compuesto de fórmula (II) a compuesto de fórmula (III) está entre 1:1 y 1:5. En aún otras realizaciones, la relación de compuesto de fórmula (II) a compuesto de fórmula (III) es de aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, el disolvente es diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, piridina, acetato de etilo, acetonitrilo, acetona, 2-butanona, metil-*tert*-butiléter, metanol, etanol, isopropanol, *tert*-butanol, agua, hexametilfosforamida o combinaciones de los mismos. En otras realizaciones, la base orgánica es trietilamina, tributilamina, diisopropilamina, dimetilisopropilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpirrolidina, *N*-metilpiperidina, piridina, 2-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]undec-7-eno o combinaciones de las mismas.

**[0094]** En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (III) es un líquido en las condiciones de dicho contacto, sirviendo adicionalmente el compuesto de fórmula (III) como disolvente para la reacción con el compuesto de fórmula (II). En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (III) es ácido acético, ácido metoxiacético, ácido etoxiacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido pivalico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido 2-metilbutírico, ácido ciclobutanocarboxílico, ácido ciclopentanocarboxílico o ácido ciclohexanocarboxílico.

**[0095]** En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (II), el compuesto de fórmula (III) y la sal metálica se ponen en contacto a una temperatura entre -25 y 120 °C. En otras realizaciones, la temperatura está entre 0 y 25 °C.

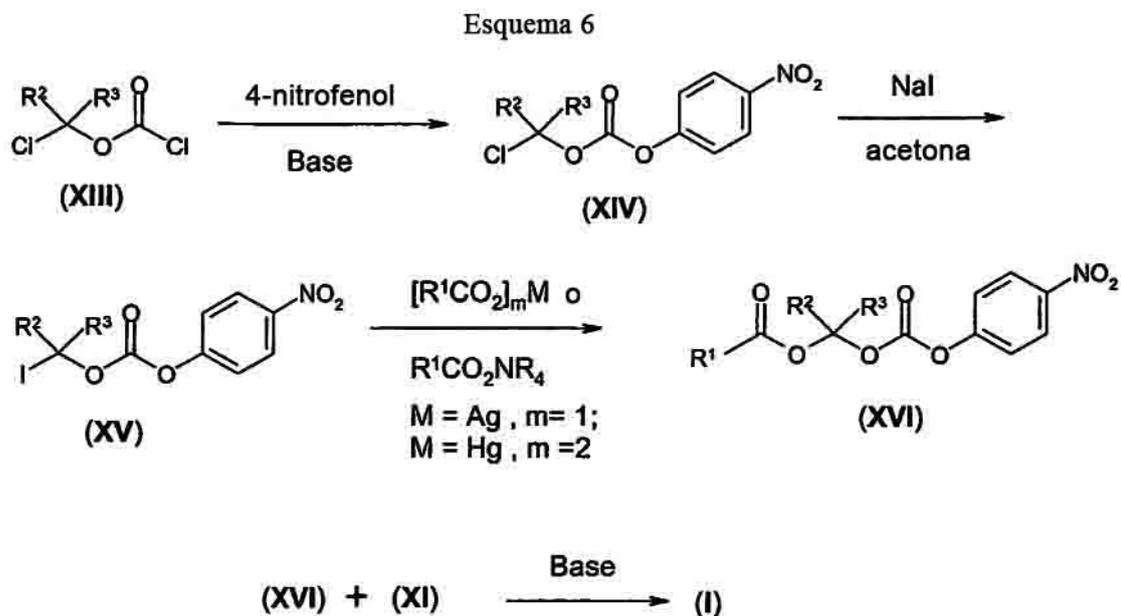
**[0096]** En aún algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (II), el compuesto de fórmula (III) y la base orgánica se ponen en contacto a una temperatura entre -25 y 120 °C. En otras realizaciones, la temperatura está entre 0 y 25 °C.

**[0097]** En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (II), el compuesto de fórmula (III) y la base orgánica se ponen en contacto con una cantidad catalítica de una sal yoduro. En aún otras realizaciones, la sal yoduro es yoduro de sodio, yoduro de potasio, yoduro de tetrametilamonio, yoduro de tetraetilamonio o yoduro de tetrabutilamonio.

**[0098]** En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es un grupo protector de ácido carboxílico que puede eliminarse en condiciones suaves proporcionando un compuesto de fórmula (I) en que R<sup>4</sup> es hidrógeno. Se prefieren los grupos protectores de ácido carboxílico eliminables mediante hidrólisis ácida suave, hidrólisis fomentada por ión fluoruro,

hidrogenólisis catalítica, hidrogenólisis de transferencia u otras reacciones de desprotección mediadas por metales de transición. En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es trimetilsililo, alilo o bencilo.

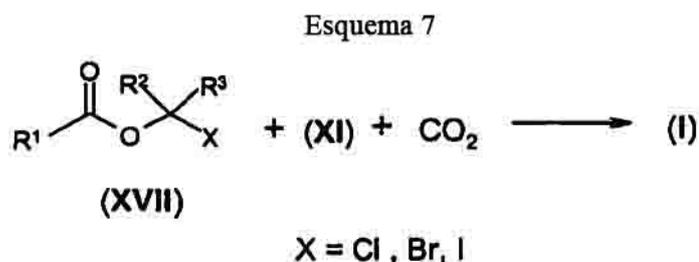
[0099] En aún otras realizaciones, se preparan los compuestos de fórmula (I) como se ilustra en el Esquema 6.



5

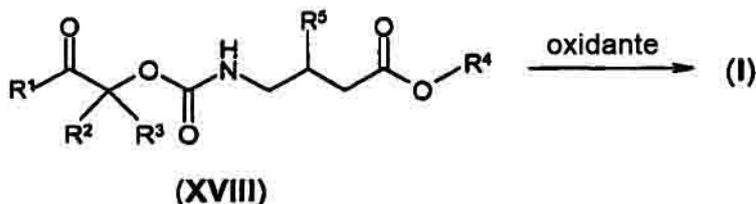
[0100] Se trata cloroformiato (XIII) con un grupo saliente aromático tal como p-nitrofenol en presencia de base, proporcionando carbonato de p-nitrofenilo (XIV). El intercambio de haluro proporciona el yoduro (XV), que se hace reaccionar con una sal metálica o de tetraalquilamonio de un ácido carboxílico, proporcionando el compuesto (XVI). El tratamiento de (XVI) con el derivado de análogo de baclofeno (XI), opcionalmente en presencia de cloruro de trimetilsililo, proporciona un compuesto de fórmula (I). Se han descrito en la materia procedimientos para preparar compuestos de carbamato de aciloxialquilo relacionados (Alexander, patente de EE.UU. n° 4.760.057; Alexander, patente de EE.UU. n° 4.916.230; Alexander, patente de EE.UU. n° 5.466.811; Alexander, patente de EE.UU. n° 5.684.018).

[0101] Otro procedimiento para la síntesis de compuestos de fórmula (I) procede mediante la carbonilación del derivado de análogo de baclofeno (XI) hasta una especie de ácido carbámico intermedia, que se captura mediante una reacción de alquilación *in situ* en una adaptación de procedimientos dados a conocer en la materia (Butcher, *Synlett* 1994, 825 – 6; Ferres y col., patente de EE.UU. n° 4.036.829). Se burbujea dióxido de carbono gaseoso en una disolución que contiene (XI) y una base (por ejemplo, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o AgO) en un disolvente tal como DMF o NMP. Se añade el haluro activado, opcionalmente en presencia de ión yoduro como catalizador, y se continúa la carbonilación hasta que se completa la reacción. Este procedimiento se ilustra en el Esquema 7 para la preparación de compuestos de fórmula (I) a partir del haluro (XVII).



[0102] Aún otro procedimiento para la síntesis de compuestos de fórmula (I) se basa en la oxidación de derivados de cetocarbamato de baclofeno y análogos de baclofeno (por ejemplo, Gallop y col., publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2003/0171303 y Bhat y col., solicitud de patente de EE.UU. n.º de serie 10/893.130, titulada "Methods for Synthesis of Acyloxyalkyl Compounds"). Como se ilustra en el Esquema 8, la oxidación del cetocarbamato (XVIII) proporciona un compuesto de fórmula (I). Los procedimientos para la síntesis de compuestos de fórmula (XVIII) se dan a conocer en las solicitudes pendientes anteriores. Los oxidantes típicos incluyen aquellos que se han usado exitosamente en oxidaciones de Baeyer-Villiger de cetonas hasta ésteres o lactonas (Strukul, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1198; Renz y col., *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 737; Beller y col., en "Transition Metals in Organic Synthesis" capítulo 2, Wiley VCH; Stewart, "Current Organic Chemistry", 1998, 2, 195; Kayser y col., *Synlett.* 1999, 1, 153). El uso de oxidantes anhidros puede ser beneficioso, puesto que los profármacos (I) pueden ser lábiles. Por tanto, efectuar la oxidación en condiciones de reacción anhidras puede evitar la hidrólisis de los productos reactivos. En la fórmula (XVIII), R<sup>5</sup> es 4-clorofenilo.

Esquema 8

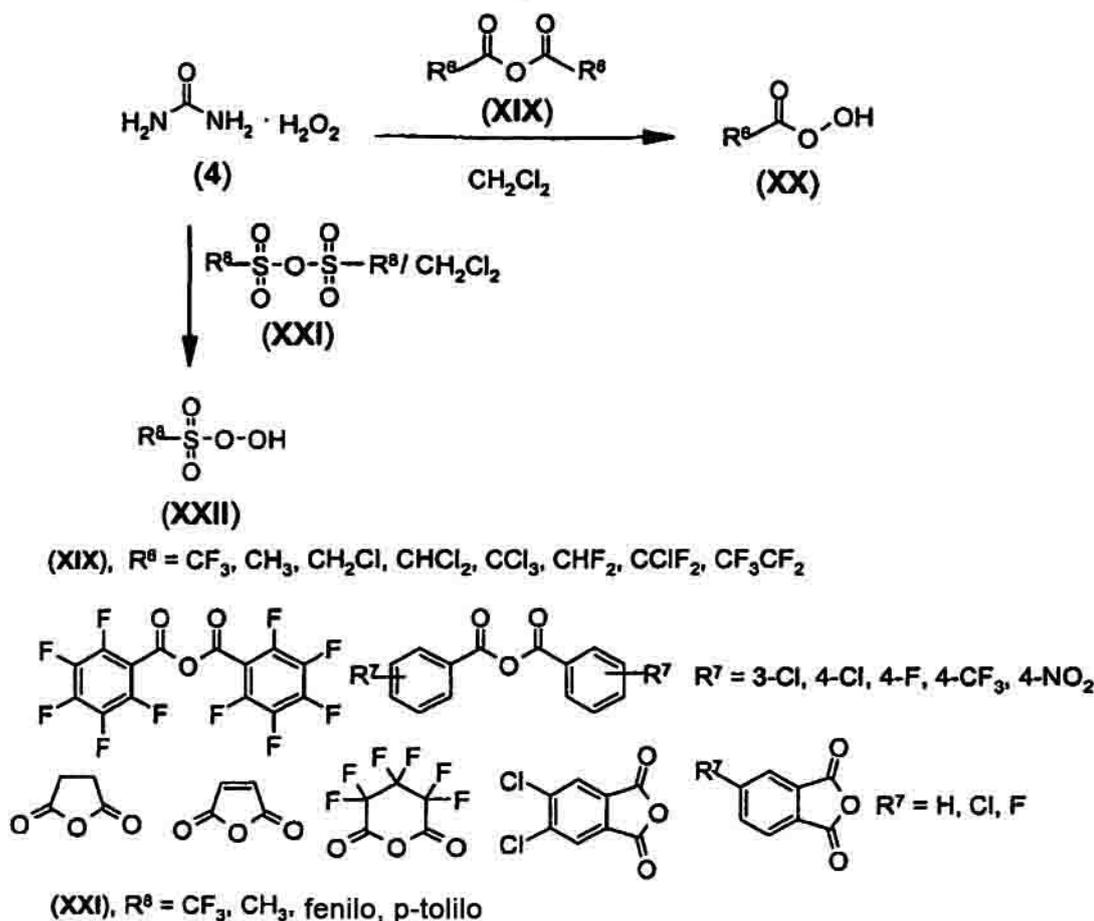


[0103] Preferiblemente, la oxidación se efectúa en fase líquida, más preferiblemente en presencia de un disolvente. Elegir un disolvente para la oxidación de un compuesto de fórmula (XVIII) está dentro del ámbito de un especialista en la materia. Generalmente, un disolvente útil disolverá, al menos parcialmente, tanto el oxidante como el compuesto de fórmula (XVIII) y será inerte en las condiciones de reacción. Los disolventes preferidos son anhidros e incluyen, pero sin limitación, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, clorobenceno, xileno, acetonitrilo, dietiléter, metil-*tert*-butiléter, ácido acético, ciclohexano y hexanos. Pueden usarse también mezclas de los disolventes anteriores en la oxidación de un compuesto de fórmula (XVIII) hasta un compuesto de fórmula (I).

[0104] En algunas realizaciones, el oxidante anhidro es un peroxiácido anhidro generado *in situ* mediante la reacción del complejo de urea-peróxido de hidrógeno (4) ("UHP") con un anhídrido de ácido carboxílico. En otras realizaciones, el oxidante anhidro es un ácido peroxisulfónico anhidro generado *in situ* mediante la reacción del complejo de urea-peróxido de hidrógeno (4) con un anhídrido de ácido sulfónico. El complejo de UHP sirve como fuente de peróxido de hidrógeno anhidro y se ha usado en una variedad de transformaciones oxidativas en disolventes orgánicos anhidros (Cooper y col., *Synlett.* 1990, 533 – 535; Balicki y col., *Synth. Commun.* 1993, 23, 3149; Astudillo y col., *Heterocycles* 1993, 36, 1075 – 1080; Varma y col., *Organic Lett.* 1999, 1, 189 – 191). Sin embargo, pueden usarse también otras fuentes adecuadas de peróxido de hidrógeno anhidro en la reacción en lugar del complejo de UHP (por ejemplo, el complejo de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano-peróxido de hidrógeno).

[0105] Es un oxidante útil el ácido peroxitrifluoroacético anhidro, generado *in situ* haciendo reaccionar el complejo de UHP con anhídrido trifluoroacético (Cooper y col., *Synlett.* 1990, 533 – 535; Benjamin, y col., *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 827 – 833). Los ácidos peroxicarboxílicos anhidros (XX) pueden prepararse generalmente tratando anhídridos de ácido carboxílico con peróxido de hidrógeno anhidro, más preferiblemente con el complejo de UHP (4). De forma similar, los ácidos peroxisulfónicos anhidros (XXII) pueden prepararse haciendo reaccionar anhídridos de ácido sulfónico (XXI) con peróxido de hidrógeno anhidro, preferiblemente con el complejo de UHP (4). La preparación de ácidos peroxicarboxílicos anhidros (XX) y ácidos peroxisulfónicos (XXII) se ilustra en el Esquema 9.

Esquema 9



[0106] Se hacen reaccionar el complejo de UHP (4) y un anhídrido de ácido carboxílico (XIX) o un anhídrido de ácido sulfónico (XXI) en diclorometano u otro disolvente adecuado a temperaturas en el intervalo de -25 a 100 °C, generando peroxiácidos pueden generarse en primer lugar y hacerse reaccionar después con el cetocarbamato (XVIII). En algunas realizaciones, se añade un anhídrido de ácido carboxílico a una suspensión o disolución agitada que contiene el complejo de UHP y (XVIII), generando el ácido peroxycarboxílico, que reacciona *in situ* con (XVIII), dando el compuesto (I). En otras realizaciones, la relación molar de complejo de UHP y anhídrido de ácido es de aproximadamente 6:1. En aún otras realizaciones, la relación molar de complejo de UHP y anhídrido de ácido (XIX) está entre 5:1 y 1:1. En aún otras realizaciones, la relación molar de complejo de UHP y anhídrido de ácido (XIX) está entre 2:1 y 1:1.

[0107] En algunas realizaciones, la relación molar de oxidante peroxiácido a compuesto de fórmula (XVIII) está entre 8:1 y 1:1. En otras realizaciones, la relación molar de oxidante peroxiácido a compuesto de fórmula (XVIII) está entre 4:1 y 1:1. En aún otras realizaciones, la relación molar de oxidante peroxiácido a compuesto de fórmula (XVIII) está entre 2:1 y 1:1. Preferiblemente, cuando el oxidante es ácido peroxitrufluoroacético u otro ácido peroxiacético sustituido, la relación molar de oxidante peroxiácido a compuesto de fórmula (XVIII) es de 2:1.

[0108] Adicionalmente, se contempla también el uso de aditivos en la oxidación de un compuesto de fórmula (XVIII) hasta un compuesto de fórmula (I). Aunque no se desea ligarse a teoría alguna, los aditivos pueden catalizar la reacción o estabilizar el producto final o ambas cosas. En algunas realizaciones, puede usarse un ácido de Lewis o un ácido prótico o cualquier combinación de ácido de Lewis o ácido prótico en la oxidación de un compuesto de fórmula (XVIII) (preferiblemente en presencia de un disolvente). Los ácidos de Lewis incluyen, pero sin limitación,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{SeO}_2$ ,  $\text{MeReO}_3$ ,  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  y  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ . Los ácidos próticos incluyen, pero sin limitación, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Aunque no se desea ligarse a teoría alguna, el ácido de Lewis y/o ácido prótico pueden catalizar la oxidación aumentando la electrofilia del grupo carbonilo en la fórmula

(XVIII).

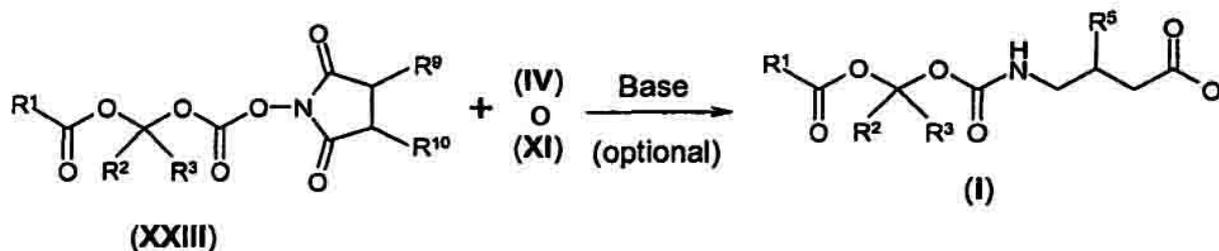
[0109] En otras realizaciones, la oxidación puede realizarse en presencia de una base anhidra. Aunque no se desea ligarse a teoría alguna, la base puede estabilizar los productos sensibles a ácido reaccionando con los subproductos ácidos formados durante la oxidación.

5 [0110] Generalmente, la temperatura de reacción puede optimizarse fácilmente mediante procedimientos conocidos por los especialistas en la materia. Preferiblemente, la oxidación de un compuesto de fórmula (XVIII) se lleva a cabo a una temperatura entre -25 y 100 °C (más preferiblemente, entre 0 y 25 °C).

[0111] Es un rasgo ventajoso de este procedimiento de síntesis de compuestos de fórmula (I) que la oxidación de los derivados de cetocarbamato (XVIII) procede estereoespecíficamente, con retención de la configuración en el átomo de carbono inicialmente adyacente al grupo carbonilo en la cetona (XVIII). Esto puede explotarse en la síntesis estereoselectiva de derivados de profármacos. Por ejemplo, el profármaco de R-baclofeno quiral ácido 4-[[[(1S)-isobutanoiloxietoxi]carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoico (34) puede sintetizarse en forma de un solo diastereómero mediante oxidación estereoselectiva de ácido 4-[[[(1S)-isobutanoiloxietoxi]carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoico (35) como se describe en el Ejemplo 30 de la sección 5 siguiente. Los profármacos de aciloxialquilo de otros análogos de baclofeno pueden ser aptos para síntesis a partir de los derivados de cetocarbamato apropiados mediante oxidación de tipo Baeyer-Villiger, a condición de que no contengan una funcionalidad química susceptible de descomposición u otra transformación en las condiciones de reacción.

[0112] Otro procedimiento para la síntesis de compuestos de fórmula (I), ilustrado en el Esquema 10, se basa en la reacción de compuestos de fórmulas (IV) o (XI) con un compuesto carbonato de 1-(aciloxi)alquilo-N-hidroxisuccinimidilo de fórmula (XXIII), como se describe en la solicitud pendiente de publicación junto con la presente de Gallop y col., solicitud de patente provisional de EE.UU. nº de serie 60/606.637, titulada "Methods for Synthesis of Acyloxyalkyl Carbamate Prodrugs," presentada el 13 de agosto de 2004),

Esquema 10



en la que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente hidrógeno, acilamino, aciloxilo, alcoxicarbonilamino, alcoxicarboniloxilo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, carbamoiloxilo, dialquilamino, heteroarilo, hidroxilo, sulfonamida u, opcionalmente, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, junto con los átomos a los que están ligados, forman un anillo cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o arilo sustituido y R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> son como se describen en la Sección 4.2.

[0113] En algunas realizaciones del procedimiento descrito en el Esquema 10 para la síntesis de un compuesto de fórmula (I), R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en el compuesto de fórmula (XXIII) son diferentes, de tal modo que el átomo de carbono al que están ligados estos sustituyentes es un centro estereogénico.

[0114] En algunas realizaciones del procedimiento descrito en el Esquema 10 para la síntesis de un compuesto de fórmula (I), R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> en el compuesto de fórmula (XXIII) son cada uno benzoiloxilo, la estereoquímica en el carbono en el que está ligado R<sup>9</sup> es de configuración R y la estereoquímica en el carbono en el que está ligado R<sup>10</sup> es de configuración R. En otras realizaciones del procedimiento descrito en el Esquema 10 para la síntesis de un compuesto de fórmula (I), R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> en el compuesto de fórmula (XXIII) son cada uno benzoiloxilo, la estereoquímica en el carbono en el que está ligado R<sup>9</sup> es de configuración S y la estereoquímica en el carbono en el que está unido R<sup>10</sup> es de configuración S.

[0115] En algunas realizaciones de los procedimientos para sintetizar un compuesto de fórmula (I), R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en el compuesto de fórmula (I) son diferentes, y el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente un diastereómero. En algunas realizaciones del procedimiento descrito en el Esquema 10 para sintetizar un compuesto de fórmula (I), R<sup>1</sup> es isopropilo, R<sup>2</sup> es isopropilo, R<sup>3</sup> es hidrógeno, la estereoquímica en el carbono en el que están ligados R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es de configuración S y el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente un diastereómero. En aún otras realizaciones del procedimiento del Esquema 10 para sintetizar un compuesto de fórmula (I), R<sup>1</sup> es isopropilo, R<sup>2</sup> es isopropilo, R<sup>3</sup>

es hidrógeno y la estereoquímica en el carbono en el que están ligados R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es de configuración R, y el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente un diastereómero.

**[0116]** En aún otras realizaciones del procedimiento del Esquema 10 para sintetizar un compuesto de fórmula (I), R<sup>1</sup> es isopropilo, R<sup>2</sup> es isopropilo, R<sup>3</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> es hidrógeno, R<sup>5</sup> es 4-clorofenilo, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno 5 benzoiloxilo, la estereoquímica en el carbono en el que están ligados R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es de configuración R, la estereoquímica en el carbono en el que está ligado R<sup>9</sup> es de configuración R y la estereoquímica en el carbono en el que está ligado R<sup>10</sup> es de configuración R. En aún otras realizaciones del procedimiento del Esquema 10 para sintetizar un compuesto de fórmula (I), R<sup>1</sup> es isopropilo, R<sup>2</sup> es isopropilo, R<sup>3</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> es hidrógeno, R<sup>5</sup> es 4-clorofenilo, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno benzoiloxilo, la estereoquímica en el carbono en el que están ligados R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es 10 de configuración R, la estereoquímica en el carbono en el que está ligado R<sup>5</sup> es de configuración R, la estereoquímica en el carbono en el que está ligado R<sup>9</sup> es de configuración S y la estereoquímica en el carbono en el que está ligado R<sup>10</sup> es de configuración S.

**[0117]** En algunas realizaciones, el procedimiento del Esquema 10 se lleva a cabo en un disolvente. Los disolventes útiles incluyen, pero sin limitación, acetona, acetonitrilo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, 15 tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, piridina, acetato de etilo, metil-*tert*-butiléter, metanol, etanol, isopropanol, *tert*-butanol, agua o combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el disolvente es acetona, acetonitrilo, diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano, piridina, metil-*tert*-butiléter, metanol, etanol, isopropanol, agua o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente es una mezcla de acetonitrilo y agua. En otras realizaciones, el disolvente es una mezcla de acetonitrilo y agua con 20 una relación en volumen de acetonitrilo a agua de 1:5 a 5:1. En aún otras realizaciones, el disolvente es una mezcla de metil-*tert*-butiléter y agua. En aún otras realizaciones, el disolvente es una mezcla de metil-*tert*-butiléter y agua con una relación en volumen de metil-*tert*-butiléter a agua de 20:1 a 2:1. En aún otras realizaciones, el disolvente es una mezcla de metil-*tert*-butiléter y agua en la que el metil-*tert*-butiléter contiene de 10 a 50 % de acetona en volumen. En aún otras realizaciones, el disolvente es diclorometano, agua o una combinación de los mismos. 25 En aún otras realizaciones, el disolvente es una mezcla bifásica de diclorometano y agua. En aún otras realizaciones, el disolvente es una mezcla bifásica de diclorometano y agua que contiene de 0,001 equivalentes a 0,1 equivalentes de catalizador de transferencia de fase. Preferiblemente, el catalizador de transferencia de fase es una sal de tetraalquilamonio, más preferiblemente el catalizador de transferencia de fase es una sal de tetrabutilamonio.

**[0118]** El procedimiento del Esquema 10 se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura entre -20 y 40 °C. 30 En algunas realizaciones, la temperatura está entre -20 y 25 °C. En otras realizaciones, la temperatura está entre 0 y 25 °C. En aún otras realizaciones, la temperatura está entre 25 y 40 °C.

**[0119]** En algunas realizaciones del procedimiento del Esquema 10, la reacción se efectúa en ausencia de una base.

**[0120]** En otras realizaciones del procedimiento del Esquema 10, la reacción se efectúa en presencia de una 35 base inorgánica. En algunas realizaciones, la reacción se efectúa en presencia de una sal de bicarbonato de metal alcalino o de carbonato de metal alcalino. En otras realizaciones, la reacción se efectúa en presencia de bicarbonato de sodio.

**[0121]** En aún otras realizaciones del procedimiento del Esquema 10, la reacción se efectúa en presencia de una base orgánica. Preferiblemente, la reacción se efectúa en presencia de trietilamina, tributilamina, 40 diisopropiletilamina, dimetilisopropilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpirrolidina, *N*-metilpiperidina, piridina, 2-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]undec-7-eno, más preferiblemente la reacción se efectúa en presencia de trietilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina o piridina.

#### 4.4 Composiciones farmacéuticas

45 **[0122]** Se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos profármacos de baclofeno o análogo de baclofeno de fórmulas (V) o (VI), preferiblemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable, para proporcionar una forma para administración apropiada a un paciente. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, 50 gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada desecada, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones, si se desea, pueden contener también cantidades minoritarias de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponadores del pH. Además, pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes.

**[0123]** Las composiciones farmacéuticas pueden fabricarse mediante procesos de mezclado, disolución, 55 granulación, formación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización convencionales.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional usando uno o más portadores, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables, que facilitan el procesamiento de los compuestos dados a conocer en la presente memoria hasta preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

- 5 **[0124]** Las presentes composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, aglomerados, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación prolongada, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizadores, suspensiones o cualquier otra forma adecuada para uso. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula (véase, por ejemplo, Grosswald y col., patente de EE.UU. nº 5.698.155). Se han descrito en la materia otros ejemplos de
- 10 vehículos farmacéuticos adecuados (véase "Remington's Pharmaceutical Sciences", Philadelphia College of Pharmacy and Science, 19ª edición, 1995). En algunas realizaciones, las composiciones se formulan para suministro oral, particularmente para administración de liberación oral prolongada.

- [0125]** Las composiciones farmacéuticas para suministro oral pueden estar en forma de comprimidos, trociscos, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires, por ejemplo.
- 15 Las composiciones administradas por vía oral pueden contener uno o más agentes opcionales, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina, agentes aromatizantes tales como menta piperita, aceite de gualteria o agentes colorantes de cereza y agentes conservantes, proporcionando una preparación farmacéuticamente aceptable. Además, cuando están en forma de comprimido o píldora, las composiciones pueden estar recubiertas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando por tanto una
- 20 acción prolongada durante un periodo extenso de tiempo. Las composiciones orales pueden incluir vehículos estándares tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Dichos vehículos son preferiblemente de pureza farmacéutica.

- [0126]** Para preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, elixires y disoluciones, los portadores, excipientes o diluyentes adecuados incluyen agua, disolución salina, alquilenglicoles (por ejemplo, propilenglicol),
- 25 polialquilenglicoles (por ejemplo, polietilenglicol), aceites, alcoholes, tampones ligeramente ácidos entre pH 4 y pH 6 (por ejemplo, acetato, citrato, ascorbato a entre 5 mM y 50 mM), etc. Adicionalmente, pueden añadirse agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, sales biliares, acilcarnitinas y similares.

- [0127]** Cuando un compuesto de fórmulas (V) o (VI) es ácido, puede incluirse en cualquiera de las formulaciones anteriormente descritas como ácido libre o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable.
- 30 Las sales farmacéuticamente aceptables retienen sustancialmente la actividad del ácido libre, pueden prepararse mediante reacción con bases y tienden a ser más solubles en disolventes acuosos y otros próticos que la correspondiente forma de ácido libre. En algunas realizaciones, se usan sales de sodio de un compuesto de fórmulas (V) o (VI) en las formulaciones anteriormente descritas.

#### **4.5 Formas de dosificación oral de liberación prolongada**

- 35 **[0128]** Los compuestos dados a conocer pueden usarse con una serie de formas de dosificación diferentes, que pueden adaptarse para proporcionar la liberación prolongada de un compuesto de fórmulas (V) o (VI) tras administración oral.

- [0129]** En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende perlas que, por disolución o difusión, liberan un compuesto dado a conocer en la presente memoria durante un periodo extenso de horas, preferiblemente
- 40 durante un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente durante un periodo de al menos 8 horas y lo más preferiblemente durante un periodo de al menos 12 horas. Las perlas pueden tener una composición central o núcleo que comprende un compuesto dado a conocer en la presente memoria y vehículos farmacéuticamente aceptables, incluyendo un lubricante, antioxidante y tampón opcional. Las perlas pueden ser preparaciones médicas con un diámetro de 0,05 mm a 2 mm. Las perlas individuales pueden comprender dosis de un compuesto dado a
- 45 conocer en la presente memoria, por ejemplo, dosis de hasta 40 mg de compuesto. Las perlas están formadas, en algunas realizaciones, por materiales no reticulados para potenciar su descarga en el tracto gastrointestinal. Las perlas pueden estar recubiertas con un polímero controlador de la velocidad de liberación que proporcione un perfil de liberación gradual.

- [0130]** Las perlas de liberación gradual pueden fabricarse en un comprimido para administración
- 50 terapéuticamente eficaz. Las perlas pueden prepararse en comprimidos de matriz mediante la compresión directa de una pluralidad de perlas recubiertas, por ejemplo, con una resina acrílica y combinadas con excipientes tales como hidroxipropilmetilcelulosa. La fabricación de perlas se ha dado a conocer en la materia (Lu, *Int. J. Pharm.*, 1994, 112, 117 – 124; "Pharmaceutical Sciences" de Remington, 14ª ed, pág. 1626 – 1628 (1970); Fincher, *J. Pharm. Sci.* 1968, 57, 1825 – 1835 y patente de EE.UU. nº 4.083.949) así como la fabricación de comprimidos ("Pharmaceutical
- 55 Sciences" de Remington, 17ª Ed, cap. 90, pág. 1603 – 1625 (1985).

**[0131]** Un tipo de formulación de dosificación oral de liberación prolongada que puede usarse con los compuestos dados a conocer comprende un núcleo inerte, tal como una esfera de azúcar, recubierto con una capa interna que contiene fármaco y una capa externa de membrana que controla la liberación de fármaco desde la capa interna. Puede proporcionarse una "capa sellante" entre el núcleo inerte y la capa que contiene el ingrediente activo.

5 Cuando el núcleo es de un material inerte soluble en agua o hinchable en agua, la capa sellante está preferiblemente en forma de una capa relativamente gruesa de polímero insoluble en agua. Dicha perla de liberación controlada puede comprender por tanto: (i) una unidad central de un material inerte sustancialmente soluble en agua o hinchable en agua; (ii) una primera capa sobre la unidad central de un polímero sustancialmente insoluble en agua; (iii) una segunda capa que cubre la primera capa y contiene un ingrediente activo y (iv) una tercera capa sobre  
10 la segunda capa de polímero eficaz para la liberación controlada del ingrediente activo, en el que la primera capa está adaptada para controlar la penetración de agua en el núcleo.

**[0132]** Habitualmente, la primera capa (ii) anterior constituye más de un 2 % (p/p) de la composición de perla final, preferiblemente más de un 3 % (p/p), por ejemplo, de 3 % a 80 % (p/p). La cantidad de la segunda capa (ii) anterior constituye habitualmente de 0,05 % a 60 % (p/p), preferiblemente de 0,1 % a 30 % (p/p) de la composición  
15 de perla final. La cantidad de la tercera capa (iv) anterior constituye habitualmente de 1 a 50 % (p/p), preferiblemente de 2 a 25 % (p/p) de la composición de perla final. La unidad central tiene típicamente un tamaño en el intervalo de 0,05 a 2 mm. Las perlas de liberación controlada pueden proporcionarse en una formulación unitaria múltiple, tal como una cápsula o comprimido.

**[0133]** Los núcleos son preferiblemente de un material soluble en agua o hinchable en agua y pueden ser  
20 cualquier material que se use convencionalmente como núcleo o cualquier otro material soluble en agua o hinchable en agua farmacéuticamente aceptable preparado en perlas o aglomerados. Los núcleos pueden ser esferas de materiales tales como sacarosa/almidón (esferas de azúcar NF), cristales de sacarosa o esferas extruidas y secadas que comprenden típicamente excipientes tales como celulosa microcristalina y lactosa. El material sustancialmente insoluble en agua en la primera capa o capa sellante es generalmente un polímero formador de película "insoluble  
25 en el tracto GI" o "parcialmente insoluble en el tracto GI" (dispersado o disuelto en un disolvente). Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etilcelulosa, celulosa acetato, celulosa acetato butirato, polimetacrilatos tales como copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo (Eudragit NE-30-D) y copolímero de amonio y metacrilato de tipos A y B (Eudragit RL30D y RS30D) y elastómeros de silicona. Habitualmente, se usa un plastificante junto con el polímero. Los plastificantes ejemplares incluyen, pero sin limitación, sebacato de dibutilo, propilenglicol, citrato de  
30 trietilo, citrato de tributilo, aceite de ricino, monoglicéridos acetilados, trietilcitrato de acetilo, butilcitrato de acetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, triacetina, aceite de coco fraccionado (triglicéridos de cadena media). La segunda capa que contiene el ingrediente activo puede comprender el ingrediente activo con o sin un polímero como aglutinante. El aglutinante, cuando se usa, es habitualmente hidrófilo, pero puede ser soluble en agua o insoluble en agua. Los polímeros ejemplares que pueden usarse en la segunda capa que contiene el fármaco activo son  
35 polímeros hidrófilos tales como, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP), polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, gelatina, poli(alcohol vinílico), almidón y derivados de los mismos, derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboxietilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, polímeros de ácido acrílico, polimetacrilatos o cualquier otro polímero farmacéuticamente aceptable. La relación de fármaco a polímero hidrófilo en la segunda  
40 capa está habitualmente en el intervalo de 1:100 a 100:1 (p/p). Los polímeros adecuados para uso en la tercera capa, o membrana para controlar la liberación de fármaco, pueden seleccionarse de polímeros insolubles en agua o polímeros con solubilidad dependiente del pH tales como, por ejemplo, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, celulosa acetato ftalato, celulosa acetato trimelitato, polimetacrilatos o mezclas de los mismos, opcionalmente combinados con plastificantes tales como los mencionados anteriormente. Opcionalmente, la capa de liberación  
45 controlada comprende, además de los polímeros anteriores, otra sustancia u otras sustancias con diferentes características de solubilidad para ajustar la permeabilidad, y así la velocidad de liberación, de la capa de liberación controlada. Los polímeros ejemplares que pueden usarse como modificador junto con, por ejemplo, etilcelulosa incluyen, pero sin limitación, HPMC, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona (PVP), poli(alcohol vinílico), polímeros de solubilidad dependiente del pH tales  
50 como celulosa acetato ftalato o copolímero de amonio y metacrilato y copolímero de ácido metacrílico, o mezclas de los mismos. Pueden incluirse también aditivos tales como sacarosa, lactosa y tensioactivos de pureza farmacéutica en la capa de liberación controlada, si se desea.

**[0134]** La preparación de la formulación unitaria múltiple comprende la etapa adicional de transformar las perlas preparadas en una formulación farmacéutica, tal como rellenando una cantidad predeterminada de perlas en  
55 una cápsula o comprimiendo las perlas en comprimidos. Se describen ejemplos de formas de dosificación oral multiparticuladas de liberación prolongada, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. n° 6.627.223 y 5.229.135.

**[0135]** En otras realizaciones, puede usarse una bomba de liberación oral prolongada (véase Langer anteriormente; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; Saudek y col., 1989, N. Engl. J Med. 321:574).

**[0136]** En aún otras realizaciones, pueden usarse materiales poliméricos (véanse "Medical Applications of Controlled Release," Langer and Wise (eds.), CRC Press., Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability", "Drug Product Design and Performance", Smolen and Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Langer y col., 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61; véanse también Levy y col., 1985, Science 228: 190; 5 During y col., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard y col., 1989, J. Neurosurg. 71: 105). En algunas realizaciones, se usan materiales poliméricos para suministro de liberación oral prolongada. Los polímeros incluyen, pero sin limitación, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa (especialmente, hidroxipropilmetilcelulosa). Se han descritos otros éteres de celulosa (Alderman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. 1984, 5(3) 1 – 9). Los factores que afectan a la liberación de fármaco son bien conocidos por el 10 especialista en la materia y se han descrito en la materia (Bamba y col., Int. J. Pharm. 1979, 2, 307).

**[0137]** En otras realizaciones, pueden usarse preparaciones con recubrimiento entérico para administración por liberación oral prolongada. Los materiales de recubrimiento preferidos incluyen polímeros de solubilidad dependiente del pH (concretamente, liberación controlada por el pH), polímeros con una velocidad de hinchamiento, disolución o erosión lenta o dependiente del pH (concretamente, liberación de control temporal), polímeros que se 15 degradan por enzimas (concretamente, liberación controlada por enzimas) y polímeros que forman capas sólidas que se destruyen por un aumento de la presión (concretamente, liberación controlada por presión).

**[0138]** En aún otras realizaciones, pueden usarse matrices lipídicas de liberación de fármaco para administración oral de liberación prolongada. Es un ejemplo cuando se recubren micropartículas sólidas de un compuesto dado a conocer en la presente memoria con una capa fina lipídica de liberación controlada (por ejemplo, 20 behenato de glicerilo y/o palmitoestearato de glicerilo) como se da a conocer en Farah y col., patente de EE.UU. nº 6.375.987 y Joachim y col., patente de EE.UU. nº 6.379.700. Las partículas recubiertas con lípido pueden comprimirse opcionalmente formando un comprimido. Otro material de matriz basado en lípidos de liberación controlada que es adecuado para administración oral de liberación prolongada comprende glicéridos poliglicolizados como se dan a conocer en Roussin y col., patente de EE.UU. nº 6.171.615.

25 **[0139]** En aún otras realizaciones, pueden usarse ceras para administración oral de liberación prolongada. Se dan a conocer ejemplos de ceras de liberación de compuesto prolongada adecuadas en Cain y col., patente de EE.UU. nº 3.402.240 (cera de carnauba, cera de candelilla, cera de esparto y cera de Ouricori); Shtohryn y col., patente de EE.UU. nº 4.820.523 (aceite vegetal hidrogenado, cera de abeja, cera de carnauba, parafina, cera de candelilla, ozoquerita y mezclas de los mismos) y Walters, patente de EE.UU. nº 4.421.736 (mezclas de parafina y 30 cera de ricino).

**[0140]** En aún otras realizaciones, se usan sistemas de suministro osmótico para administración oral de liberación prolongada (Verma y col., Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26:695 – 708). En algunas realizaciones, se usan sistemas OROS® preparados por Alza Corporation, Mountain View, CA para dispositivos de suministro oral de liberación prolongada (Theeuwes y col., patente de EE.UU. nº 3.845.770; Theeuwes y col., patente de EE.UU. nº 35 3.916.899).

**[0141]** En otras realizaciones, puede disponerse un sistema de liberación controlada en la proximidad de una diana de un compuesto dado a conocer en la presente memoria (por ejemplo, en la médula espinal), requiriendo así solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en "Medical Applications of Controlled Release," anteriormente, vol. 2, pág. 115 – 138 (1984)). Pueden usarse también otros sistemas de liberación 40 controlada discutidos en Langer, 1990, Science 249: 1527 – 1533.

**[0142]** En otras realizaciones, la forma de dosificación comprende un compuesto dado a conocer en la presente memoria recubierto sobre un sustrato polimérico. El polímero puede ser un polímero erosionable o no erosionable. El sustrato recubierto puede plegarse sobre sí mismo proporcionando una forma de dosificación de fármaco polimérica bicapa. Por ejemplo, un compuesto dado a conocer en la presente memoria puede recubrirse 45 sobre un polímero tal como un polipéptido, colágeno, gelatina, poli(alcohol vinílico), poliortoéster, poliacetilo o poliortocarbonato, y el polímero recubierto plegarse sobre sí mismo proporcionando una forma de dosificación bilaminada. En la operación, la forma de dosificación bioerosionable se erosiona a una velocidad controlada para dispensar un compuesto dado a conocer en la presente memoria durante un periodo de liberación prolongado. Los polímeros biodegradables representativos comprenden un miembro seleccionado del grupo consistente en 50 poliamidas, poliaminoácidos, poliésteres, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), policarbohidratos, poliortoésteres, poliortocarbonatos, poliacetilos, polianhídridos, polidihidropiranos biodegradables y polidioxinonas que son conocidos en la materia (Rosoff, "Controlled Release of Drugs" cap. 2, pág. 53 – 95 (1989) y en las patentes de EE.UU. nº 3.811.444, 3.962.414, 4.066.747, 4.070.347, 4.079.038 y 4.093.709).

**[0143]** En otras realizaciones, la forma de dosificación comprende un compuesto dado a conocer en la 55 presente memoria cargado en un polímero que libera el compuesto mediante difusión a través de un polímero o mediante flujo a través de poros o mediante la ruptura de una matriz polimérica. La forma de dosificación polimérica

de suministro de fármaco comprende entre 10 mg y 500 mg de compuesto contenido homogéneamente en o sobre un polímero. La forma de dosificación comprende al menos una superficie expuesta al inicio del suministro de dosis. La superficie no expuesta, cuando está presente, se recubre con un material farmacéuticamente aceptable impermeable al paso del compuesto. La forma de dosificación puede fabricarse mediante procedimientos conocidos en la materia. Un ejemplo para proporcionar una forma de dosificación comprende combinar un portador farmacéuticamente aceptable como polietilenglicol con una dosis conocida de compuesto a una temperatura elevada (por ejemplo, 37 °C) y añadirlo a un elastómero silástico de pureza médica con un agente de reticulación, por ejemplo, octanoato, seguido de vertido en un molde. Se repite la etapa para cada capa sucesiva opcional. Se deja endurecer el sistema durante aproximadamente 1 hora, proporcionando la forma de dosificación. Los polímeros representativos para fabricar la forma de dosificación se seleccionan del grupo consistente en polímeros olefínicos, polímeros vinílicos, polímeros de adición, polímeros de condensación, polímeros de carbohidrato y polímeros de silicona, como se representa por polietileno, polipropileno, poli(acetato de vinilo), polimetacrilato, poliisobutilmetacrilato, polialginato, poliamida y polisilicona. Se han descrito en la materia polímeros y procedimientos para fabricarlos (Coleman y col., Polymers 1990, 31, 1187 – 1231; Roerdink y col., Drug Carrier Systems 1989, 9, 57 – 10; Leong y col., Adv. Drug Delivery Rev. 1987, 1, 199 – 233; Roff y col., "Handbook of Common Polymers" 1971, CRC Press y la patente de EE.UU. n° 3.992.518).

**[0144]** En otras realizaciones, la forma de dosificación comprende una pluralidad de píldoras pequeñas. Las píldoras pequeñas de liberación gradual proporcionan una serie de dosis individuales para proporcionar diversas dosis graduales para conseguir un perfil de suministro de profármaco de liberación prolongada durante un intervalo extenso de hasta 24 horas. La matriz comprende un polímero hidrófilo seleccionado del grupo consistente en un polisacárido, agar, agarosa, goma natural, alginato alcalino, incluyendo alginato de sodio, carragenina, fucoidano, furcellarano, laminarano, hipnea, goma arábica, goma ghatti, goma karaya, goma de tragacanto, goma de algarrobo, pectina, amilopectina, gelatina y un coloide hidrófilo. La matriz hidrófila comprende una pluralidad de 4 a 50 píldoras pequeñas, comprendiendo cada píldora pequeña una población de dosis de 10 ng, 0,5 mg, 1 mg, 1,2 mg, 1,4 mg, 1,6 mg, 5,0 mg, etc. Las píldoras pequeñas comprenden una pared controladora de la velocidad de liberación de 0,001 mm hasta 10 mm de grosor para proporcionar la liberación gradual de un compuesto. Los materiales formadores de pared representativos incluyen un éster de triglicerilo seleccionado del grupo consistente en triestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, dipalmitato de glicerilo, laureato de glicerilo, didecenoato de glicerilo y tridenoato de glicerilo. Otros materiales formadores de pared comprenden poli(acetato de vinilo), ftalato, metilcelulosa ftalato y olefinas microporosas. Se dan a conocer procedimientos para fabricar píldoras pequeñas en las patentes de EE.UU. n° 4.434.153, 4.721.613, 4.853.229, 2.996.431, 3.139.383 y 4.752.470.

**[0145]** En aún otras realizaciones, la forma de dosificación comprende una forma de dosificación osmótica que comprende una pared semipermeable que rodea una composición terapéutica que comprende el compuesto. En el uso en un paciente, la forma de dosificación osmótica que comprende una composición homogénea embebe fluido a través de la pared semipermeable hasta la forma de dosificación en respuesta al gradiente de concentración a través de la pared semipermeable. La composición terapéutica en la forma de dosificación desarrolla un diferencial de presión osmótica que causa que la composición terapéutica se administre a través de una salida de la forma de dosificación durante un periodo de tiempo prolongado de hasta 24 horas (o incluso en algunos casos hasta 30 horas), proporcionando una liberación de compuesto controlada y prolongada. Estas plataformas de suministro pueden proporcionar un perfil de suministro de orden esencialmente cero en contraposición con los perfiles picudos de las formulaciones de liberación inmediata.

**[0146]** En aún otras realizaciones, la forma de dosificación comprende otra forma de dosificación osmótica que comprende una pared que rodea un compartimento, comprendiendo la pared una composición polimérica semipermeable al paso del fluido y sustancialmente impermeable al paso del compuesto presente en el compartimento, una composición de capa que contiene compuesto en el compartimento, una composición de capa de empuje de hidrogel en el compartimento que comprende una formulación osmótica para embeber y absorber fluido para expandir el tamaño y empujar la capa de composición de compuesto de la forma de dosificación y al menos un conducto en la pared para liberar la composición de profármaco. El procedimiento suministra el compuesto embebiendo fluido a través de la pared semipermeable a una velocidad de imbibición de fluido determinada por la permeabilidad de la pared semipermeable y la presión osmótica a través de la pared semipermeable, causando que la capa de empuje se expanda, suministrando así el compuesto desde la forma de dosificación a través del conducto de salida a un paciente durante un periodo prolongado de tiempo (de hasta 24 o incluso 30 horas). La composición de capa de hidrogel puede comprender de 10 mg a 1000 mg de un hidrogel tal como un miembro seleccionado del grupo consistente en un poli(óxido de alquileo) de peso molecular medio ponderado de 1.000.000 a 8.000.000, que se selecciona del grupo consistente en un poli(óxido de etileno) de peso molecular medio ponderado 1.000.000, un poli(óxido de etileno) de peso molecular 2.000.000, un poli(óxido de etileno) de peso molecular 4.000.000, un poli(óxido de etileno) de peso molecular 5.000.000, un poli(óxido de etileno) de peso molecular 7.000.000 y un poli(óxido de propileno) de peso molecular medio ponderado de 1.000.000 a 8.000.000; o de 10 a 1000 mg de una carboximetilcelulosa alcalina de peso molecular ponderado medio de 10.000 a 6.000.000, tal como carboximetilcelulosa de sodio o carboximetilcelulosa de potasio. La capa de expansión de

hidrogel comprende de 0,0 mg a 350 mg en la presente fabricación; de 0,1 mg a 250 mg de una hidroxialquilcelulosa de peso molecular medio ponderado 7.500 a 4.500.000 (por ejemplo, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa o hidroxipentilcelulosa) en la presente fabricación; de 1 mg a 50 mg de un agente seleccionado del grupo consistente en cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato ácido de potasio, ácido tartárico, ácido cítrico, rafinosa, sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, urea, inositol, sacarosa, glucosa y sorbitol; de 0 a 5 mg de un colorante tal como óxido férrico; de 0 mg a 30 mg, en la presente fabricación de 0,1 mg a 30 mg, de una hidroxipropilalquilcelulosa de peso molecular medio ponderado de 9.000 a 225.000, seleccionado del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilpentilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilbutilcelulosa; de 0,00 a 1,5 mg de un antioxidante seleccionado del grupo consistente en ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, hidroxiquinona butilada, butilhidroxianisol, hidroxicumarina, hidroxitolueno butilado, cefalina, galato de etilo, galato de propilo, galato de octilo, galato de laurilo, hidroxibenzoato de propilo, trihidroxibutirofenona, dimetilfenol, dibutilfenol, vitamina E, lecitina y etanolamina; y de 0,0 mg a 7 mg de un lubricante seleccionado del grupo consistente en estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de cinc, oleato de magnesio, palmitato de calcio, suberato de sodio, laurato de potasio, sales de ácidos grasos, sales de ácidos alicíclicos, sales de ácidos aromáticos, ácido esteárico, ácido oleico, ácido palmítico, una mezcla de una sal de ácido graso, alicíclico o aromático y un ácido graso, alicíclico o aromático.

**[0147]** En las formas de dosificación osmótica, la pared semipermeable comprende una composición que es permeable al paso de fluido e impermeable al paso de profármaco. La pared no es tóxica y comprende un polímero seleccionado del grupo consistente en celulosa acilato, celulosa diacilato, celulosa triacilato, celulosa acetato, celulosa diacetato y celulosa triacetato. La pared comprende de 75 a 100 % en peso de polímero formador de película celulósica o la pared puede comprender adicionalmente de 0,01 a 80 % en peso de polietilenglicol, o de 1 a 25 % en peso de un éter de celulosa seleccionado del grupo consistente en hidroxipropilcelulosa o una hidroxipropilalquilcelulosa tal como hidroxipropilmetilcelulosa. El porcentaje en peso total de todos los componentes que comprenden la pared es igual a 100 % en peso. El compartimento interno comprende la composición que contiene compuesto solo o en disposición en capas con una composición de hidrogel expansible. La composición de hidrogel expansible en el compartimento aumenta su dimensión al embeber fluido a través de la pared semipermeable, causando que el hidrogel se expanda y ocupe espacio en el compartimento, con lo que la composición de fármaco se empuja desde la forma de dosificación. La capa terapéutica y la capa expansible actúan conjuntamente durante la operación de la forma de dosificación para la liberación de profármaco a un paciente a lo largo del tiempo. La forma de dosificación comprende un conducto en la pared que conecta el exterior de la forma de dosificación con el compartimento interno. La forma de dosificación activada osmóticamente puede prepararse para suministrar profármaco desde la forma de dosificación al paciente a una velocidad de liberación de orden cero durante un periodo de hasta aproximadamente 24 horas.

**[0148]** La expresión "conducto", como se usa en la presente memoria, comprende medios y procedimientos adecuados para la liberación medida del compuesto desde el compartimento de la forma de dosificación. El medio de salida comprende al menos un conducto, incluyendo un orificio, perforación, abertura, poro, elemento poroso, fibra hueca, tubo capilar, canal, revestimiento poroso o elemento poroso que proporcione la liberación controlada osmóticamente del compuesto. El conducto incluye un material que se erosiona o lixivia de la pared en un entorno fluido de uso, produciendo al menos un conducto dimensionado de liberación controlada. Los materiales representativos adecuados para formar un conducto, o una multiplicidad de conductos, comprenden un polímero de poli(ácido glicólico) o poli(ácido láctico) lixiviable en la pared, un filamento gelatinoso, poli(alcohol vinílico), polisacáridos, sales y óxidos lixiviables. Puede formarse un conducto de poro, o más de un conducto de poro, lixivando un compuesto lixiviable, tal como sorbitol, de la pared. El conducto posee dimensiones de liberación controlada, tales como redonda, triangular, cuadrada y elíptica, para la liberación medida de profármaco desde la forma de dosificación. La forma de dosificación puede construirse con uno o más conductos espaciados en una sola superficie o sobre más de una superficie de la pared. La expresión "entorno fluido" denota un fluido acuoso o biológico como en un paciente humano, incluyendo el tracto gastrointestinal. Se dan a conocer conductos y equipos para formar conductos en las patentes de EE.UU. n° 3.845.770, 3.916.899, 4.063.064, 4.088.864 y 4.816.263. Se dan a conocer conductos formados mediante lixiviación en las patentes de EE.UU. n° 4.200.098 y 4.285.987.

**[0149]** Independientemente de la forma específica de la forma de dosificación oral de liberación prolongada usada, los compuestos se liberan preferiblemente desde la forma de dosificación durante un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente durante un periodo de al menos 8 horas, y lo más preferiblemente durante un periodo de al menos 12 horas. Adicionalmente, la forma de dosificación libera preferiblemente de 0 a 30 % del profármaco en 0 a 2 horas, de 20 a 50 % del profármaco en 2 a 12 horas, de 50 a 85 % del profármaco en 3 a 20 horas y más de un 75 % del profármaco en 5 a 18 horas. La forma de dosificación oral de liberación prolongada proporciona adicionalmente una concentración de baclofeno o análogo de baclofeno en el plasma sanguíneo del paciente a lo largo del tiempo cuya curva tiene un área bajo la curva (AUC) que es proporcional a la dosis del profármaco de baclofeno o análogo de baclofeno proporcionada, y una concentración máxima  $C_{m\acute{a}x}$ . La  $C_{m\acute{a}x}$  es menor de un 75 % y es preferiblemente menor de un 60 % de la  $C_{m\acute{a}x}$  obtenida de la administración de una dosis equivalente del compuesto desde una forma de dosificación oral de liberación inmediata, y el AUC es sustancialmente la misma que

el AUC obtenida a partir de la administración de una dosis equivalente del profármaco desde una forma de dosificación oral de liberación inmediata.

**[0150]** Las formas de dosificación preferidas se administran una o dos veces al día, preferiblemente una vez al día.

#### 5 **4.6 Usos terapéuticos de compuestos, composiciones y formas de dosificación**

**[0151]** En algunas realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmulas **(V)** o **(VI)** a un paciente, preferiblemente un ser humano, que padece rigidez, movimientos involuntarios y/o dolor asociado con espasticidad. La etiología subyacente de la espasticidad que se está tratando puede tener una pluralidad de orígenes incluyendo, por ejemplo, parálisis cerebral, esclerosis múltiple, apoplejía y lesiones cerebrales y de médula espinal. En otras realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmulas **(V)** o **(VI)** a un paciente, preferiblemente un ser humano, que padece la enfermedad de reflujo gastroesofágico. En aún otras realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmulas **(V)** o **(VI)** a un paciente, preferiblemente un ser humano, que padece emesis. En aún otras realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmulas **(V)** o **(VI)** a un paciente, preferiblemente un ser humano, que padece tos. En aún otras realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmulas **(V)** o **(VI)** a un paciente, preferiblemente un ser humano, que padece adicción a fármacos. La adicción a estimulantes tales como cocaína o anfetaminas o estupefacientes tales como morfina o heroína puede tratarse eficazmente mediante la administración de uno o más compuestos de fórmulas **(V)** o **(VI)**. En aún otras realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmulas **(V)** o **(VI)** a un paciente, preferiblemente un ser humano, que padece abuso de o adicción al alcohol y abuso de o adicción a la nicotina. En algunas de las realizaciones anteriores, se administran a los pacientes formas de dosificación oral de liberación prolongada.

**[0152]** Adicionalmente, en ciertas realizaciones, se administra un cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmulas **(V)** o **(VI)** a un paciente, preferiblemente un ser humano, como medida preventiva frente a diversas enfermedades o trastornos. Por tanto, la cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmulas **(V)** o **(VI)** puede administrarse como medida preventiva a un paciente que tenga predisposición a espasticidad, enfermedad de reflujo gastroesofágico, emesis, tos, adicción a o abuso de alcohol, abuso de adicción a la nicotina u otra adicción a o abuso de fármacos.

**[0153]** Cuando se usa para tratar o prevenir las enfermedades o trastornos anteriores, la cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuesto de fórmulas **(V)** o **(VI)** puede administrarse o aplicarse individualmente, o en combinación con otros agentes. La cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmulas **(V)** o **(VI)** puede suministrar también a un compuesto dado a conocer en la presente memoria en combinación con otro agente farmacéuticamente activo, incluyendo otro compuesto dado a conocer en la presente memoria. Por ejemplo, en el tratamiento de un paciente que padece la enfermedad del reflujo gastroesofágico, puede administrarse una forma de dosificación que comprende un compuesto de fórmulas **(V)** o **(VI)** junto con un inhibidor de bomba de protones tal como omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol o rabeprazol de sodio, o con un antagonista de H<sub>2</sub> tal como ranitidina, cimetidina o famotidina.

**[0154]** Las formas de dosificación, tras la liberación del profármaco de baclofeno o análogo de baclofeno, proporcionan preferiblemente baclofeno o análogos de baclofeno después de la administración *in vivo* a un paciente. Aunque no se desea ligarse a teoría alguna, el prorresto o prorrestos del profármaco pueden escindir química y/o enzimáticamente. Una o más enzimas presentes en el estómago, lumen intestinal, tejido intestinal, sangre, hígado, cerebro o cualquier otro tejido adecuado de un mamífero pueden escindir enzimáticamente el prorresto o prorrestos del profármaco. Si el prorresto o prorrestos se escinden después de la absorción por el tracto gastrointestinal, estos profármacos de baclofeno o análogo de baclofeno pueden tener la oportunidad de absorberse en la circulación sistémica del intestino grueso. Se prefiere que el prorresto o prorrestos se escindan después de la absorción por el tracto gastrointestinal.

#### **4.7 Dosis**

**[0155]** Se administran profármacos de baclofeno y análogo de baclofeno para tratar o prevenir enfermedades o trastornos tales como espasticidad, enfermedad del reflujo gastroesofágico, emesis, tos, adicción al alcohol, nicotina u otro fármaco.

**[0156]** La cantidad de profármaco de baclofeno o análogo de baclofeno que será eficaz en el tratamiento de un trastorno o afección particular dado a conocer en la presente memoria dependerá de la naturaleza del trastorno o afección, y puede determinarse mediante técnicas clínicas estándares conocidas en la materia. Además, pueden emplearse opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. La cantidad de compuesto administrada dependerá, por supuesto entre otros factores, del sujeto que se esté

tratando, del peso del sujeto, de la gravedad de la afección, del modo de administración y del criterio del médico a cargo.

**[0157]** Preferiblemente, las formas de dosificación se adaptan para administrarse a un paciente no más de dos veces al día, más preferiblemente solo una vez al día. La dosificación puede proporcionarse sola o en combinación con otros fármacos, y puede continuar mientras sea necesario para un tratamiento eficaz del estado patológico o trastorno.

**[0158]** Los intervalos de dosificación adecuados para administración oral dependen de la potencia del análogo de baclofeno original. Para baclofeno, las dosis están generalmente entre 0,15 mg y 2,5 mg por kilogramo de peso corporal. Otros análogos de baclofeno pueden ser más potentes y pueden ser apropiadas dosis menores tanto para el fármaco original como para cualquier profármaco (medida en una base molar equivalente). Por ejemplo, son apropiadas dosis de profármacos de R-baclofeno que son equivalente (en una base molar) a dosis de R-baclofeno de entre 0,03 mg y 1 mg por kilogramo de peso corporal. Los intervalos de dosificación pueden determinarse fácilmente mediante procedimientos conocidos por el especialista en la materia.

## 5. Ejemplos

15 **[0159]** Los siguientes ejemplos describen con detalle la preparación de los compuestos y composiciones dados a conocer en la presente memoria y los ensayos para usar los compuestos y composiciones dados a conocer en la presente memoria.

**[0160]** En los ejemplos siguientes, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no está definida, tiene su significado aceptado generalmente.

20	Boc =	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
	Cbz =	carbobenciloxilo
	DCC =	diciclohexilcarbodiimida
	DMAP =	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
	DMF =	<i>N,N</i> -dimetilformamida
25	DMSO =	dimetilsulfóxido
	Fmoc =	9-fluorenilmetiloxicarbonilo
	g =	gramo
	h =	hora
	HPLC =	cromatografía líquida de alta presión
30	l =	litro
	CL/EM =	cromatografía líquida/espectroscopia de masas
	M =	molar
	min =	minuto
	ml =	mililitro
35	mmol =	milimol
	THF =	tetrahidrofurano
	TFA =	ácido trifluoroacético
	TLC =	cromatografía de capa fina
	TMS =	trimetilsililo
40	μl =	microlitro

$\mu\text{M}$  = micromolar

v/v = volumen a volumen

**[0161]** La siguiente tabla indica cuáles de los ejemplos se refiere a intermedios químicos (no reivindicados), compuestos de referencia (no reivindicados), compuestos de fórmulas (VI) o (VII) (reivindicados) y compuestos de 5 fórmulas (VII) o (VIII) (reivindicados).

Nº de ejemplo	Nº de compuesto	Intermedio químico no reivindicado	Compuesto de referencia no reivindicado	Compuesto de fórmula (VI)(VII) reivindicado	Compuesto de fórmula (VII)(VIII) reivindicado
1	5	•			
2	6	•			
3	7	•			
4	8				•
5	9	•			
6	10			•	
7	11	•			
8	12			•	
9	13	•			
10	14			•	
11	15	•			
12	16			•	
13	17	•			
14	18			•	
15	19	•			
16	20			•	
17	21				•
18	22	•			
19	23			•	
20	24	•			
21	25			•	
22	26	•			
23	27			•	
24	28				•
25	29	•			
26	30			•	
27	31	•			
28	32			•	
29	33			•	
30	34			•	
31	35	•			
32	36			•	
33	37	•			
34	38			•	
35	39	•			
36	40			•	
37	41	•			
38	42			•	
39	43			•	
40	48			•	
41	49		•		
42	50			•	

Nº de ejemplo	Nº de compuesto	Intermedio químico no reivindicado	Compuesto de referencia no reivindicado	Compuesto de fórmula (VI)(VII) reivindicado	Compuesto de fórmula (VII)(VIII) reivindicado
43	51			•	
44	53			•	
45	54			•	
46	55			•	
47	56		•		
48	57		•		
49	58		•		
50	59			•	
51	60			•	
52	61		•		
53	62		•		
54	63			•	
55	64			•	
56	69			•	
57	70			•	
58	71			•	
59	72			•	
60	73			•	
61	74			•	
62	75			•	
63	76			•	
64	77			•	
65	78			•	
66	79			•	
67	80			•	
68	81			•	
69	82			•	
70	83			•	
71	84			•	
72	85			•	
73	86			•	
74	90			•	
75	91			•	
76	92			•	
77	93	•			
78	95	•			
79	99			•	
80	100			•	
81	101	•			
82	104			•	
83	92			•	

Ejemplo 1: Ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-(3*R*)-(4-clorofenil)butanoico (5)

[0162] Se añadió una disolución de bicarbonato de di-*terc*-butilo (2,65 g, 12,16 mmol) en dioxano (10 ml) a

una disolución agitada que contenía clorhidrato de (R)-baclofeno (2,34 g, 9,36 mmol) y NaOH (0,97 g, 24,34 mmol) en una mezcla de dioxano y agua (1:1). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 40 min. Se concentró entonces la mezcla de reacción en un rotavapor para eliminar la mayoría del dioxano, se extrajo el residuo con éter para eliminar el dicarbonato de di-*tert*-butilo en exceso y se acidificó la fase acuosa a pH ~ 3 con una disolución saturada de ácido cítrico, precipitando un sólido blanco. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó en un desecador a vacío, proporcionando el compuesto del título (5) en forma de un polvo blanco esponjoso (2,4 g, 82 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,40 (s, 9H), 2,56 (dd, 1H), 2,68 (dd, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,27 (d, 2H).

#### **Ejemplo 2: 4-*tert*-Butoxicarbonilamino-(3R)-(4-clorofenil)-butanoato de bencilo (6)**

10 [0163] Se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,46 g, 4,49 mmol) a una disolución agitada del compuesto (5) (1,41 g, 4,49 mmol) y bromuro de bencilo (0,769 g, 4,49 mmol) en DMF a temperatura ambiente. Se agitó la suspensión resultante durante 3 h, controlando la progresión de la reacción mediante TLC y/o CL/EM. Se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo, se extrajo con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica combinada con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título (6) en forma de un sólido blanco (1,69 g, 94 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,39 (s, 9H), 2,61 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 4,46 (s a, 1H), 4,99 (s, 2H), 7,07-7,35 (m, 9H).

#### **Ejemplo 3: Clorhidrato de 4-amino-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de bencilo (7)**

[0164] Se disolvió el compuesto (6) (1,69 g, 4,19 mmol) en una disolución de HCl 4 N en dioxano y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 40 min. Se diluyó la mezcla de reacción con éter, se separó por filtración el precipitado resultante, se lavó con éter y hexano y se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título (7) (1,39 g, 98 %). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 2,72 (dd, 1H), 2,86 (dd, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 7,06-7,30 (m, 9H). EM (ESI) m/z 304,19 (M + H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 4: 4-(Clorometoxi)carbonilamino-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de bencilo (8)**

[0165] Se añadió *N*-metilmorfolina (0,404 ml, 3,67 mmol) a una suspensión agitada del compuesto (7) (500 mg, 1,47 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C hasta que se obtuvo una disolución transparente. Se añadió entonces cloroformiato de 1-clorometilo (199 mg, 1,544 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C con control por TLC. Después de 40 minutos, se diluyó la reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con una disolución de ácido cítrico y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título (8) (430 mg, 74 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2,64 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 4,92 (s a, 1H), 5,01 (s, 2H), 5,66 (AB c, 2H), 7,07-7,30 (m, 9H).

#### **Ejemplo 5: 4-[(Acetoximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de bencilo (9)**

[0166] Se añadió una disolución del compuesto (8) (300 mg, 0,757 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (1 ml) a una suspensión de Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (417 mg, 1,514 mmol) y ácido acético (0,170 ml, 3,028 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (2 ml). Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 24 h. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con CHCl<sub>3</sub> (1 ml). Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 24 h. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó el filtrado con una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10 % y salmuera y se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 15 % -30 % de acetato de etilo en hexano, proporcionando el compuesto del título (9) (280 mg, 88 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2,05 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 4,99 (m, 3H), 5,62 (s, 2H), 7,08-7,28 (m, 9H).

#### **Ejemplo 6: 4-[(Acetoximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (10)**

[0167] Se agitó una disolución del compuesto (9) (80 mg, 0,190 mmol) en etanol (20 ml) con Pd al 10 % sobre carbono (8 mg) en un matraz de fondo redondo de 50 ml en atmósfera de gas hidrógeno (bombona). Se juzgó completada la reacción a los 30 min (control por CL/EM). Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite y se eliminó el disolvente a vacío, proporcionando el producto bruto, que se purificó mediante CL/EM preparativa, dando el producto en su forma ácida protonada (46 mg, 73 %). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 2,04 (s, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 3,31 (m, 3H), 5,61 (s, 2H), 7,22-7,28 (m, 4H). EM (ESI) m/z 328,13 (M-H)<sup>-</sup>.

[0168] Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (10).

#### **Ejemplo 7: 4-[(Benzoiloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de bencilo (11)**

[0169] Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, y reemplazando el ácido acético por ácido benzoico, se

obtuvo el compuesto **(11)** con un 72 % de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2,62 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 4,98 (s a, 3H), 5,90 (s, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,12-7,28 (m, 7H), 7,56 (t, 1H), 7,41 (t, 2H), 8,03 (d, 2H).

**Ejemplo 8: 4-[(Benzoiloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (12)**

5 **[0170]** Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, y reemplazado el compuesto (9) por el compuesto (11), se proporcionó el producto en su forma ácida protonada con un 69 % de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 2,57 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,33 (m, 3H), 5,89 (AB c, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,50 (t, 2H), 7,63 (t, 1H), 8,00 (d, 2H). EM (ESI) m/z 390,15 (M-H)<sup>-</sup>.

**[0171]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior  
10 adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (12).

**Ejemplo 9: 4-[(Ciclohexanocarboximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de bencilo (13)**

**[0172]** Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, y reemplazando el ácido acético por ácido  
15 ciclohexanocarboxílico, se obtuvo el compuesto (13) con un 38 % de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,20-1,42 (m, 5H), 1,62-1,87 (m, 5H), 2,29 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 5,12 (s a, 1H), 5,64 (m, 2H), 7,06-7,28 (m, 9H).

**Ejemplo 10: 4-[(Ciclohexanocarboximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (14)**

**[0173]** Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, y reemplazando el compuesto (9) por el compuesto (13), se  
20 proporcionó el producto en su forma ácida protonada con un 40 % de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,20-1,40 (m, 5H), 1,63-1,93 (m, 5H), 2,35 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 5,02 (m a, 1H), 5,69 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,28 (d, 2H). EM (ESI) m/z 396,18 (M-H)<sup>-</sup>.

**[0174]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior  
adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (14).

25 **Ejemplo 11: 4-[(Butanoiloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de bencilo (15)**

**[0175]** Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, y reemplazando el ácido acético por ácido n-butírico, se  
obtuvo el compuesto (15). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,93 (t, 3H), 1,63 (m, 2H), 2,30 (t, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 4,91 (s a, 1H), 5,00 (s, 2H), 5,65 (m, 2H), 7,06-7,30 (m, 9H).

**Ejemplo 12: 4-[(Butanoiloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (16)**

30 **[0176]** Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, y reemplazando el compuesto (9) por el compuesto (15), se proporcionó el producto en su forma ácida protonada con un 40 % de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,94 (t, 3H), 1,64 (m, 2H), 2,32 (t, 2H), 2,65 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 5,00 (s a, 1H), 5,67 (s, 2H), 7,11-7,29 (m, 4H). EM (ESI) m/z 356,19 (M-H)<sup>-</sup>.

**[0177]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior  
35 adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (16).

**Ejemplo 13: 4-[(Isobutanoiloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de bencilo (17)**

**[0178]** Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, y reemplazando el ácido acético por ácido isobutírico, se  
40 obtuvo el compuesto (17) con un 22 % de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,15 (m, 6H), 2,55 (m, 1H), 2,62 (dd, 1H), 2,72 (dd, J = 1H), 3,33 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 4,83 (s a, 1H), 4,99 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,06-7,30 (m, 9H).

**Ejemplo 14: 4-[(Isobutanoiloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (18)**

**[0179]** Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, y reemplazando el compuesto (9) por el compuesto (17), se  
45 proporcionó el producto en su forma ácida protonada con un 80 % de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,16 (m, 6H), 2,60 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 5,03 (t a, 1H), 5,67 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,26 (d, 2H). EM (ESI) m/z 356,15 (M-H)<sup>-</sup>.

**[0180]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior  
adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización,

proporcionando el compuesto del título (18).

**Ejemplo 15: 4-[(Pivaloiloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de bencilo (19)**

[0181] Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, y reemplazando el ácido acético por ácido pivalico, se obtuvo el compuesto (19) con un 36 % de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,17 (s, 9H), 2,62 (dd, 1H), 5, 2,72 (dd, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 4,84 (t a, 1H), 5,00 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,06-7,30 (m, 9H).

**Ejemplo 16: 4-[(Pivaloiloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (20)**

[0182] Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, y reemplazando el compuesto (9) por el compuesto (19), se proporcionó el producto en su forma ácida protonada con un 75 % de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,19 (s, 9H), 2,60 (dd, 1H), 2,68 (dd, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 5,01 (t a, 1H), 5,66 (s, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,26 10 (m, 2H). EM (ESI) m/z 370,22 (M-H).

[0183] Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (20).

**Ejemplo 17: 4-[(1-Cloroisobutoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de bencilo (21)**

15 [0184] Se añadió *N*-metilmorfolina (0,97 ml, 8,82 mmol) a una suspensión agitada del compuesto (7) (900 mg, 2,64 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C hasta obtener una disolución transparente. Se añadió entonces cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo (474 mg, 2,77 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) y se agitó la disolución a 0 °C durante 3 h (control por TLC). Se diluyó la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con una disolución de ácido cítrico y salmuera y se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el compuesto del título (21) en forma de un par de diastereómeros (932 mg, 80 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,99 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,64 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 4,80 (s a, 1H), 5,01 (s, 2H), 6,24 (d, 1H), 7,07-7,30 (m, 9H). 20

**Ejemplo 18: 4-[(1-Acetoxiisobutoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de bencilo (22)**

25 [0185] Se añadieron ácido acético (0,32 ml, 5,61 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,31 ml, 2,8 mmol) a una disolución del compuesto (21) (246 mg, 0,561 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 48 h a temperatura ambiente. Se diluyó entonces la reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó sucesivamente con agua, disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10 %, disolución de ácido cítrico diluido y salmuera y se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10 %-20 % de acetato de etilo en hexano, proporcionando el compuesto del título (22) en forma de un par de diastereómeros (120 mg, 46 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,92 30 (m, 6H), 2,10 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 3,45 (m, 3H), 4,68 (s a, 1H), 5,00 (s, 2H), 6,44 (m, 1H), 7,02-7,33 (m, 9H).

**Ejemplo 19: 4-[(1-Acetoxiisobutoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (23)**

[0186] Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, y reemplazando el compuesto (9) por el compuesto (22), se obtuvo el producto en forma ácida protonada en forma de un par de diastereómeros. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,92 35 (m, 6H), 1,93 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 4,70 (s a, 1H), 6,50 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,26 (m, 2H). EM (ESI) m/z 370,20 (M-H).

[0187] Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (23).

40 **Ejemplo 20: 4-[(1-Isobutanoiloxiisobutoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de bencilo (24)**

[0188] Se añadió *N*-metilmorfolina (0,57 mmol) a una disolución del compuesto (21) (50 mg, 0,114 mmol) en ácido isobutírico (0,5 ml, 5,39 mmol). Después de agitar la mezcla durante una noche a 50 °C, se diluyó la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó sucesivamente con agua, disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10 % y salmuera y se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de eliminar el disolvente a vacío, se obtuvo el compuesto del título (24) en forma de un par de diastereómeros (40 mg, 72 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,91 (m, 6H), 1,17 (m, 6H), 1,96 45 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 4,68 (s a, 1H), 6,52 (m, 1H), 7,07-7,29 (m, 9H).

**Ejemplo 21: 4-[(1-Isobutanoiloxiisobutoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (25)**

[0189] Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, y reemplazando el compuesto (9) por el compuesto (24), se

obtuvo el producto en forma ácida protonada en forma de un par de diastereómeros con 50 % de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,92 (m, 6H), 1,16 (m, 6H), 1,97 (m, 1H), 2,51-2,74 (m, 3H), 3,33 (m, 3H), 6,50 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,27 (d, 2H). EM (ESI) m/z 398,18 (M-H)<sup>-</sup>.

**[0190]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (**25**).

**Ejemplo 22: 4-[(1-Butanoiloxiisobutoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de bencilo (26)**

**[0191]** Siguiendo el procedimiento del ejemplo 20, y reemplazando el ácido isobutírico por ácido n-butírico, se obtuvo el compuesto del título (26) en forma de un par de diastereómeros (90 mg, 80 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,92 (m, 9H), 1,64 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 4,76 (s a, 1H), 6,53 (m, 1H), 7,06-7,28 (m, 9H).

**Ejemplo 23: 4-[(1-Butanoiloxiisobutoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (27)**

**[0192]** Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, y reemplazando el compuesto (9) por el compuesto (26), se obtuvo el producto en forma ácida protonada en forma de un par de diastereómeros con un 75 % de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,92 (m, 9H), 1,65 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,29 (t, 2H), 2,66 (m, 2H), 3,25-3,59 (m, 3H), 4,72 (d a, 1H), 6,52 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,26 (d, 2H). EM (ESI) m/z 398,24 (M-H)<sup>-</sup>.

**[0193]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (27).

**20 Ejemplo 24: 4-[(1-Cloroetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de bencilo (28)**

**[0194]** Siguiendo el procedimiento del ejemplo 17, y reemplazando el cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo por cloroformiato de 1-cloroetilo, se obtuvo el compuesto del título (**28**) en forma de un par de diastereómeros con un 67 % de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,71 (d, 3H), 2,63 (dd, 1H), 2,73 (dd, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 5,00 (m, 3H), 6,48 (c, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,14-7,28 (m, 7H).

**25 Ejemplo 25: 4-[(1-Acetoxietoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de bencilo (29)**

**[0195]** Se añadieron ácido acético (0,26 ml, 4,46 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,25 ml, 2,23 mmol) a una disolución del compuesto (**28**) (183 mg, 0,446 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h. Se diluyó la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó sucesivamente con agua, disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10 % y salmuera y se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10 % -20 % de acetato de etilo en hexano, proporcionando el compuesto del título (29) en forma de un par de diastereómeros (110 mg, 57 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,41 (m, 3H), 2,03 (m, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 4,82 (s a, 1H), 5,00 (s, 2H), 6,74 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,17-7,28 (m, 7H).

**Ejemplo 26: 4-[(1-Acetoxietoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (30)**

**[0196]** Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, y reemplazando el compuesto (9) por el compuesto (29), se obtuvo el producto en su forma ácida protonada en forma de un par de diastereómeros con un 57 % de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,42 (m, 3H), 2,02 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 4,80 (s a, 1H), 6,74 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,27 (m, 2H). EM (ESI) m/z 342,24 (M-H)<sup>-</sup>.

**[0197]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (30).

**Ejemplo 27: 4-[(1-Butanoiloxietoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de bencilo (31)**

**[0198]** Siguiendo el procedimiento del ejemplo 25, y reemplazando el ácido acético por ácido n-butírico, se obtuvo el compuesto del título (31) en forma de un par de diastereómeros (109 mg, 68 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,94 (m, 3H), 1,42 (m, 3H), 1,64 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 4,80 (s a, 1H), 5,00 (s, 2H), 6,75 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,15-7,28 (m, 7H).

**Ejemplo 28: 4-[(1-Butanoiloxietoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (32)**

**[0199]** Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, y reemplazando el compuesto (9) por el compuesto (31), se obtuvo el producto en su forma ácida protonada en forma de un par de diastereómeros con un 75 % de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,94 (m, 3H), 1,42 (m, 3H), 1,64 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 4,82 (s a, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,27 (d, 2H). EM (ESI) m/z 370,27 (M-H).

5 **[0200]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto (32).

**Ejemplo 29: 4-[(1-Isobutanoiloxietoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (33)**

**[0201]** Se añadieron trietilamina (0,9 ml, 6,4 mmol) y una disolución de clorotrimetilsilano 1 N en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,23 ml, 3,23 mmol) a una suspensión de clorhidrato de R-baclofeno (500 mg, 1,47 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 10 min, se añadió entonces carbonato de 1-isobutanoiloxietil-p-nitrofenilo (577 mg, 1,94 mmol, preparado como se describe en Gallop y col., publicación de solicitud de patente de EE.UU. n° 2003/0176398), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h (controlado por CL/EM) y se diluyó entonces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con una disolución de ácido cítrico y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la eliminación de disolvente a vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo primero con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para eliminar el p-nitrofenol y después con 20 % de acetato de etilo en hexano, proporcionando el producto en su forma ácida protonada en forma de un par de diastereómeros (400 mg, 73 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,13 (m, 6H), 1,40 (m, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,57 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 4,89 (s a, 1H), 6,72 (c, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,26 (d, 2H). EM (ESI) m/z 370,15 (M-H).

**[0202]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (33).

25 **Ejemplo 30: Síntesis asimétrica de 4-[(1S)-isobutanoiloxietoxi]carbonilamino-(3R)-(4-clorofenil)-butanoato de sodio (34)**

**Etapa A: Síntesis de ácido 4-[(1S)-isobutanoiloxietoxi]carbonilamino-(3R)-(4-clorofenil)butanoico (35A)**

**[0203]** Se añadieron cloroformiato de p-nitrofenilo (336 mg, 1,67 mmol), piridina (0,135 ml, 1,67 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (61 mg, 0,5 mmol) a una disolución de (4S)-hidroxi-2-metilpentan-3-ona (200 mg, 1,67 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 1 h y se dejó calentar entonces a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió entonces la mezcla de reacción a una suspensión que contenía clorhidrato de R-baclofeno (500 mg, 1,47 mmol), clorotrimetilsilano (2,94 mmol) y trietilamina (5,99 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 h, se diluyó entonces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó sucesivamente con agua, disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10 %, disolución diluida de ácido cítrico y salmuera y se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtrar y eliminar el disolvente a vacío, se purificó el producto bruto mediante CL/EM preparativa, proporcionando el compuesto (35) (230 mg, 44 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,06 (d, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,32 (d, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 5,13 (c, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,26 (m, 2H). EM (ESI) m/z 354,10 (M-H).

**Etapa B: Síntesis de 4-[(1S)-isobutanoiloxietoxi]carbonilamino-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (34)**

**[0204]** Se añadieron NaHCO<sub>3</sub> (42 mg, 0,503 mmol) y ácido m-cloroperbenzoico (174 mg, 1,00 mmol) a una disolución del compuesto (35A) (179 mg, 0,503 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a 0 °C. Se agitó la suspensión resultante de 0 °C a temperatura ambiente durante 24 h y se añadió entonces una alícuota adicional de ácido m-cloroperbenzoico (174 mg, 1,00 mmol) a la reacción. Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h adicionales, se diluyó entonces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó el filtrado con agua y salmuera y se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtrar y eliminar el disolvente a vacío, se purificó el producto bruto mediante CL/EM preparativa, proporcionando el producto en su forma ácida protonada en forma de un solo diastereómero (24 mg, 14 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,15 (d, 6H), 1,40 (d, 3H), 2,51 (hept, 1H), 2,59 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 4,94 (s a, 1H), 6,72 (c, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,26 (d, 2H). EM (ESI) m/z 370,15 (M-H).

40 **[0205]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (34).

**Ejemplo 31: 4-[(1-pivaloiloxietoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de bencilo (35)**

**[0206]** Se añadieron ácido pivalico (1,24 g, 12,1 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,7 ml, 6,05 mmol) a una disolución agitada del compuesto **(28)** (500 mg, 1,22 mmol) en THF (5 ml), y se agitó la mezcla de reacción resultante a 50 °C durante 48 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua, disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10 % y salmuera y se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de eliminar el disolvente a vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-10 % de acetato de etilo en hexano, proporcionando el compuesto del título **(35)** en forma de un par de diastereómeros (252 mg, 44 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,15 (s, 3H), 1,17 (s, 6H), 1,40 (c, 3H), 2,62 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 4,82 (t a, 1H), 4,99 (s, 2H), 6,71 (m, 1H), 7,29-7,07 (m, 9H).

**Ejemplo 32: 4-[(1-Pivaloiloxietoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (36)**

10 **[0207]** Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, y reemplazando el compuesto (9) por el compuesto (35), se obtuvo el producto en su forma ácida protonada en forma de un par de diastereómeros con un 76 % de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,16 (s, 3H), 1,18 (s, 6H), 1,40 (d, 3H), 2,59 (dd, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,70 (dd, 1H), 4,82 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,26 (d, 2H). EM (ESI) m/z 384,18 (M-H)<sup>-</sup>.

15 **[0208]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (36).

**Ejemplo 33: 4-[(1-Ciclohexilcarboniloxietoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de bencilo (37)**

20 **[0209]** Se añadieron ácido ciclohexanocarboxílico (1,56 g, 12,14 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,7 mL, 6,05 mmol) a una disolución agitada del compuesto (28) (500 mg, 1,22 mmol) en THF (5 ml), y se agitó la mezcla de reacción resultante a 45 °C durante 48 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua, disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10 % y salmuera y se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de eliminar el disolvente a vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5-10 % de acetato de etilo en hexano, proporcionando el compuesto del título (37) en forma de un par de diastereómeros (348 mg, 57 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,22 (m, 3H), 1,39 (m, 5H), 1,61 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,62 (dd, 1H), 2,73 (dd, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 4,90 (m a, 1H), 4,98 (s, 2H), 6,73 (m, 1H), 7,07-7,28 (m, 9H).

**Ejemplo 34: 4-[(1-Ciclohexilcarboniloxietoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (38)**

30 **[0210]** Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, y reemplazando el compuesto (9) por el compuesto (37), se obtuvo el producto en su forma ácida protonada en forma de un par de diastereómeros con un 38 % de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,24 (m, 3H), 1,40 (m, 5H), 1,63 (111, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,59 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 4,79 (d a, 1H), 6,72 (c, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,25 (d, 2H). EM (ESI) m/z 410,21 (M-H)<sup>-</sup>.

35 **[0211]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (38).

**Ejemplo 35: 4-[(1-Benzoiloxietoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de bencilo (39)**

40 **[0212]** Siguiendo el procedimiento de síntesis para el compuesto (37), y reemplazando el ácido ciclohexanocarboxílico por ácido benzoico, se obtuvo el compuesto de título (39) en forma de un par de diastereómeros con un 69 % de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,54 (c, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,74 (dd, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 4,92 (s a, 1H), 4,97 (s, 2H), 7,01 (c, 1H), 7,27-7,05 (m, 10H), 7,39 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,98 (m, 2H).

**Ejemplo 36: 4-[(1-Benzoiloxietoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (40)**

45 **[0213]** Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, y reemplazando el compuesto (9) por el compuesto (39), se obtuvo el producto en su forma ácida protonada en forma de un par de diastereómeros con un 74 % de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,56 (t, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 7,01 (c, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,25 (dd, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,55 (t, 1H), 8,02 (t, 2H). EM (ESI) m/z 404,17 (M-H)<sup>-</sup>.

50 **[0214]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (40).

**Ejemplo 37: 4-[(1-Benzoiloxiisobutoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de bencilo (41)**

[0215] Se añadieron ácido benzoico (1,76 g, 14,5 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,73 g, 7,23 mmol) a una disolución agitada del compuesto (21) (0,634 g, 1,45 mmol) en THF (5 ml), y se agitó la mezcla de reacción resultante a 50 °C durante 48 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua, disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10 % y salmuera y se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de eliminar el disolvente a vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5 %-10 de acetato de etilo en hexano, proporcionando el compuesto del título (41) en forma de un par de diastereómeros (0,59 g, 45 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,02 (m, 6H), 2,10 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 4,79 (t, 1H), 4,98 (d, 2H), 6,78 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,18 (m, 4H), 7,27 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 8,01 (t, 2H).

**Ejemplo 38: 4-[(1-Benzoiloxiisobutoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (42)**

[0216] Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, y reemplazando el compuesto (9) por el compuesto (41), se obtuvo el producto en su forma ácida protonada en forma de un par de diastereómeros con un 59 % de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,02 (d, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,43 (t, 3H), 7,21 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,00 (m, 6H). EM (ESI) m/z 432,25 (M-H).

[0217] Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (42).

**Ejemplo 39: 4-[(1-Pivaloiloxiisobutoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (43)****20 Etapa A: Tiocarbonato de O-(1-cloroisobutoxi)-S-etilo (44)**

[0218] Se añadió cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo (3,0 g, 17,5 mmol) a una disolución agitada de etanotiol (1,23 ml, 16,7 mmol) y trietilamina (2,93 ml, 21,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante durante 10 min a 0 °C, se diluyó entonces la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó sucesivamente con HCl diluido y salmuera y se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de concentrar a vacío, se obtuvo el tiocarbonato de O-(1-cloroisobutoxi)-S-etilo bruto (44), y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,05 (t, 6H), 1,35 (t, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,90 (c, 2H), 6,33 (d, 1H).

**Etapa B: Tiocarbonato de O-(1-pivaloiloxiisobutoxi)-S-etilo (45)**

[0219] Se agitó a 75 °C durante 4 días una mezcla de (44) (936 mg, 4,76 mmol), ácido pivalico (2,43 g, 23,8 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,40 g, 23,8 mmol) y se juzgó completada la reacción por RMN-<sup>1</sup>H. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se repartió entre agua y éter, se lavó la fase de éter sucesivamente con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de evaporar en rotavapor, se obtuvo el tiocarbonato de O-(1-pivaloiloxiisobutoxi)-S-etilo bruto (45) con rendimiento cuantitativo, y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,96 (d, 6H), 1,21 (d, 9H), 1,30 (t, 3H), 2,03 (m, 1H), 6,65 (d, 1H).

**35 Etapa C: Cloroformiato de (1-pivaloiloxiisobutoxi) (46)**

[0220] Se trató una disolución de (45) (4,76 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C con cloruro de sulfurilo (1,1 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 10 min y se concentró entonces la mezcla de reacción hasta sequedad a vacío, proporcionando el cloroformiato bruto (46) con rendimiento cuantitativo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,00 (d, 6H), 1,20 (d, 9H), 2,143 (m, 1H), 6,54 (d, 1H).

**40 Etapa D: [(1-Pivaloiloxiisobutoxi)carboniloxisuccinimida (47)**

[0221] Se añadió una disolución equimolar del cloroformiato anterior (46) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a una disolución de *N*-hidroxisuccinimida (1,2 eq.) y piridina (2,4 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 1 h, se lavó sucesivamente con agua, HCl diluido y salmuera y se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de eliminar el disolvente a vacío, se obtuvo el carbonato de *N*-hidroxisuccinimidilo bruto (47) con rendimiento cuantitativo, y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa E: 4-[(1-Pivaloiloxiisobutoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (43)**

[0222] Se añadió una disolución de (47) (4,69 mmol) en acetonitrilo a una disolución agitada de R-baclofeno (1 g, 4,69 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (394 mg, 4,69 mmol) en agua. Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 h, se acidificó entonces a pH 5 con HCl al 10 %, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío, proporcionando el producto bruto, que

se purificó mediante CL/EM preparativa, proporcionando 146 mg del producto en su forma ácida. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,88 (m, 6H), 1,15 (d, 9H), 1,92 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 4,83 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,21 (d, 2H). EM (ESI) m/z 412,30 (M-H)<sup>-</sup>.

**[0223]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (**43**).

**Ejemplo 40: 4-[(1-Propanoiloxiisobutoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (48)**

**[0224]** Siguiendo los procedimientos del ejemplo 39, y reemplazando el ácido pivalico por ácido propiónico en la etapa B, se proporcionó el compuesto del título en su forma ácida. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,90 (m, 6H), 1,14 (t, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 3,52-3,28 (m, 3H), 4,69 (m, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,27 (m, 2H). EM (ESI) m/z 384,10 (M-H)<sup>-</sup>.

**[0225]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (**48**).

**15 Ejemplo 41: 4-[(1-Ciclopentilcarboniloxiisobutoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (49)**

**[0226]** Siguiendo los procedimientos del ejemplo 39, y reemplazando el ácido pivalico por ácido ciclopentanocarboxílico en la etapa B, se proporcionó el compuesto del título en su forma ácida. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,91 (m, 6H), 1,53-1,98 (m, 9H), 2,56-2,74 (m, 3H), 3,31 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 7,10 (c, 2H), 7,24 (m, 2H). EM (ESI) m/z 424,11 (M-H)<sup>-</sup>.

**20 [0227]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (**49**).

**Ejemplo 42: 4-[(1-Ciclohexilcarboniloxiisobutoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (50)**

**25 [0228]** Siguiendo los procedimientos del ejemplo 39, y reemplazando el ácido pivalico por ácido ciclohexanocarboxílico en la etapa B, se proporcionó el compuesto del título en su forma ácida. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,89 (m, 6H), 1,22 (m, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,89 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 4,73 (s a, 1H), 6,48 (m, 1H), 7,10 (dd, 2H), 7,24 (dd, 2H). EM (ESI) m/z 438,14 (M-H)<sup>-</sup>.

**30 [0229]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (**50**).

**Ejemplo 43: 4-[(2,2-Dietoxipropanoiloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (51)**

**Etapas A: 4-[(2,2-Dietoxipropanoiloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de bencilo (52)**

**35 [0230]** Se agitó a 40 °C durante 1 h una suspensión del compuesto (**8**) (230 mg, 0,528 mmol) y 2,2-dietoxipropanoato de cesio (233 mg, 0,792 mmol) en DMF y se enfrió entonces a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla de reacción entre agua con hielo y acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío, proporcionando el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 20 % de acetato de etilo en hexano, dando el compuesto del título (**52**). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,18-1,27 (m, 6H), 2,68 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,33-3,58 (m, 7H), 4,99 (m, 3H), 5,75 (s, 2H), 7,08-7,29 (m, 9H).

**Etapas B: 4-[(2,2-Dietoxipropanonoloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (51)**

**[0231]** Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, y reemplazando el compuesto (**9**) por (**52**), se proporcionó el compuesto del título en su forma ácida. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,20 (t, 6H), 2,59 (dd, 1H), 2,69 (dd, 1H), 3,31-3,61 (m, 7H), 5,15 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,26 (d, 2H). EM (m/z final 430,14 (M-H)<sup>-</sup>).

**45 [0232]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (**51**).

**Ejemplo 44: 4-[(4-Metoxibenzoiloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (53)**

**[0233]** Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 39, pero reemplazando el cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo por cloroformiato de clorometilo en la etapa A, y reemplazando el ácido píválico por ácido p-anísico en la etapa B, se proporcionó el compuesto del título en forma ácida. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2,60 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,24 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 6,88 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 5 7,96 (d, 2H). EM (ESI) m/z 420,11 (M-H)<sup>-</sup>.

**[0234]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (**53**).

**Ejemplo 45: 4-[(Nicotinoiloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (54)**

10 **[0235]** Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 39, pero reemplazando el cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo por cloroformiato de clorometilo en la etapa A, y reemplazando el ácido píválico por ácido nicotínico en la etapa B, se proporcionó el compuesto del título en su forma ácida. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 2,55 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H), 3,29 (m, 3H), 5,90 (s, 2H), 7,19 (m, 5H), 7,55 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,74 (dd, 1H), 9,09 (s, 1H). EM (ESI) m/z 393,11 (M + H)<sup>+</sup>.

15 **[0236]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (**54**).

**Ejemplo 46: 4-[(Ciclopentilcarboniloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (55)**

20 **[0237]** Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 39, pero reemplazando el cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo por cloroformiato de clorometilo en la etapa A, y reemplazando el ácido píválico por ácido ciclopentanocarboxílico en la etapa B, se proporcionó el compuesto del título en su forma ácida.

**[0238]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (**55**). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz): δ 1,57-1,88 (m, 8H), 2,54 (m, 1H), 2,72 (m, 25 2H), 3,29 (m, 3H), 5,61 (c, 2H), 7,23 (m, 4H). EM (ESI) m/z 381,91 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 47: 4-[(2-Furoiloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (56)**

**[0239]** Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 43, pero reemplazando el cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo por cloroformiato de clorometilo en la etapa A, y reemplazando el ácido píválico por ácido 2-furoico en la etapa B, se proporcionó el compuesto del título en su forma ácida.

30 **[0240]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (**56**). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz): δ 2,37 (dd, 1H), 2,52 (dd, 1H), 3,29 (m, 3H), 5,77 (c, 2H), 6,61 (d, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,23 (d, 1H), 7,76 (d, 1H). EM (ESI) m/z 379,99 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 48: 4-[(2-Tienilcarboniloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (57)**

35 **[0241]** Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 39, pero reemplazando el cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo por cloroformiato de clorometilo en la etapa A, y reemplazando el ácido píválico por ácido tiofeno-2-carboxílico en la etapa B, se proporcionó el compuesto del título en su forma ácida.

**[0242]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (**57**). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz): δ 2,39 (dd, 1H), 2,52 (dd, 1H), 3,30 (m, 40 3H), 5,80 (AB c, 2H), 7,16 (m, 5H), 7,80 (m, 2H). EM (ESI) m/z 419,77 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 49: 4-[(Fenilacetoximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (58)**

45 **[0243]** Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 39, pero reemplazando el cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo por cloroformiato de clorometilo en la etapa A, y reemplazando el ácido píválico por ácido fenilacético en la etapa B, se proporcionó el compuesto del título en su forma ácida.

**[0244]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (**58**). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz): δ 2,35 (dd, 1H), 2,51 (dd, 1H), 3,29 (m, 3H), 5,61 (AB c, 2H), 7,24 (m, 9H). EM (ESI) m/z 403,91 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 50: 4-[(3-Metilbutanoiloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (59)**

[0245] Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 39, pero reemplazando el cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo por cloroformiato de clorometilo en la etapa A, y reemplazando el ácido piválico por ácido isovalérico en la etapa B, se proporcionó el compuesto del título en su forma ácida.

- 5 [0246] Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (59). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz): δ 0,94 (d, 6H), 2,03 (m, 1H), 2,19 (d, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,29 (m, 3H), 5,62 (AB c, 2H), 7,23 (m, 4H). EM (ESI) m/z 394,03 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 51: 4-[(Pentanoiloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (60)**

- 10 [0247] Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 39, pero reemplazando el cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo por cloroformiato de clorometilo en la etapa A, y reemplazando el ácido piválico por ácido valérico en la etapa B, se proporcionó el compuesto del título en su forma ácida.

[0248] Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (60). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz): δ 0,91 (t, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,56 (p, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 3,30 (m, 3H), 5,59 (AB c, 2H), 7,22 (m, 4H). EM (ESI) m/z 394,15 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 52: 4-[(Cinamoiloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (61)**

- [0249] Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 39, pero reemplazando el cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo por cloroformiato de clorometilo en la etapa A, y reemplazando el ácido piválico por ácido cinámico en la etapa B, se proporcionó el compuesto de título en su forma ácida.

[0250] Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (61). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz): δ 2,39 (dd, 1H), 2,53 (d, 1H), 3,29 (m, 3H), 5,72 (AB c, 2H), 6,49 (d, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,31 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,72 (d, 1H). EM (ESI) m/z 440,14 (M + Na)<sup>+</sup>.

- 25 **Ejemplo 53: 4-[(3-Fenilpropionoiloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (62)**

[0251] Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 39, pero reemplazando el cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo por cloroformiato de clorometilo en la etapa B, y reemplazando el ácido piválico por ácido dihidrocínámico en la etapa B, se proporcionó el compuesto del título en su forma ácida.

- [0252] Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (62). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz): δ 2,39 (dd, 1H), 2,52 (dd, 1H), 2,61 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 3,29 (m, 3H), 5,58 (s, 2H), 7,21 (m, 9H). EM (ESI) m/z 442,14 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 54: 4-[(2-Metilbutanoiloximetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (63)**

- [0253] Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 39, pero reemplazando el cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo por cloroformiato de clorometilo en la etapa 2, y reemplazando el ácido piválico por ácido 2-metilbútrico en la etapa B, se proporcionó el compuesto del título en su forma ácida.

[0254] Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (63) en forma de un par de diastereómeros. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz): δ 0,87 (dt, 3H), 1,08 (dd, 3H), 1,44 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 3,29 (m, 3H), 5,60 (AB c, 2H), 7,21 (m, 4H). EM (ESI) m/z 394,04 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 55: 4-[(1-Ciclopentanocarboniloxibutoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (64)****Etapas A: Cloroformiato de 1-clorobutilo (65)**

- [0255] Se añadió gota a gota piridina (0,67 ml, 8,32 mmol) a una disolución de trifosgeno (4,94 g, 16,6 mmol) y n-butiraldehído (3,0 g, 41,6 mmol) en éter anhidro (30 ml) a 0 °C. Se agitó la suspensión resultante a 0 °C durante 30 min. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se concentró el sobrenadante en un rotavapor, proporcionando el cloroformiato del título (4,38 g, 62 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,95 (t, 3H), 1,51 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 6,30 (t, 1H).

**Etapa B: Tiocarbonato de O-(1-clorobutoxi)-S-etilo (66)**

- [0256]** Se añadió el cloroformiato (65) (4,38 g, 25,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a una disolución de etanol (1,8 mL, 24,3 mmol) y trietilamina (4,3 mL, 30,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 10 min a 0 °C y se lavó entonces sucesivamente con agua, HCl diluido y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de concentrar a vacío, se obtuvo el tiocarbonato de O-(1-clorobutoxi)-S-etilo (66) bruto (3,99 g) y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,96 (t, 3H), 1,34 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 6,47 (t, 2H).

**Etapa C: Tiocarbonato de O-(1-ciclopentanocarboxiloxibutoxi)-S-etilo (67)**

- [0257]** Se agitó a 75 °C durante 5 días una mezcla de (66) (1,33 g, 6,76 mmol) y ácido ciclopentanocarboxílico (1,30 g, 10,1 mmol). Se enfrió entonces la reacción a temperatura ambiente y se repartió entre agua y éter. Se lavó la fase de éter con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La filtración y posterior eliminación del disolvente mediante rotavapor dieron el tiocarbonato del título (67) (1,62 g, 86 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,95 (t, 3H), 1,20-1,85 (m, 15H), 2,68 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 6,84 (t, 1H).

**Etapa D: [(1-Ciclopentanocarboxiloxibutoxi)carboniloxi]succinimida (68)**

- [0258]** Se trató una disolución de (67) (1,83 g, 6,34 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C con cloruro de sulfurilo (0,62 mL, 7,61 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 10 min y se concentró entonces hasta sequedad a vacío, proporcionando cloroformiato de (1-ciclopentanocarboxiloxibutoxi) bruto con rendimiento cuantitativo. Se disolvió el cloroformiato en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadió a una mezcla de *N*-hidroxisuccinimida (1,09 g, 9,51 mmol) y piridina (1,28 mL, 15,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h, se lavó entonces con agua, HCl diluido y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de eliminar el disolvente a vacío, se obtuvo el carbonato de *N*-hidroxisuccinimidilo del título (68) con rendimiento cuantitativo, y se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

**Etapa E: 4-[(1-Ciclopentanocarboxiloxibutoxi)carbonilamino]-(3*R*)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (64)**

- [0259]** Se añadió una disolución de (68) (900 mg, 2,749 mmol) en acetonitrilo a una disolución de *R*-baclofeno (644 mg, 3,02 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (323 mg, 3,848 mmol) en agua a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 1 h a esa temperatura, se acidificó entonces a pH 4 con HCl al 10 % y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La filtración y eliminación del disolvente a vacío dieron el producto bruto, que se purificó mediante CL/EM preparativa, proporcionando la forma ácida del compuesto del título en forma de un par de diastereómeros (636 mg, 75 %).

- [0260]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (1 mL) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto (64). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 0,92 (m, 3H), 1,36 (m, 2H), 1,56-1,57 (m, 10 H), 2,41 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,29 (m, 3H), 6,59 (c, 1H), 7,22 (m, 4H). EM (ESI) *m/z* 448,7 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 56: 4-[(1-Ciclohexanocarboxiloxibutoxi)carbonilamino]-(3*R*)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (69)**

- [0261]** Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 55, pero reemplazando el ácido ciclopentanocarboxílico por ácido ciclohexanocarboxílico, se proporcionó el compuesto del título (69) en forma de un par de diastereómeros (596 mg). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 0,94 (m, 3H), 1,33 (m, 7H), 1,61-1,83 (m, 7H), 2,26 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 3,30 (m, 3H), 6,59 (m, 1H), 7,21 (m, 4H). EM (ESI) *m/z* 462,76 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 57: 4-[(1-Hexanoiloxibutoxi)carbonilamino]-(3*R*)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (70)**

- [0262]** Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 55, pero reemplazando el ácido ciclopentanocarboxílico por ácido hexanoico, se proporcionó el compuesto del título (70) en forma de un par de diastereómeros (894 mg). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 0,92 (m, 6H), 1,31 (m, 6H), 1,55-1,70 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 3,30 (m, 3H), 6,61 (m, 1H), 7,22 (s, 4H). EM (ESI) *m/z* 450,76 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 58: 4-[(1-Benzoiloxibutoxi)carbonilamino]-(3*R*)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (71)**

- [0263]** Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 55, pero reemplazando el ácido ciclopentanocarboxílico por ácido benzoico, se proporcionó el compuesto del título (71) en forma de un par de diastereómeros (100 mg). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,71 (m, 3H), 1,14 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 6,80 (m, 5H), 7,22 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,75 (m, 2H). EM (ESI) *m/z* 456,10 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 59: 4-[(1-Isobutanoiloxibutoxi)carbonilamino]-(3*R*)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (72)**

**[0264]** Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 55, pero reemplazando el ácido ciclopentanocarboxílico por ácido isobutírico, se proporcionó el compuesto del título (72) en forma de un par de diastereómeros (70 mg). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,92 (m, 3H), 1,14 (m, 6H), 1,35 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 2,48-2,72 (m, 3H), 3,25-3,52 (m, 3H), 4,73 (m a, 1H), 6,65 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,25 (d, 2H). EM (ESI) m/z 422,14 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 60: 4-[(1-Butanoiloxibutoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (73)**

**[0265]** Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 55, pero reemplazando el ácido ciclopentanocarboxílico por ácido n-butírico, se proporcionó el compuesto del título (73) en forma de un par de diastereómeros (122 mg). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,85 (m, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,52 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 3,03-3,23 (2H), 3,35 (m, 1H), 5,40 (s a, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,08 (m, 2H). EM (ESI) m/z 422,14 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 61: 4-[(1-Acetoxibutoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (74)**

**[0266]** Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 55, pero reemplazando el ácido ciclopentanocarboxílico por ácido acético, se proporcionó el compuesto del título (74) en forma de un par de diastereómeros (600 mg). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 0,92 (m, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,99 (2s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,29 (m, 3H), 6,60 (c, 1H), 7,25 (m, 4H). EM (ESI) m/z 394,20 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 62: 4-[(1-Propioniloxibutoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (75)**

**[0267]** Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 55, pero reemplazando el ácido ciclopentanocarboxílico por ácido propiónico, se proporcionó el compuesto del título (75) en forma de un par de diastereómeros (405 mg). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 0,93 (m, 3H), 1,08 (m, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 2,22-2,33 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,30 (m, 3H), 6,60 (m, 1H), 7,22 (s, 4H). EM (ESI) m/z 405,11 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 63: 4-[(1-Ciclohexanocarboniloxipropoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (76)**

**[0268]** Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 55, pero reemplazando el butiraldehído por propionaldehído en la etapa A, y reemplazando el ácido ciclopentanocarboxílico por ácido ciclohexanocarboxílico en la etapa C, se proporcionó el compuesto del título (76) en forma de un par de diastereómeros (700 mg). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 0,87 (m, 3H), 1,25-1,39 (m, 5H), 1,62-1,86 (m, 7H), 2,1-2,54 (m, 3H), 3,29 (m, 3H), 6,51 (m, 1H), 7,21 (m, 4H). EM (ESI) m/z 448,20 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 64: 4-[(1-Isobutanoiloxipropoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (77)**

**[0269]** Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 63, pero reemplazando el ácido ciclohexanocarboxílico por ácido isobutírico, se proporcionó el compuesto del título (77) en forma de un par de diastereómeros (140 mg). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 0,86-0,92 (m, 3H), 1,06-1,13 (m, 6H), 1,69 (m, 2H), 2,36-2,55 (m, 3H), 3,30 (m, 3H), 6,51 (m, 1H), 7,22 (s, 4H). EM (ESI) m/z 408,11 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 65: 4-[(1-Butanoiloxipropoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (78)**

**[0270]** Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 63, pero reemplazando el ácido ciclohexanocarboxílico por ácido n-butírico, se proporcionó el compuesto del título (78) en forma de un par de diastereómeros (1,09 g). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 0,91 (m, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 2,23-2,25 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 3,29 (m, 3H), 6,56 (c, 1H), 7,22 (s, 4H). EM (ESI) m/z 408,73 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 66: 4-[(1-Propioniloxipropoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (79)**

**[0271]** Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 63, pero reemplazando el ácido ciclohexanocarboxílico por ácido propiónico, se proporcionó el compuesto del título (79) en forma de un par de diastereómeros (100 mg). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 0,88 (m, 3H), 1,08 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 3,30 (m, 3H), 6,52 (c, 1H), 7,22 (s, 4H). EMS (m/z final 394,08 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 67: 4-[(1-Pivaloiloxipropoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (80)**

**[0272]** Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 63, pero reemplazando el ácido ciclohexanocarboxílico por ácido pivalico, se proporcionó el compuesto del título (80) en forma de un par de diastereómeros (420 mg). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 0,90 (m, 3H), 1,10 (s, 4,5 H), 1,16 (s, 4,5 H), 1,70 (m, 2H), 2,47-2,55 (m, 2H), 3,30 (m, 3H), 6,50 (dt, 1H), 7,22 (s, 4H). (ESI) m/z 422,07 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 68: 4-[(1-Benzoiloxipropoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (81)**

[0273] Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 63, pero reemplazando el ácido ciclohexanocarboxílico por ácido benzoico, se proporcionó el compuesto del título (**81**) en forma de un par de diastereómeros (129 mg). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 0,98 (m, 3H), 1,55 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 5 3,30 (m, 3H), 6,78 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 7,48 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,95 (m, 2H). EM (ESI) m/z 442,07 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 69: 4-[(1-Acetoxi-1-ciclohexilmetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (82)**

[0274] Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 55, pero reemplazando el butiraldehído por ciclohexanocarboxaldehído en la etapa A, y reemplazando el ácido ciclopentanocarboxílico por ácido acético en la etapa C, se proporcionó el compuesto del título (**82**) en forma de un par de diastereómeros (759 mg). RMN-<sup>1</sup>H 10 (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 0,94-1,28 (m, 4H), 1,60-1,80 (m, 6H), 1,98 (s, 1,5H), 2,01 (s, 1,5H), 2,39 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 3,30 (m, 3H), 6,40 (m, 1H), 7,22 (s, 4H). EM (ESI) m/z 434,73 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 70: 4-[(1-Propioniloxi-1-ciclohexilmetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (83)**

[0275] Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 55, pero reemplazando el butiraldehído por ciclohexanocarboxaldehído en la etapa A, y reemplazando el ácido ciclopentanocarboxílico por ácido propiónico en 15 la etapa C, se proporcionó el compuesto del título (**83**) en forma de un par de diastereómeros (310 mg). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 0,96-1,30 (m, 7H), 1,58-1,80 (m, 6H), 2,24-2,42 (m, 3H), 2,53 (m, 1H), 3,30 (m, 3H), 6,42 (c, 1H), 7,21 (s, 4H). EM (ESI) m/z 448,10 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 71: 4-[(1-Isobutanoiloxi-1-ciclohexilmetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (84)**

[0276] Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 55, pero reemplazando el butiraldehído por ciclohexanocarboxaldehído en la etapa A, y reemplazando el ácido ciclopentanocarboxílico por ácido isobutírico en la etapa C, se proporcionó el compuesto del título (**84**) en forma de un par de diastereómeros (800 mg). RMN-<sup>1</sup>H 20 (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 0,96-1,28 (m, 10 H), 1,58-1,79 (m, 6H), 2,36-2,54 (m, 3H), 3,30 (m, 3H), 7,21 (s, 4H). EM (ESI) m/z 462,21 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 72: 4-[(1-Butanoiloxi-1-ciclohexilmetoxi)carbonilamino]-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (85)**

25 [0277] Siguiendo los mismos procedimientos del ejemplo 55, pero reemplazando el butiraldehído por ciclohexanocarboxaldehído en la etapa A, y reemplazando el ácido ciclopentanocarboxílico por ácido n-butírico en la etapa C, se proporcionó el compuesto del título (**85**) en forma de un par de diastereómeros (520 mg). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 0,92 (m, 3H), 0,98-1,28 (m, 4H), 1,54-1,78 (m, 8H), 2,24 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 3,29 (m, 3H), 6,41 (c, 1H). EM (ESI) m/z 462,06 (M + Na)<sup>+</sup>.

**30 Ejemplo 73: Síntesis asimétrica de 4-[(1S)-butanoilobutoxi]carbonilamino-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (86)****Etapa A: Síntesis de carbonato de [(1S)-butanoilobutoxi]-(4-nitrofenilo) (87)**

[0278] Se añadieron cloroformiato de p-nitrofenilo (1,90 g, 9,14 mmol), piridina (0,98 ml, 12,1 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (186 mg, 1,52 mmol) a una disolución de (5S)-5-hidroxiocetan-4-ona (1,10 g, 7,63 mmol) en 35 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 1 h y entonces a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó en exceso con agua, HCl diluido y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La filtración y eliminación del disolvente a vacío proporcionó el carbonato bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5 % de éter en hexano, proporcionando el compuesto del título (**87**) (1,45 g, 65 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,94 (t, 3H) 0,99 (t, 3H), 1,51 (hex, 2H), 1,66 (hex, 2H), 40 1,85 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 5,03 (AB c, 1H), 7,03 (d, 2H), 8,26 (d, 2H).

**Etapa B: Síntesis de ácido 4-[(1S)-butanoilobutoxi]carbonilamino-(3R)-(4-clorofenil)butanoico (88)**

[0279] Se añadieron trietilamina (2,4 ml, 18,76 mmol) y TMSCI (1,19 ml, 9,38 mmol) a una suspensión agitada de R-baclofeno (1,0 g, 4,69 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 15 min. Se añadió entonces a la suspensión una disolución del compuesto (**87**) (4,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se 45 agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 5 h. Se diluyó la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con HCl diluido enfriado con hielo y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío, proporcionando el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo en primer lugar con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puro para eliminar el p-nitrofenol y entonces con 20 % de acetato de etilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, proporcionando el compuesto carboxílico (**88**) (1,20 g, 67 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,90 (m, 6H), 1,33 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 50 2,39 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,25-3,50 (m, 3H), 4,90 (AB c, 1H), 5,06 (t, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,26 (d, 2H).

**Etapa C: Ácido 4-[[*(1S)*-butanoiloxibutoxi]carbonilamino]-(*3R*)-(4-clorofenil)butanoico (89)**

**[0280]** Se añadió el carbamato (88) (417 mg, 1,09 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a una suspensión agitada de urea-peróxido de hidrógeno (1,43 g, 15,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) a 0 °C, seguido de la adición gota a gota de anhídrido trifluoroacético (1,06 ml, 7,60 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0 °C y se inactivó después de 5 h.

- 5 Se lavó la mezcla de reacción con agua y salmuera, se secó entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro proporcionando el producto bruto, que se purificó mediante CL/EM preparativa, proporcionando el compuesto del título **(89)** (189 mg, 43,5 %) en forma de un diastereómero único (determinado mediante CL/EM quiral). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,92 (m, 6H), 1,38 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 2,28 (t, 2H), 2,59 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 4,78 (m a, 1H), 6,67 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,26 (d, 2H). EM (ESI) m/z 398,14 (M-H)<sup>+</sup>.

**10 Etapa D: 4-[[*(1S)*-Butanoiloxibutoxi]carbonilamino]-(*3R*)-(4-clorofenil)butanato de sodio (86)**

**[0281]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título **(86)**.

**15 Ejemplo 74: Síntesis asimétrica de 4-[[*(1R)*-butanoiloxiisobutoxi]carbonilamino]-(*3R*)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (90)**

**[0282]** Siguiendo los procedimientos del ejemplo 73, pero reemplazando la (*5S*)-5-hidroxiocetan-4-ona por (*3R*)-3-hidroxi-2-metilheptan-4-ona, se obtuvo la forma de ácido libre del compuesto del título en forma de un diastereómero único (158 mg, 23 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,91 (m, 9H), 1,63 (hept, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,29 (t, 2H), 2,60 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 4,70 (t, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,26 (d, 2H).

- 20 EM (ESI) m/z 398,14 (M-H)<sup>+</sup>.

**[0283]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título **(90)**.

**25 Ejemplo 75: Síntesis asimétrica de 4-[[*(1S)*-isobutanoiloxibutoxi]carbonilamino]-(*3R*)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (91)**

**[0284]** Siguiendo los procedimientos del ejemplo 73, pero reemplazando la (*5S*)-5-hidroxiocetan-4-ona por (*4S*)-4-hidroxi-2-metilheptan-3-ona, se obtuvo la forma de ácido libre del compuesto del título en forma de un diastereómero único (20 mg, 7 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,93 (t, 3H), 1,16 (m, 6H), 1,34 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,58 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 4,70 (t, 1H), 6,67 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,26 (d, 2H). EM (ESI) m/z 398,14 (M-H)<sup>+</sup>.

- 30

**[0285]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título **(91)**.

**35 Ejemplo 76: Síntesis asimétrica de 4-[[*(1S)*-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilamino]-(*3R*)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (92)**

**[0286]** Siguiendo los procedimientos del ejemplo 73, pero reemplazando la (*5S*)-5-hidroxiocetan-4-ona por (*4S*)-2,5-dimetil-4-hidroxiheptan-3-ona, se obtuvo la forma de ácido libre del compuesto del título en forma de un diastereómero único (8,0 mg, 2 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,89 (m, 6H), 1,15 (m, 6H), 1,94 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,58 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 4,68 (t, 1H), 6,48 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,24 (d, 2H). EM (ESI) m/z 398,14 (M-H)<sup>+</sup>.

- 40

**[0287]** Se convirtió el ácido carboxílico en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 10 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto **(92)**.

**Ejemplo 77: Síntesis de tiocarbonato de O-(*1*-isobutanoiloxiisobutoxi)-*S*-metilo (93)****45 Etapa A: Tiocarbonato de O-(*1*-cloroisobutoxi)-*S*-metilo (94)**

**[0288]** Se enfrió a 10 °C una disolución de cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo (1026 g, 6,0 mol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (20 g, 60 mmol) en diclorometano (1500 ml) en un reactor de 10 l encamisado equipado con agitador mecánico, sonda de temperatura y embudo de adición. Se añadió gradualmente a la mezcla de reacción una disolución acuosa al 15 % de metiltiolato de sodio (3 l, 6,4 mol) durante 4 h. La reacción era moderadamente exotérmica y la temperatura interna se mantuvo a entre 10 y 20 °C durante la adición. Se separó la

- 50

fase acuosa y se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 2 l) y agua (2 l). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (**94**) (1050 g, 5,76 mol, 96 %) en forma de un líquido incoloro. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,1 (dd, 6H), 2,2 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 6,35 (d, 1H).

#### 5 Etapa B: Isobutirato de tetrametilamonio (95)

[0289] Se añadieron ácido isobutírico (1300 ml, 14 mol) y una disolución acuosa de hidróxido de tetrametilamonio al 25 % (5 l, 14 mol) a un matraz de fondo redondo de 20 l. Se eliminó el agua a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 2 l), dejando el producto (**95**) en forma de un líquido ámbar, que se usó sin purificación adicional.

#### 10 Etapa C: Tiocarbonato de O-(1-isobutanoiloxiisobutoxi)-S-metilo (93)

[0290] Se añadieron (**95**) (1672 g, 9 mol), ácido isobutírico (264 g, 1,5 mol) y (**94**) (1050 g, 5,76 mol) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3 l equipado con agitador mecánico y termopar recubierto con teflón. Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 12 h, controlando la progresión de la reacción mediante RMN-<sup>1</sup>H. Se enfrió la mezcla de reacción a 20 °C, se diluyó con AcOEt (1 l) y se lavó con agua (2 x 1 l), NaHCO<sub>3</sub> saturado (1 x 2 l) y agua (1 l). Se separó la fase orgánica y se concentró a presión reducida, proporcionando el producto (**93**) (905 g, 3,9 mol, 65 %) en forma de un líquido incoloro. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,0 (d, 6H), 1,2 (dd, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,6 (m, 1H), 6,7 (d, 1H).

**Ejemplo 78: Síntesis de 2-metilpropanoato de (1R)-1-[(3S,4S)-2,5-dioxo-3,4-dibenzoiloxipirrolidinil]oxicarboniloxi-2-metilpropilo (96)**

#### 20 Etapa A: (3S,4S)-2,5-Dioxo-3,4-dibenzoiloxi-3,4-dihidrofurano (97)

[0291] Se agitó a 85 °C durante 2 h una suspensión de ácido 2,3-dibenzoil-D-tartárico (100 g, 279 mmol) en anhídrido acético (300 ml) y se dejó enfriar entonces la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se recogió el producto cristalino por filtración, se lavó con una mezcla de éter y hexano (1:1) y se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título (**97**) (80 g, 84 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 5,99 (s, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,66 (m, 2H), 8,07 (m, 4H).

#### Etapa B: 1-Hidroxi-(3S,4S)-2,5-dioxo-3,4-dibenzoiloxipirrolidina (98)

[0292] Se añadió una disolución acuosa al 50 % de hidroxilamina (13,0 ml, 211 mmol) a una suspensión de (**97**) (60 g, 176 mmol) en una mezcla de acetonitrilo y agua (8:1, 400 ml) a 0 °C. Se agitó la suspensión resultante durante una noche a temperatura ambiente, obteniéndose una disolución transparente. Se eliminó el grueso del acetonitrilo mediante rotavapor y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lavó sucesivamente la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío, proporcionando el intermedio monohidroxamato del ácido 2,3-dibenzoiloxi-D-tartárico. Se suspendió este compuesto en tolueno calentado a reflujo durante 2 h y se enfrió entonces a temperatura ambiente, formando un sólido cristalino. Se recogió el producto mediante filtración, se lavó con una mezcla de éter y hexano (1:1) y se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título (**98**) (58 g, 93 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6,06 (s, 2H), 7,50 (t, 4H), 7,65 (dt, 2H), 8,06 (m, 4H). EM (ESI) m/z 354,00 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Etapa C: 2-Metilpropanoato de (1R)-1-[(3S,4S)-2,5-dioxo-3,4-dibenzoiloxipirrolidinil]oxicarboniloxi-2-metilpropilo (96)

[0293] Se añadió gota a gota a 0 °C una disolución de ácido peracético al 32 % (300 ml) en ácido acético durante 2 h a una disolución agitada del compuesto (**98**) (35 g, 98,6 mmol) y el tiocarbonato (**93**) (34,6 g, 148 mmol) en diclorometano. Se mantuvo la temperatura de reacción por debajo de 35 °C durante la adición de ácido peracético. Después de completar la adición, se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se filtró el precipitado blanco resultante y se lavó sucesivamente con agua y una mezcla de éter y hexano (1:2) y se secó entonces a vacío, proporcionando el compuesto del título bruto. Se cristalizó este producto una vez con una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:1), proporcionando el compuesto del título (**96**) (13,7 g, 25 %). Se determinó que la pureza diastereoisomérica del producto era de 98,4 % de e.d. mediante HPLC usando una columna quiral. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,06 (d, 6H), 1,22 (d, 3H), 1,22 (d, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,64 (hept. 1H), 6,01 (s a, 2H), 6,64 (d, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,63 (m, 2H), 8,07 (m, 4H).

#### **Ejemplo 79: Síntesis de ácido 4-[(1R)-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilamino-(3R)-(4-clorofenil)butanoico (99)**

[0294] Se añadió R-baclofeno (4,78 g, 22,5 mmol) a una suspensión agitada de (**96**) (11,7 g, 21,7 mmol) en una mezcla de THF y agua (10:1) (220 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción resultante hasta

que la suspensión se volvió una disolución transparente (aprox. 2 h) y se concentró entonces a vacío, eliminando la mayoría del disolvente. Se repartió el residuo entre éter y agua, se lavó la capa de éter con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtrar y concentrar a vacío, se obtuvo el producto bruto y se purificó entonces mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10-20 % de acetona en hexano. La cristalización con una mezcla de acetona/hexano proporcionó el compuesto del título (**99**) (8,22 g, 95 % de rendimiento). Se determinó que la pureza diastereoisomérica del producto era de 99,9 % de e.d. mediante HPLC usando una columna quiral. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,95 (d, 6H), 1,17 (d, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,99 (m, 1H), 2,55 (hept. 1H), 2,64 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H), 3,40 (m, 3H), 4,73 (t a, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,27 (m, 2H). EMS (ESI) m/z 398,50 (M-H)<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 80: Síntesis de 4-[(1R)-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilamino-(3R)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (100)**

[0295] Se convirtió el ácido carboxílico (**99**) en la sal de sodio mediante disolución en MeCN (0,5 ml) y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 15 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización, proporcionando el compuesto del título (**100**). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 0,93 (d, 3H), 0,94 (d, 3H), 1,08 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,94 (m, 1H), 2,37-2,54 (m, 3H), 3,31 (m, 3H), 6,43 (d, 1H), 7,23 (s, 4H). EM (ESI) m/z 398,57 (M-Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 81: Síntesis de 2-metilpropanoato de (1S)-1-[(3R,4R)-2,5-dioxo-3,4-dibenzoiloxipirrolidinil]oxicarboniloxi-2-metilpropilo (101)**

**Etapa A: (3R,4R)-2,5-Dioxo-3,4-dibenzoiloxi-3,4-dihidrofurano (102)**

20 [0296] Se añadió ácido (-)-2,3-dibenzoil-L-tartárico (1000 g, 2,79 mol) a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l equipado con un agitador mecánico y un termopar recubierto de teflón, seguido de anhídrido acético (2 l). Se agitó la suspensión y se calentó a 85 °C durante 2 h, disolviéndose gradualmente durante dicho tiempo el material de partida. Poco tiempo después de ello, el producto empezó a cristalizar en la mezcla de reacción y se enfrió entonces la suspensión a 25 °C. Se recogió el producto por filtración, se lavó con 10 % de acetona en hexano (2 x 1 l) y se secó en estufa a vacío a 50 °C durante una noche, proporcionando el compuesto del título (**102**) en forma de un sólido blanco. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6,0 (s, 2H), 7,45 (t ap., 4H), 7,65 (t ap., 2H), 8,05 (d, 4H).

**Etapa B: 1-Hidroxi-(3R,4R)-2,5-dioxo-3,4-dibenzoiloxipirrolidina (103)**

30 [0297] Se añadió (**102**) (2,79 mmol) a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l equipado con un agitador mecánico y una sonda de temperatura recubierta con teflón, seguido de acetonitrilo (2 l). Se enfrió la suspensión en un baño de hielo a 4 °C, seguido de la adición de hidroxilamina acuosa al 50 % (180 ml, 2,93 mol) durante 1 h. El material de partida se disolvió gradualmente durante la adición, se calentó la mezcla de reacción a 20 °C y se agitó durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se diluyó con AcOEt (1 l) y se lavó con HCl 1 N (2 x 1 l). Se separó la fase orgánica y se concentró a vacío, proporcionando un jarabe rojo viscoso. Se calentó entonces el jarabe durante 2 horas en tolueno (2,5 l) a 100 °C con eliminación azeotrópica del agua. El jarabe se disolvió gradualmente y entonces cristalizó el producto. Después de enfriar a temperatura ambiente, se recogió el sólido por filtración, se lavó con 10 % de acetona en hexano (2 x 1 l) y se secó en una estufa a vacío, proporcionando el compuesto del título (**103**) (862 g, 2,43 mol, 87 %) en forma de un sólido blanco. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 5,85 (s, 2H), 7,45 (t ap., 4H), 7,65 (t ap., 2H), 8,05 (m, 4H).

40 **Etapa C: 2-Metilpropanoato de (1S)-1-[(3R,4R)-2,5-dioxo-3,4-dibenzoiloxipirrolidinil]oxicarboniloxi-2-metilpropilo (101)**

[0298] Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3 l, equipado con agitador mecánico, sonda de temperatura recubierta con teflón y embudo de adición con (**93**) (234 g, 1 mol), (**103**) (330 g, 0,95 mol) y 1,2-dicloroetano (2200 ml). Se enfrió la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno en un baño de agua con hielo a 15 °C. Se añadió una disolución de ácido peracético al 39 % en ácido acético diluido (500 ml, 2,94 mol) durante 2 h a la mezcla de reacción agitada, manteniendo la temperatura a entre 15 y 22 °C. Se mantuvo esta temperatura durante 12 h adicionales, formándose un precipitado blanco durante dicho tiempo. Se enfrió adicionalmente la mezcla de reacción a 3-4 °C, se recogió el producto por filtración y se lavó con hexano (2 x 1 l). Se secó el producto a vacío, proporcionando el compuesto del título (**101**) (128 g, 0,24 mol, 25 %). Se determinó que la pureza diastereoisomérica del producto era > 99 % de e.d. por HPLC usando una columna quiral. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,0 (d, 6H), 1,2 (dd, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 6,0 (s a, 2H), 6,6 (d, 1H), 7,45 (t ap., 4H), 7,65 (t ap., 2H), 8,05 (d, 4H).

**Ejemplo 82: Síntesis de ácido 4-[(1S)-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilamino-(3R)-(4-clorofenil)butanoico (104)**

**[0299]** Se añadieron (**101**) (75 g, 139 mmol), R-baclofeno (31,2 g, 146 mmol), THF (1000 ml) y agua (100 ml) a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3 l equipado con agitador mecánico, sonda de temperatura y entrada de nitrógeno. Se agitó la suspensión en atmósfera de nitrógeno a 18-20 °C durante 4 h. La reacción se volvió homogénea a los 30 min. Se eliminó el THF a vacío, se diluyó la mezcla de reacción con metil-*tert*-butiléter (250 ml) y se lavó con HCl 1 N (1 x 500 ml) y agua (2 x 200 ml). Se separó la fase orgánica y se concentró a vacío, dejando un sólido blanco. Se purificó el sólido mediante cromatografía ultrarrápida (800 g de gel de sílice, eluyendo con 20 % de acetona en hexano), proporcionando el producto (50 g, 125 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. La cristalización con una mezcla de acetona/hexano o una mezcla de acetato de etilo/heptano proporcionó el compuesto del título (**104**) (50 g, 125 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. Se determinó que la pureza diastereoisomérica del producto era > 99 % de e.d. por HPLC usando una columna quiral. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,89 (m, 6H), 1,15 (m, 6H), 1,94 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,58 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 4,68 (t, 1H), 6,48 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,24 (d, 2H). EM (ESI) m/z 398,14 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 83: Síntesis de 4-[[**(1S)**-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilamino]-(**3R**)-(4-clorofenil)butanoato de sodio (**92**)**

**[0300]** Se convirtió el ácido carboxílico (**101**) en la sal de sodio mediante disolución en MeCN y posterior adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (1 eq.) con sonicación durante 15 min. Se eliminó el disolvente mediante liofilización. La cristalización con mezclas de acetona/hexano, acetato de etilo/heptano, THF/heptano o 1,2-dimetoxietano/hexano proporcionó el compuesto del título (**92**) en forma de un sólido cristalino. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 0,90 (d, 6H), 1,14 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,91 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 3,30 (m, 3H), 6,41 (d, 1H), 7,22 (s, 4H). EM (ESI) m/z 398,08 (M-Na)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 84: Procedimientos estándares de determinación de la escisión enzimática de profármacos *in vitro***

**[0301]** Se evaluaron las estabildades de los profármacos en uno o más sistemas *in vitro* usando una variedad de preparaciones de tejido siguiendo procedimientos conocidos en la materia. Se midió también la estabilidad química de profármacos en tampones acuosos a pH de 2,0, 7,4 y 8,0. Se obtuvieron los tejidos de fuentes comerciales (por ejemplo, Pel-Freez Biologicals, Rogers, AR, o GenTest Corporation, Woburn, MA). Se describen en la Tabla 1 a continuación las condiciones experimentales usadas para los estudios *in vitro*. Se incubó cada preparación con compuesto de ensayo a 37 °C durante 1 h. Se retiraron alícuotas (50 µl) a 0, 30 y 60 min y se inactivaron con 0,1 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo. Se centrifugaron entonces las muestras y se analizaron mediante CL/EM/EM (véase el ejemplo 86 siguiente para detalles del procedimiento). Se valoró también la estabilidad *in vitro* de los profármacos frente a enzimas específicas (por ejemplo, peptidasas, etc.) mediante incubación con la enzima purificada:

**[0302]** *Estabilidad de pancreatina:* Se realizaron estudios de estabilidad incubando profármaco (5 µM) con pancreatina al 1 % (p/v) (Sigma, P-1625, de páncreas porcino) en tampón Tris 0,025 M que contiene NaCl (pH 7,5) a 37 °C durante 60 min. Se detuvo la reacción mediante la adición de 2 volúmenes de metanol. Después de centrifugar a 14.000 rpm durante 10 min, retiró el sobrenadante y se analizó mediante CL/EM/EM.

**[0303]** *Estabilidad de S9 de homogeneizado de Caco-2:* Se cultivaron células Caco-2 durante 21 días antes de recoger. Se eliminó el medio de cultivo, se aclararon las monocapas celulares y se recogieron por raspado en fosfato de sodio 10 mM/cloruro de potasio 0,15 M enfriado con hielo, pH 7,4. Se lisaron las células mediante sonicación a 4 °C usando un sonicador de sonda. Se transfirieron entonces las células lisadas a viales de centrifuga de 1,5 ml y se centrifugaron a 9000 g durante 20 min a 4 °C. Se tomaron alícuotas del sobrenadante resultante (fracción S9 del homogeneizado celular de Caco-2) y se almacenaron a -80 °C hasta su uso.

**[0304]** Para los estudios de estabilidad, se incubó el profármaco (5 µM) en la fracción S9 de homogeneizado de Caco-2 (0,5 mg de proteína por ml) durante 60 min a 37 °C. Se determinaron las concentraciones de profármaco intacto y baclofeno liberado a tiempo cero y a los 60 minutos usando CL/EM/EM. Se resumen en la Tabla 2 los datos de estos estudios.

Tabla 1. Condiciones estándares de profármacos en estudios de metabolismo *in vitro*

Preparación	Concentración de sustrato	Cofactores
Plasma de rata	2,0 µM	Ninguno
Plasma humano	2,0 µM	Ninguno
S9 de hígado de rata (0,5 mg/ml)	2,0 µM	NADPH*

ES 2 382 000 T3

S9 de hígado humano (0,5 mg/ml)	2,0 µM	NADPH*
S9 de intestino humano (0,5 mg/ml)	2,0 µM	NADPH*
Carboxipeptidasa A (10 unidades/ml)	2,0 µM	Ninguno
Homogeneizado de Caco-2	5,0 µM	Ninguno
Pancreatina	5,0 µM	Ninguno
*Sistema generador de NADPH, por ejemplo, NADP + 1,3 mM, glucosa-6-fosfato 3,3 mM, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 0,4 U/ml, cloruro de magnesio 3,3 mM y fosfato de potasio 0,95 mg/ml, pH 7,4.		

Tabla 2. Porcentaje de profármaco restante/porcentaje de baclofeno liberado de los profármacos de baclofeno después de 60 min en diversas preparaciones de tejido

	(10)	(12)	(14)	(16)	(18)	(20)	(23)
<b>pH 2,0</b>	100/1	100/0	100/1	100/0	105/0	100/0	107/0
<b>pH 7,4</b>	101/3	100/0	103/1	100/0	95/0	100/0	89/1
<b>pH 8,0</b>	98/9	105/0	102/2	100/0	102/0	103/0	90/2
<b>Plasma de rata</b>	85/15	72/14	55/48	54/40	39/60	92/8	11/93
<b>Plasma humano</b>	64/26	95/5	90/10	62/20	61/27	82/9	96/3
<b>S9 de hígado de rata (0,5 mg/ml)</b>	0/78	3/100	2/99	1/100	1/100	25/75	3/107
<b>S9 de hígado humano (0,5 mg/ml)</b>	1/80	1/100	2/102	1/100	2/100	1/100	4/105
<b>S9 de Caco-2</b>	2/96	2/100	2/97	1/100	1/100	1/100	15/87
<b>Pancreatina</b>	75/21	15/77	2/101	1/84	2/91	58/36	82/24

	(25)	(27)	(30)	(33)	(34)	(40)	(43)
pH 2,0	101/0	102/0	100/0	100/0	100/0	103/0	95/0
pH 7,4	100/0	100/0	87/1	72/0	100/0	100/0	87/0
pH 8,0	100/0	101/1	81/3	101/0	100/0	107/2	92/0
Plasma de rata	5/96	12/88	58/42	73/30	78/18	72/17	71/29
Plasma humano	93/4	82/12	85/8	96/4	90/2	101/2	100/2
S9 de hígado de rata (0,5 mg/ml)	1/98	0/89	1/85	4/101	1/100	8/96	3/97
S9 de hígado humano (0,5 mg/ml)	4/91	8/79	7/87	3/101	3/100	1/105	61/39
S9 de Caco-2	2/95	27/67	24/70	3/95	2/100	15/85	51/49
Pancreatina	22/84	71/9	90/9	46/52	81/18	43/58	82/4

	(51)	(57)	(59)	(62)	(84)	(85)	(86)
pH 2,0	100/0	100/0	103/0	105/0	85/0	82/0	101/0
pH 7,4	97/2	100/0	103/1	94/2	84/0	92/0	99/1
pH 8,0	91/9	100/0	97/2	88/8	94/1	93/0	94/2
Plasma de rata	31/72	82/10	2/85	5/95	91/11	82/12	1/83
Plasma humano	53/50	73/14	77/11	84/2	89/4	95/4	73/13
S9 de hígado de rata (0,5 mg/ml)	2/103	2/78	2/85	2/80	4/91	2/91	2/92
S9 de hígado humano (0,5 mg/ml)	6/91	1/86	1/82	0/69	2/82	2/84	2/87
S9 de Caco-2	3/100	2/104	3/104	1/89	13/76	4/82	2/95
Pancreatina	44/50	12/75	46/50	1/79	47/40	15/64	4/76

	(90)	(91)	(92)	(100)	(104)
pH 2,0	97/0	100/0	97/0	101/0	100/0
pH 7,4	93/0	97/0	95/0	98/0	100/0
pH 8,0	93/1	94/1	96/1	95/0	100/0
Plasma de rata	5/77	80/10	12/73	9/64	14/85
Plasma humano	81/2	83/2	86/1	89/3	98/2
S9 de hígado de rata (0,5 mg/ml)	3/85	22/70	6/88	3/85	3/97
S9 de hígado humano (0,5 mg/ml)	1/78	1/78	4/80	1/83	3/97
S9 de Caco-2	5/90	6/107	55/53	7/90	17/83
Pancreatina	9/68	11/78	85/7	68/27	90/6

**Ejemplo 85: Determinación in vitro de la permeabilidad celular de profármacos en Caco-2**

Puede valorarse la permeabilidad celular transepitelial *in vitro* de profármacos de baclofeno y análogos de baclofeno usando procedimientos estándares bien conocidos en la materia (véase, por ejemplo, Stewart, y col., *Pharm. Res.*, 1995, 12, 693). Por ejemplo, la permeabilidad celular puede evaluarse examinando el flujo de profármaco a través de una monocapa de células polarizadas cultivadas (por ejemplo, células Caco-2). Se sembraron las células Caco-2 obtenidas de cultivo continuo (pase menor de 28) en filtros de policarbonato Transwell de alta densidad. Se mantuvieron las células con DMEM/10 % de suero fetal bovino + aminoácidos no esenciales 0,1 mM + L-Gln 2 mM, 5 % de CO<sub>2</sub>/95 % de O<sub>2</sub>, 37 °C hasta el día del experimento. Se realizaron los estudios de permeabilidad a pH 6,5 apicalmente (en tampón MES 50 mM que contiene CaCl<sub>2</sub> 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, NaCl 150 mM, KCl 3 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1 mM, glucosa 5 mM) y a pH 7,4 basolateralmente (en disolución salina equilibrada de Hanks que contiene HEPES 10 mM) en presencia de inhibidores de bomba de flujo de salida (MK-571 250 μM, verapamilo 250 μM, ofloxacina 1 mM). Se colocaron insertos en placas de 12 o 24 pocillos que contenían tampón y se incubaron durante 30 min a 37 °C. Se añadió profármaco (200 μM) al compartimento apical o basolateral (donante) y se determinaron las concentraciones de profármaco y/o fármaco original liberado en el compartimento opuesto (receptor) a intervalos de más de 1 hora usando CL/EM/EM. Se calcularon los valores de permeabilidad aparente (P<sub>ap</sub>) usando la ecuación:

$$P_{ap} = V_r(dC / dt) / (AC_0)$$

**[0305]** En esta, V<sub>r</sub> es el volumen del compartimento receptor en ml; dC/dT es el flujo total de profármaco y fármaco original (μM/s), determinado a partir de la pendiente de la gráfica de concentración en el compartimento receptor frente al tiempo, C<sub>0</sub> es la concentración inicial de profármaco en μM, A es el área superficial de la membrana en cm<sup>2</sup>. Preferiblemente, los profármacos con una permeabilidad transcelular significativa demuestran un valor de P<sub>ap</sub> ≥ 1 x 10<sup>-6</sup> cm/s, más preferiblemente un valor de P<sub>ap</sub> ≥ 1 x 10<sup>-5</sup> cm/s y aún más preferiblemente un valor de P<sub>ap</sub> ≥ 5 x 10<sup>-5</sup> cm/s. Se muestran en la siguiente tabla los valores típicos de P<sub>ap</sub> obtenidos para profármacos de baclofeno:

Compuesto	P <sub>ap</sub> (apical a basolateral) (cm/s)	P <sub>ap</sub> (basolateral a apical) (cm/s)	Relación A-BB-A
(10)	1,1 x 10 <sup>-6</sup>	9,2 x 10 <sup>-7</sup>	1,2
(12)	1,0 x 10 <sup>-4</sup>	1,7 x 10 <sup>-5</sup>	5,9
(14)	2,2 x 10 <sup>-5</sup>	5,3 x 10 <sup>-6</sup>	4,1
(16)	6,1 x 10 <sup>-6</sup>	1,2 x 10 <sup>-6</sup>	5,1
(18)	6,4 x 10 <sup>-6</sup>	5,6 x 10 <sup>-6</sup>	1,1
(20)	9,1 x 10 <sup>-5</sup>	7,7 x 10 <sup>-6</sup>	11,8
(25)	5,8 x 10 <sup>-5</sup>	1,4 x 10 <sup>-5</sup>	4,1
(27)	6,5 x 10 <sup>-5</sup>	9,4 x 10 <sup>-6</sup>	6,9
(30)	8,7 x 10 <sup>-6</sup>	2,3 x 10 <sup>-6</sup>	3,8
(32)	3,7 x 10 <sup>-5</sup>	4,9 x 10 <sup>-6</sup>	7,6
(36)	2,9 x 10 <sup>-5</sup>	1,9 x 10 <sup>-5</sup>	1,5
(38)	1,5 x 10 <sup>-3</sup>	1,4 x 10 <sup>-5</sup>	1,1
(40)	6,9 x 10 <sup>-5</sup>	3,0 x 10 <sup>-5</sup>	2,3
(43)	4,2 x 10 <sup>-5</sup>	1,8 x 10 <sup>-5</sup>	2,3
(48)	1,1 x 10 <sup>-5</sup>	1,7 x 10 <sup>-6</sup>	6,5
(50)	2,5 x 10 <sup>-5</sup>	1,4 x 10 <sup>-5</sup>	1,8
(51)	2,9 x 10 <sup>-5</sup>	9,6 x 10 <sup>-6</sup>	3,0
(53)	8,5 x 10 <sup>-5</sup>	3,6 x 10 <sup>-5</sup>	2,4
(71)	9,2 x 10 <sup>-5</sup>	1,3 x 10 <sup>-5</sup>	7,1
(72)	2,8 x 10 <sup>-5</sup>	8,0 x 10 <sup>-6</sup>	3,5
(73)	2,2 x 10 <sup>-5</sup>	6,8 x 10 <sup>-6</sup>	3,2

Compuesto	P <sub>ap</sub> (apical a basolateral) (cm/s)	P <sub>ap</sub> (basolateral a apical) (cm/s)	Relación A-BB-A
(74)	1,0 x 10 <sup>-5</sup>	8,9 x 10 <sup>-7</sup>	11,2
(78)	1,5 x 10 <sup>-5</sup>	1,9 x 10 <sup>-6</sup>	7,9

**[0306]** Los datos de esta tabla muestran que varios de los profármacos dados a conocer en la presente memoria tienen una alta permeabilidad celular y deberían ser bien absorbidos en el intestino. Con la excepción del compuesto (10), las permeabilidades apical a basolateral de estos profármacos superan significativamente sus permeabilidades basolateral a apical, sugiriendo que estos compuestos pueden ser sustratos de mecanismos de transporte activo presentes en la membrana apical de células Caco (aunque algún componente de esta permeabilidad transcelular puede estar mediado también por la difusión pasiva).

**10 Ejemplo 86: Captación de R-baclofeno después de la administración de R-baclofeno o profármacos de R-baclofeno por vía intracolónica en ratas**

**[0307]** Las formas de dosificación oral de liberación prolongada, que liberan fármaco lentamente durante periodos de 6-24 horas, liberan generalmente una proporción significativa de la dosis en el colon. Por tanto, los fármacos adecuados para uso en dichas formas de dosificación exhiben preferiblemente una buena absorción colónica. Se realizó este experimento para valorar la idoneidad de los profármacos de baclofeno para uso en una forma de dosificación oral de liberación prolongada.

**Etapa A: Protocolo de administración**

**[0308]** Se obtuvieron ratas comercialmente y se precanularon tanto en el colon ascendente como en la vena yugular. Los animales estaban conscientes en el momento del experimento. Se hizo ayunar a todos los animales durante una noche y hasta 4 horas después de la dosificación. Se administraron R-baclofeno o los profármacos de baclofeno (10), (12), (23), (25), (27), (32), (33), (40), (51), (92), (100) y (104) en forma de disolución (en agua o PEG400) directamente en el colon a través de la cánula a una dosis equivalente a 10 mg de equivalentes de baclofeno por kg de peso corporal. Se obtuvieron muestras de sangre (0,5 ml) de la cánula yugular a intervalos de más de 8 horas y se inactivaron inmediatamente mediante la adición de metanol para evitar la conversión adicional del profármaco. Se analizaron las muestras de sangre como se describe a continuación.

#### **Etapa B: Preparación de muestra para fármaco absorbido colónicamente**

10 **[0309]**

1. Se recogió sangre de rata en diferentes momentos, se añadieron 100 µl de sangre a un tubo Eppendorf que contenía 300 µl de metanol y se agitó con vórtex para mezclar inmediatamente.

2. Se añadieron 20 µl de p-clorofenilalanina como patrón interno.

15 3. Se añadieron 300 µl de metanol a cada tubo, seguido de 20 µl de p-clorofenilalanina. Se añadieron 90 µl de sangre de rata no tratada a cada tubo y se mezcló. Se añadieron entonces 10 µl de una disolución patrón de baclofeno (0,04, 0,2, 1, 5, 25, 100 µg/ml) para generar un patrón de calibración final (0,004, 0,02, 0,1, 0,5, 2,5, 10 µg/ml).

4. Se agitaron con vórtex las muestras y se centrifugaron a 14.000 rpm durante 10 min.

5. Se tomó el sobrenadante para análisis de CL/EM/EM.

20 **Etapa C: Análisis de CL/EM/EM**

**[0310]** Se usaron en el análisis un espectrómetro de CL/EM/EM API 2000 equipado con bombas binarias Shidmadzu 10ADVp y un automuestreador CTC HTS-PAL. Se usó una columna Phenomenex hydro-RP de 4,6 x 50 mm durante el análisis. La fase móvil era agua con 0,1 % de ácido fórmico (A) y acetonitrilo con 0,1 % de ácido fórmico (B). Las condiciones del gradiente eran: 10 % de B durante 0,5 min, entonces 95 % de B a 2,5 min y 25 mantenido entonces a 95 % de B durante 1,5 min. Se volvió a 10 % de B de fase móvil durante 2 min. Se usó una fuente TurbolonSpray en el API 2000. Se realizó el análisis en modo de ión positivo y se usó una transición de MRM de m/z 214/151 en el análisis del baclofeno (se usaron transiciones de MRM m/z 330/240 para (10), m/z 392/240 para (12), m/z 372/240 para (23), m/z 400/240 para (25), m/z 400/240 para (27), m/z 372/240 para (32), m/z 372/240 para (33), 406/240 para (40), 454/61 para (51), 400/240 para (92), 400/240 para (100) y 400/240 para (104)). Se 30 inyectaron 10 µl de las muestras. Se integraron los picos usando el software de cuantificación Analyst 1.2. Después de la administración colónica de los profármacos (12), (23), (25), (27), (32), (33), (40), (51), (92), (100) y (104), las concentraciones plasmáticas máximas de R-baclofeno ( $C_{m\acute{a}x}$ ), así como el área bajo las curvas de concentración plasmática de baclofeno frente al tiempo (AUC) fueron significativamente mayores (> 2 veces) que las producidas por la administración colónica del R-baclofeno mismo. Estos datos demuestran que estos compuestos pueden 35 formularse como composiciones adecuadas para una absorción potenciada y/o una liberación prolongada eficaz de análogos de baclofeno para minimizar la frecuencia de dosificación debido al rápido aclaramiento sistémico de estos análogos de baclofeno.

#### **Ejemplo 87: Farmacocinética del R-baclofeno después de administración intravenosa a monos cinomolgos**

**[0311]** Se administró la sal clorhidrato de R-baclofeno a 4 monos cinologos macho en forma de disolución acuosa mediante inyección en bolo intravenoso en la vena safena a una dosis de 1,2 mg/kg. Se obtuvieron muestras de sangre de todos los animales a intervalos de más de 24 horas después de la dosificación. Se procesó inmediatamente la sangre hasta plasma a 4 °C. Se analizó posteriormente en todas las muestras plasmáticas el R-baclofeno usando el ensayo de CL/EM/EM descrito anteriormente. Exposición a R-baclofeno media  $AUC_{inf} = 3,6$  h.µg/ml.

45 **Ejemplo 88: Captación de R-baclofeno después de la administración de R-baclofeno o profármacos de R-baclofeno por vía colónica a monos cinomolgos**

**[0312]** Se administraron la sal clorhidrato de R-baclofeno y profármacos de R-baclofeno (5 mg de eq. de baclofeno/kg) a grupos de 4 monos cinomolgos en forma de disoluciones o suspensiones acuosas en 0,5 % de metilcelulosa/0,1 % de Tween-80 mediante inyección en bolo directamente en el colon a través de una cánula permanente. Para el suministro colónico, se insertó un catéter French flexible en el recto de cada mono y se extendió hasta el colon proximal (aproximadamente 40,6 cm) usando fluoroscopia. Se sedaron ligeramente los monos mediante la administración de telazol/ketamina durante la dosificación. Se dejó un periodo de reposo

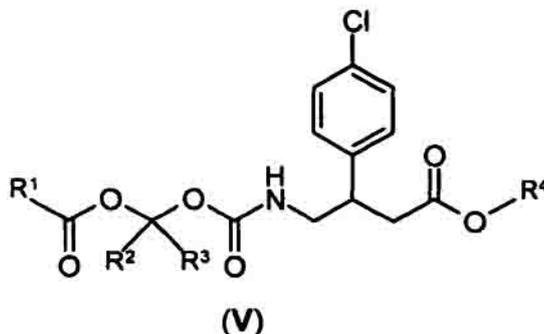
farmacológico de al menos 5 a 7 días entre tratamientos. Después de la dosificación, se obtuvieron muestras de sangre a intervalos de 24 horas y se inactivaron y procesaron inmediatamente hasta plasma a 4 °C. Se analizaron posteriormente en todas las muestras de plasma el R-baclofeno y el profármaco intacto usando el ensayo de CL/EM/EM descrito anteriormente. Después de la administración colónica de los profármacos (12), (22), (25), (40) y (51), las concentraciones plasmáticas máximas de baclofeno ( $C_{m\acute{a}x}$ ), así como el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (AUC) fueron significativamente mayores ( $> 2$  veces) que las producidas por la administración colónica del R-baclofeno mismo, mientras que la administración colónica de (92), (100) y (104) producía exposiciones a R-baclofeno que eran más de 10 veces mayores que las producidas por la administración colónica del R-baclofeno mismo. Estos datos demuestran que estos compuestos pueden formularse en forma de composiciones adecuadas para absorción potenciada y/o liberación prolongada eficaz de análogos de baclofeno para minimizar la frecuencia de dosificación debido a un aclaramiento sistémico rápido de estos análogos de baclofeno.

**Ejemplo 89: Captación de R-baclofeno después de la administración oral de profármacos de R-baclofeno a monos cinomolgos**

15 [0313] Se administraron los profármacos de R-baclofeno (92) y (104) (5 mg de eq. de baclofeno/kg) por sonda gasogástrica a grupos de 4 monos cinomolgos en forma de disolución o suspensión acuosa en 0,5 % de metilcelulosa/0,1 % de Tween-80 respectivamente. Después de la dosificación, se obtuvieron muestras de sangre a intervalos de más de 24 horas y se inactivaron y procesaron inmediatamente hasta plasma a 4 °C. Se analizaron posteriormente en todas las muestras de plasma el R-baclofeno y profármacos intactos usando el ensayo de CL/EM/EM descrito anteriormente. Se determinó que la biodisponibilidad oral de ambos profármacos (92) y (104) respecto al R-baclofeno era mayor de un 80 %.

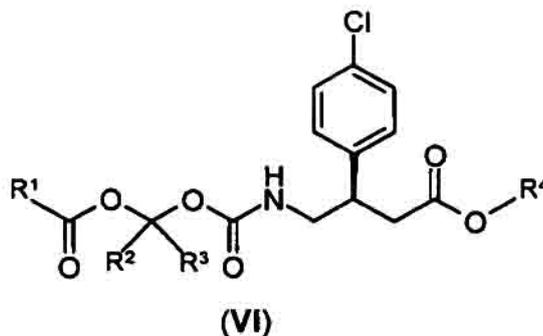
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de los compuestos de fórmula (V):



y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

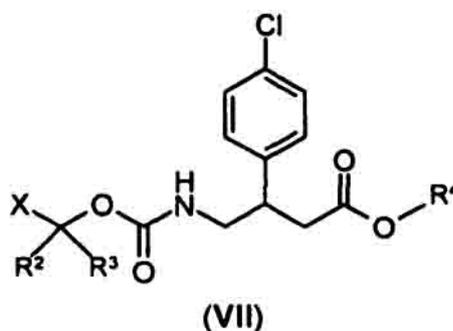
- 5 R<sup>1</sup> es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dietoxietilo, fenilo, ciclohexilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo;
- R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, fenilo o ciclohexilo;
- R<sup>3</sup> es hidrógeno; y
- R<sup>4</sup> es hidrógeno.
- 10 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo, n-propilo o isopropilo.
3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R<sup>1</sup> es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, ciclohexilo o 3-piridilo.
4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R<sup>2</sup> es isopropilo.
5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que la estereoquímica en el carbono en el que están
- 15 ligados R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> está en configuración S y el compuesto es sustancialmente un diastereómero.
6. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que la estereoquímica en el carbono en el que están ligados R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> está en configuración R y el compuesto es sustancialmente un diastereómero.
7. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R<sup>1</sup> es isopropilo y la estereoquímica en el carbono en el que están ligados R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> está en configuración S y el compuesto es sustancialmente un diastereómero.
- 20 8. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R<sup>1</sup> es isopropilo y la estereoquímica en el carbono en el que están ligados R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> está en configuración R y el compuesto es sustancialmente un diastereómero.
9. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de los compuestos de fórmula (VI):



y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que  $R^2$  es hidrógeno, metilo, n-propilo o isopropilo.
11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que  $R^1$  es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, ciclohexilo o 3-piridilo.
- 5 12. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que  $R^2$  es isopropilo.
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que  $R^2$  y  $R^3$  son diferentes y el compuesto es sustancialmente un diastereómero.
14. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que el carbono en el que están ligados  $R^2$  y  $R^3$  es de configuración S.
- 10 15. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que el carbono en el que están ligados  $R^2$  y  $R^3$  es de configuración R.
16. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que el carbono en el que están ligados  $R^2$  y  $R^3$  es de configuración S y el compuesto es sustancialmente un diastereómero.
17. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que el carbono en el que están ligados  $R^2$  y  $R^3$  es de configuración R y el compuesto es sustancialmente un diastereómero.
- 15 18. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que  $R^1$  es isopropilo y la estereoquímica en el carbono en el que están ligados  $R^2$  y  $R^3$  es de configuración S y el compuesto es sustancialmente un diastereómero.
19. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que  $R^1$  es isopropilo y la estereoquímica en el carbono en el que están ligados  $R^2$  y  $R^3$  es de configuración R y el compuesto es sustancialmente un diastereómero.
- 20 20. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de: ácido 4-[(1-isobutanoiloxiisobutoxi)carbonilamino]-(3*R*)-(4-clorofenil)butanoico y 4-[(1-isobutanoiloxiisobutoxi)carbonilamino]-(3*R*)-(4-clorofenil)butanoato de sodio.
21. Un compuesto según la reivindicación 20, que es ácido 4-[(1-isobutanoiloxiisobutoxi)carbonilamino]-(3*R*)-(4-clorofenil)butanoico.
- 25 22. Un compuesto según la reivindicación 20, que es 4-[(1-isobutanoiloxiisobutoxi)carbonilamino]-(3*R*)-(4-clorofenil)butanoato de sodio.
23. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de: ácido 4-[(1*S*)-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilamino]-(3*R*)-(4-clorofenil)butanoico y 4-[(1*S*)-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilamino]-(3*R*)-(4-clorofenil)butanoato de sodio.
- 30 24. Un compuesto según la reivindicación 23, que es ácido 4-[(1*S*)-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilamino]-(3*R*)-(4-clorofenil)butanoico.
25. Un compuesto según la reivindicación 23, que es 4-[(1*S*)-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilamino]-(3*R*)-(4-clorofenil)butanoato de sodio.
26. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de: ácido 4-[(1*R*)-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilamino]-(3*R*)-(4-clorofenil)butanoico y 4-[(1*R*)-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilamino]-(3*R*)-(4-clorofenil)butanoato de sodio.
- 35 27. Un compuesto según la reivindicación 26, que es ácido 4-[(1*R*)-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilamino]-(3*R*)-(4-clorofenil)butanoico.
28. Un compuesto según la reivindicación 26, que es 4-[(1*R*)-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilamino]-(3*R*)-(4-clorofenil)butanoato de sodio.
- 40 29. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
30. Una composición farmacéutica según la reivindicación 29, que se formula para administración oral de liberación prolongada.

31. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 para tratar o prevenir un trastorno médico.
32. Un compuesto para tratar o prevenir un trastorno médico según la reivindicación 31, en el que el trastorno es rigidez, movimientos involuntarios y/o dolor asociado con espasticidad.
- 5 33. Un compuesto para tratar o prevenir un trastorno médico según la reivindicación 31, en el que el trastorno es enfermedad de reflujo gastroesofágico, emesis o tos.
34. Un compuesto para tratar o prevenir un trastorno médico según la reivindicación 31, en el que el trastorno es abuso de o adicción al alcohol, abuso de o adicción a la nicotina o abuso de o adicción a estupefacientes.
- 10 35. Un compuesto para tratar o prevenir un trastorno médico según la reivindicación 31, en el que el trastorno es adicción a fármacos.
36. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir rigidez, movimientos involuntarios y/o dolor asociado con espasticidad.
37. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedad de reflujo gastroesofágico, emesis o tos.
- 15 38. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir abuso de o adicción al alcohol, abuso de o adicción a la nicotina o abuso de o adicción a estupefacientes.
39. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la adicción a fármacos.
- 20 40. Un compuesto seleccionado de compuestos de fórmula (VII):



y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

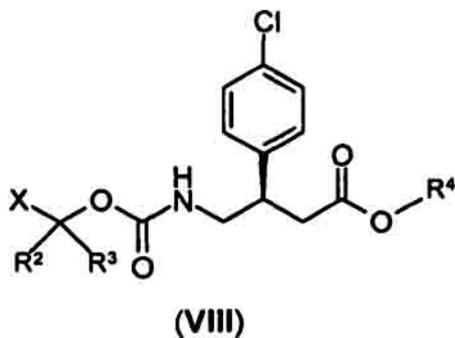
X es cloro, bromo o yodo;

25 R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, fenilo o ciclohexilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno; y

R<sup>4</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, *terc*-butilo, alilo, bencilo, 4-metoxibencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo o fenildimetilsililo.

41. Un compuesto según la reivindicación 40, seleccionado de compuestos de fórmula (VIII):



y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

42. Un compuesto según la reivindicación 40 o 41, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno, alilo, bencilo o trimetilsililo.
43. Un compuesto según la reivindicación 42, en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo, n-propilo o isopropilo.
- 5 44. Un compuesto según la reivindicación 43, en el que X es cloro.