

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 505**

51 Int. Cl.:
C07D 207/28 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61K 31/402 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07787001 .2**
96 Fecha de presentación: **03.07.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2049478**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.04.2009**

54 Título: **N-fenilmetil-5-oxo-prolina-2-amidas sustituidas como antagonistas del receptor P2X7 y métodos de uso**

30 Prioridad:
06.07.2006 GB 0613473
15.11.2006 GB 0622825
19.03.2007 GB 0705263
13.06.2007 GB 0711439

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.07.2012

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

72 Inventor/es:
CHAMBERS, Laura J;
GLEAVE, Robert;
SENGER, Stefan y
WALTER, Daryl Simon

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 385 505 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

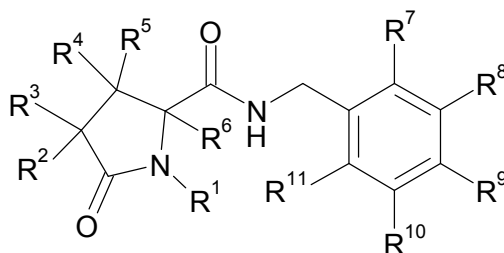
N-Fenilmetil-5-oxo-prolina-2-amidas sustituidas como antagonistas del receptor P2X7 y métodos de uso.

La presente invención se refiere a derivados de amida heterocíclicos que modulan la función del receptor P2X7 y son capaces de antagonizar los efectos de ATP en el receptor P2X7 (antagonistas de los receptores P2X7); a procedimientos para su preparación; a composiciones farmacéuticas que los contienen; y al uso de dichos compuestos en la terapia.

El receptor P2X7 es un canal iónico de apertura regulada por ligando que se expresa en células de linaje hematopoyético, p. ej. macrófagos, células microgliales, mastocitos y linfocitos (T y B) (véase, por ejemplo, Collo, *et al.* *Neuropharmacology*, Vol.36, pp1277-1283 (1997)), y es activado por nucleótidos extracelulares, particularmente adenosina trifosfato (ATP). La activación de los receptores P2X7 ha estado implicada en la formación de células gigantes, desgranulación, muerte celular citolítica, propagación de CD62L, regulación de proliferación celular y liberación de citocinas proinflamatorias tales como interleucina 1 beta (IL-1 β) (p. ej. Ferrari, *et al.*, *J. Immunol.*, Vol.176, pp3877-3883 (2006)) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (p. ej. Hide, *et al.* *Journal of Neurochemistry*, Vol.75, pp965-972 (2000)). Los receptores P2X7 también se localizan en células que presentan antígenos, queratinocitos, células parótidas, hepatocitos, eritrocitos, células eritroleucémicas, monocitos, fibroblastos, células de médula ósea, neuronas y células mesangiales renales. Además, el receptor P2X7 se expresa por terminales presinápticas en los sistemas nerviosos central y periférico y se ha demostrado que media la liberación de glutamato en células gliales (Anderson, C. *et al.* *Drug. Dev. Res.*, Vol.50, página 92 (2000)).

La localización del receptor P2X7 a células claves del sistema inmunitario, acoplada con su capacidad de liberar mediadores inflamatorios importantes de estas células, sugiere una función potencial de los antagonistas de los receptores P2X7 en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades que incluyen dolor y trastornos neurodegenerativos. Estudios preclínicos *in vivo* recientes han implicado directamente al receptor P2X7 tanto en el dolor inflamatorio como en el neuropático (Dell'Antonio *et al.*, *Neurosci. Lett.*, Vol.327, pp87-90 (2002)). Chessell, IP., *et al.*, *Pain*, Vol.114, pp386-396 (2005), Honore *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Vol.319, p1376-1385 (2006)) mientras que hay datos *in vitro* que sugieren que los receptores P2X7 median la muerte inducida por las células microgliales de neuronas corticales (Skaper, S.D., *et al.*, *Glia*, Vol.54, p234-242 (2006)). Además, el aumento del receptor P2X7 se ha observado alrededor de placas β -amiloides en un modelo de ratón transgénico de enfermedad de Alzheimer (Parvathenani, L. *et al.* *J. Biol. Chem.*, Vol.278(15), pp13309-13317 (2003)).

La presente invención proporciona compuestos que modulan la función de los receptores P2X7 y son capaces de antagonizar los efectos de ATP en el receptor P2X7 (antagonistas de los receptores P2X7). En un primer aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



(I)

donde:

R^1 representa metilo o etilo o cicloalquilo C_{3-5} no sustituido, piridinilmetil-, fenilo o bencilo;

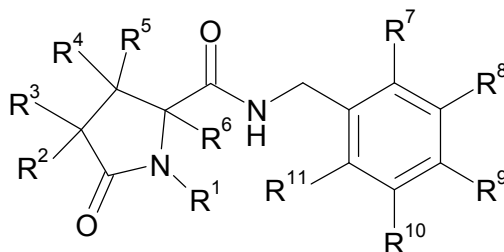
R^2 y R^3 independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , arilmetil-, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilmetil- C_{3-6} ; y cualquiera de dichos alquilo C_{1-6} , arilmetil-, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilmetil- C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno;

R^4 , R^5 y R^6 independientemente representan hidrógeno, flúor o metilo; y

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} independientemente representan hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo, y cualquiera de dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; o R^{10} y R^{11} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de benceno que está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno;

con la condición de que cuando R^7 y R^{11} se seleccionan ambos de hidrógeno o flúor, por lo menos uno de R^8 , R^9 y R^{10} es un átomo de halógeno, o R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y CF_3 , y uno, pero no más de uno, de R^8 , R^9 y R^{10} es CF_3 .

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

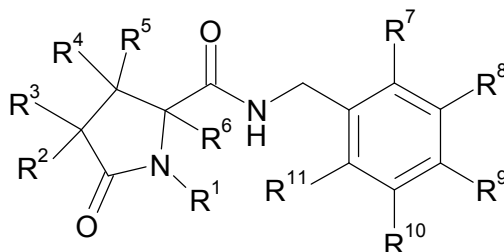


(I)

donde:

- 5 R^1 representa metilo o etilo, o cicloalquilo C_{3-5} no sustituido, fenilo o bencilo;
- R^2 y R^3 independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , arilmetilo, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilmetilo C_{3-6} ; y cualquiera de dichos alquilo C_{1-6} , arilmetilo, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilmetilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno;
- R^4 , R^5 y R^6 independientemente representan hidrógeno o flúor; y
- 10 R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} independientemente representan hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo; y cualquiera de dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6} o fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno;
- con la condición de que cuando R^7 y R^{11} independientemente representan hidrógeno o flúor, por lo menos uno de R^8 , R^9 y R^{10} es un átomo de halógeno.

- 15 En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



(I)

donde:

- 20 R^1 representa alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilmetil- C_{3-6} o piridinilmetil-, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; o fenilo o bencilo no sustituido;
- R^2 y R^3 independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , arilmetil-, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilmetil- C_{3-6} ; y cualquiera de dichos alquilo C_{1-6} , arilmetil-, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilmetil- C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno;
- 25 R^4 , R^5 y R^6 independientemente representan hidrógeno, flúor o metilo; y
- R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} independientemente representan hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo, y cualquiera de dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; o R^{10} y R^{11} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de benceno que está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno;
- 30 con la condición de que cuando R^7 y R^{11} se seleccionan ambos a partir de hidrógeno o flúor, por lo menos uno de R^8 , R^9 y R^{10} es un átomo de halógeno, o R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y CF_3 y uno, pero no más de uno, de R^8 , R^9 y R^{10} es un grupo CF_3 ,

para uso en el tratamiento o la prevención de dolor, inflamación o una enfermedad neurodegenerativa.

- El término "alquilo", como se usa en este documento (cuando se usa como un grupo o como parte de un grupo) se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ quiere decir una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene al menos 1 y a lo sumo 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación; metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, i-propilo, n-hexilo e i-hexilo.
- Como se usa en este documento, el término "alqueno" se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que contienen el número indicado de átomos de carbono donde al menos un enlace carbono-carbono es un doble enlace. Los ejemplos de alqueno incluyen, aunque sin limitarse a ello, etenilo, propenilo, n-butenilo, i-butenilo, n-pentenilo e i-pentenilo.
- Como se usa en este documento, el término "alquino" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono, donde al menos un enlace carbono-carbono es un triple enlace. Los ejemplos de alquino incluyen, aunque sin limitarse a ello, etinilo, propinilo, butinilo, i-pentinilo, n-pentinilo, i-hexinilo y n-hexinilo.
- El término 'cicloalquilo', a menos que se indique lo contrario, significa un anillo cerrado no aromático de 3 a 6 miembros, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- El término 'arilo', tal como se utiliza en este documento, se refiere a un anillo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico C₆₋₁₀, en donde al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de dichos grupos incluyen fenilo y naftilo.
- El término 'halógeno' se utiliza aquí para describir, salvo que se indique lo contrario, un grupo seleccionado de flúor, cloro, bromo o yodo.
- En determinadas realizaciones de la invención, R¹ representa cicloalquilo C₃₋₅, piridinilmetil-, fenilo o bencilo. Incluso en otra realización, R¹ representa metilo o etilo.
- En determinadas realizaciones de la invención, R² y R³ independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, bencilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o cicloalquilmetil- C₃₋₆; y cualquiera de dichos alquilo C₁₋₆, bencilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o cicloalquilmetil- C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno.
- En una realización, R² y R³ independientemente representan hidrógeno o halógeno; alquilo C₁₋₆ no sustituido, bencilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o cicloalquilmetil- C₃₋₆.
- En otra realización, R² y R³ independientemente representan hidrógeno, flúor o metilo. En otra realización, tanto R² como R³ representan hidrógeno.
- En una realización de la invención, R⁴ y R⁵ independientemente representan hidrógeno o metilo. En otra realización, R⁶ representa hidrógeno o metilo. En otra realización, R⁴, R⁵ y R⁶ representan todos hidrógeno.
- En otra realización de la invención, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ independientemente representan hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo o alquilo C₁₋₆ no sustituido; o R¹⁰ y R¹¹, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de benceno no sustituido. En otra realización, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ independientemente representan hidrógeno, halógeno, ciano, metilo o trifluorometilo; o R¹⁰ y R¹¹, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de benceno no sustituido. Incluso en otra realización, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ independientemente representan hidrógeno, cloro, flúor, bromo, metilo o trifluorometilo.
- En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:
- R¹ representa metilo, etilo, cicloalquilo C₃₋₅, piridinilmetil-, fenilo o bencilo.
- R² y R³ representan ambos hidrógeno;
- R⁴, R⁵ y R⁶ independientemente representan hidrógeno o metilo; y
- R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ independientemente representan hidrógeno, cloro, flúor, bromo, metilo o trifluorometilo;
- con la condición de que cuando R⁷ y R¹¹ se seleccionan ambos de hidrógeno o flúor, por lo menos uno de R⁸, R⁹ y R¹⁰ es un átomo de halógeno, o R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y CF₃, y uno, pero no más de uno, de R⁸, R⁹ y R¹⁰ es CF₃.
- Los compuestos particulares de acuerdo con la invención incluyen los compuestos de los Ejemplos 1, 3, 6, 7, 9-37, 39-42, 50-96, 101-117, 119-124, y 126-136 que se muestran a continuación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos particulares para uso de acuerdo con la invención incluyen los compuestos de los Ejemplos 1-136 que se muestran a continuación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- Los antagonistas de P2X7 pueden ser útiles para prevenir, tratar o aliviar una diversidad de estados de dolor (p. ej.

dolor neuropático, dolor inflamatorio crónico y dolor visceral), inflamación y neurodegeneración, en particular la enfermedad de Alzheimer. Los antagonistas de P2X7 pueden también constituir agentes terapéuticos útiles en el manejo de la artritis reumatoidea y la enfermedad inflamatoria de los intestinos.

5 Los compuestos de la presente invención que modulan la función de los receptores P2X7 y son capaces de antagonizar los efectos de ATP en el receptor P2X7 (antagonistas de los receptores P2X7) pueden ser antagonistas competitivos, agonistas inversos, moduladores alostéricos negativos o moduladores indirectos de la función del receptor.

10 Determinados compuestos de fórmula (I) pueden, en algunas circunstancias, formar sus sales de adición de ácidos. Se apreciará que para uso en los compuestos medicinales de fórmula (I) se pueden utilizar como sales, en cuyo caso las sales deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Los compuestos básicos de fórmula (I) pueden formar sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen el ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, 15 múico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas a partir de ácidos: maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, clorhídrico, sulfúrico, bismetilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina, y, si es en forma cristalina, opcionalmente pueden solvatar, por ejemplo como el hidrato. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos (por ejemplo, hidratos) así como compuestos que contienen cantidades variables de disolvente (por ejemplo, agua).

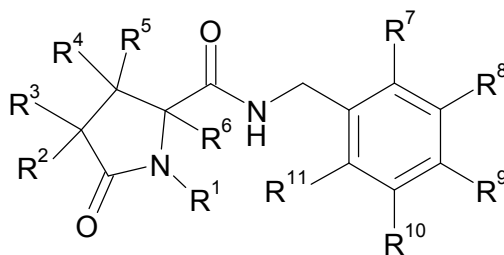
25 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisómeras (p.ej., diastereómeros y enantiómeros) y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisómeras y a sus mezclas, incluidos los racematos. Las diferentes formas estereoisómeras se pueden separar entre sí por los métodos habituales, o puede obtenerse cualquier isómero dado por síntesis estereoespecífica o asimétrica. En los ejemplos donde la composición estereoquímica del producto final ha sido determinada por HPLC quirál (más específicamente por los métodos (A), (B), (C) o (D) como se define en los Ejemplos), el nombre estereoespecífico y la estructura correspondientes han sido asignados al producto final donde el exceso enantiómero de dicho producto es mayor que 70%. La asignación 30 de estereoquímica absoluta se basa en la quiralidad conocida del material de partida. En los ejemplos en los que la composición del producto final no se ha caracterizado por HPLC quirál, la estereoquímica del producto final no se ha indicado. No obstante, se esperará que la quiralidad del componente principal de la mezcla de productos refleje aquella del material de partida, y el exceso enantiómero dependerá del método de síntesis empleado y probablemente será similar a aquella medida para un ejemplo análogo (si existe dicho ejemplo). Por lo tanto, se espera que los compuestos que se muestran en una forma quirál puedan prepararse en la forma quirál alternativa usando el material de partida adecuado. Alternativamente, si se usan materiales de partida racémicos, se esperaría que se produjera un producto racémico, y los enantiómeros simples podrían separarse por los métodos usuales. La invención también se extiende a cualesquier formas tautómeras y sus mezclas.

40 La invención objeto incluye también compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los enumerados en la fórmula (I) y siguientes, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra más comúnmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como 3H, 11C, 14C, 18F, 123I y 125I.

55 Dentro del alcance de la presente invención se encuentran compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como 3H o 14C, son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir 3H, y carbono-14, es decir, 14C, por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos de 11C y 8F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos 125I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de un solo fotón). PET y SPECT son útiles en la composición de imágenes cerebrales. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, 2H, puede proporcionar algunas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación, y por lo tanto en algunos casos pueden ser preferidos. En general, los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) y siguientes de esta invención pueden prepararse realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos presentados más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente adquirible.

Además, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse como profármacos. Tal como se emplea en la presente memoria, un "profármaco" de un compuesto de fórmula (I) es un derivado funcional del compuesto que, al ser administrado a un paciente, eventualmente libera el compuesto de fórmula (I) *in vivo*. La administración de un compuesto de fórmula (I) en forma de un profármaco puede permitir al experto en la técnica una o varias de las siguientes cosas: (a) modificar el comienzo de la acción del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de la acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos empleados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que son escindidas químicamente o enzimáticamente *in vivo*. Dichas modificaciones son conocidas por los expertos en la técnica.

Preparación de compuestos



(I)

Los compuestos de fórmula (I), donde las variables son tal como se definió precedentemente, y sus sales y solvatos, se pueden preparar por la metodología descrita a continuación, que constituye otro aspecto de la presente invención.

Un proceso de acuerdo con la invención para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende:

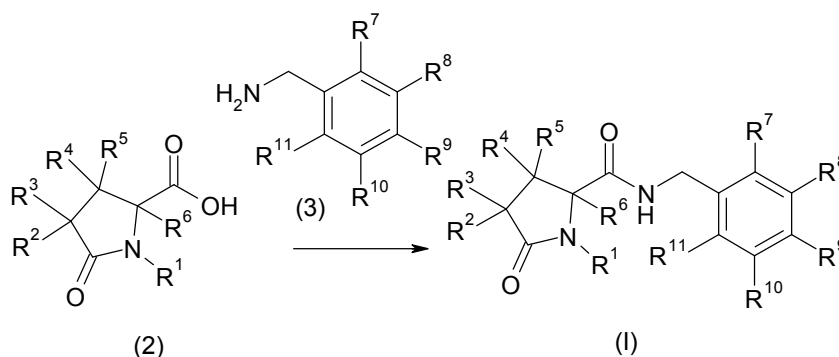
(a) Acoplamiento de un ácido carboxílico de fórmula (2) (o su derivado activado) con una amina de fórmula (3) (véase Esquema 1), donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ y R^{11} son tal como se definió anteriormente. Los compuestos (2) y (3) están opcionalmente protegidos;

(b) La reacción de un compuesto dicarbonilo de fórmula (4), un isocianuro de fórmula (5) y una amina de fórmula (6) en un disolvente adecuado tal como metanol y a una temperatura adecuada tal como 100°C (véase Esquema 2), donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ y R^{11} son tal como se definió anteriormente, y $R^6 = H$ o metilo. Los compuestos (4), (5) y (6) están opcionalmente protegidos. Los procedimientos de este tipo se describieron previamente en la bibliografía química (p. ej. H.Tye y M.Whittaker, *Org.Biomol.Chem.*, 2004, 2, 813-815; G. C. B. Harriman WO 9900362 A1);

(c) Desprotección de un compuesto de fórmula (I) que esté protegido. Los ejemplos de grupos protectores y los medios para eliminarlos se pueden hallar en T.W. Greene y P.G.M. Wuts 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J.Wiley and Sons, 3ª Ed. 1999); o

(d) Interconversión de los compuestos de fórmula (I) en otros compuestos de fórmula (I). Los ejemplos de procedimientos de interconversión convencionales incluyen epimerización, oxidación, reducción, alquilación, sustitución aromática, sustitución nucleófila, acoplamiento de amidas e hidrólisis de éster.

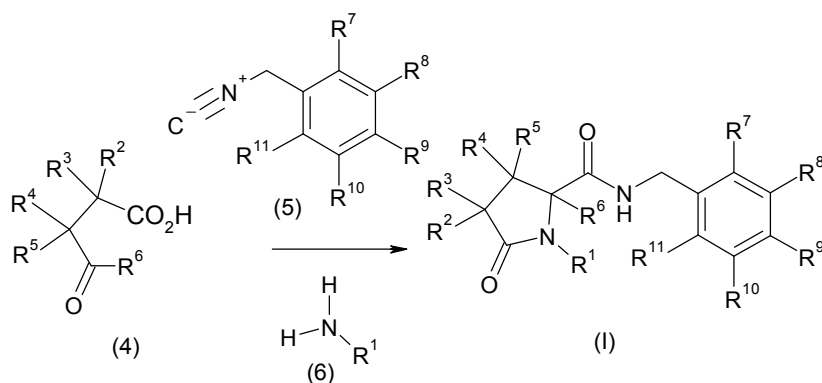
Esquema 1:



El acoplamiento de un ácido de fórmula (2) y una amina de fórmula (3) típicamente comprende el uso de agentes de activación, como hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida o carbodiimida soportada por polímero,

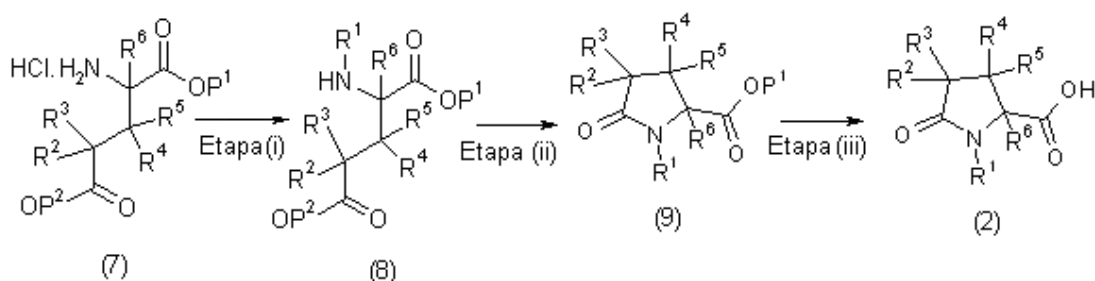
1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), y opcionalmente una base adecuada tal como una alquilamina terciaria (p. ej. diisopropiltilamina, N-etil morfolina, trietilamina) o piridina, en un disolvente adecuado tal como DMF y/o diclorometano y a una temperatura adecuada, p. ej. entre 0°C y temperatura ambiente. Alternativamente, el acoplamiento de (2) y (3) se puede lograr por tratamiento con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y una alquilamina terciaria adecuada tal como diisopropiltilamina en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente. Alternativamente, el compuesto de fórmula (2) se puede emplear como un derivado activado (p. ej. cloruro de ácido, anhídrido mixto, éster activo (p. ej. O-acil-isourea)), y bajo dichas circunstancias, el procedimiento (a) típicamente comprende tratamiento de dicho derivado activado con una amina (Ogliaruso, M.A.; Wolfe, J.F. en *The Chemistry of Functional Groups* (Ed. Patai, S.) *Suppl. B: The Chemistry of Acid Derivatives*, Pt. 1 (John Wiley and Sons, 1979), pp442-8; Beckwith, A. L. J. en *The Chemistry of Functional Groups* (Ed. Patai, S.) *Suppl. B: The Chemistry of Amides* (Ed. Zabricky, J.) (John Wiley and Sons, 1970), pp 73 ff).

Esquema 2.



Los métodos representativos para la preparación de los compuestos de fórmula (2) se muestran en los Esquemas 3-9 a continuación:

Esquema 3



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son tal como se definió anteriormente, $R^6 = H$ o F , y P^1 y P^2 representan grupos protectores adecuados tales como alquilo C_{1-6} o P^1 y $P^2 = H$.

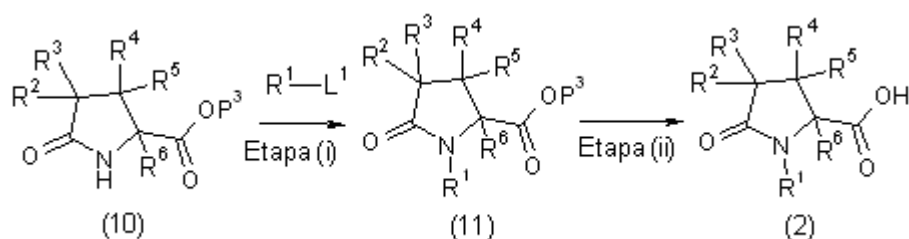
Los procedimientos análogos a aquellos descritos a continuación para las transformaciones señaladas en el esquema 3 han sido previamente descritos en la bibliografía química (p. ej. G. Verardo, P. Geatti, E. Pol, y A.G. Giumanini, *Can.J.Chem.*, **80**: 779-788 (2002); T. Godet, *et al.*, *Organic Letters*, (2004), 6(19), 3281-3284)

La etapa (i) típicamente comprende el tratamiento inicial de (7) con una base tal como hidróxido de sodio en un disolvente adecuado tal como metanol a una temperatura adecuada tal como 0°C seguida de alquilación reductora que típicamente comprende el tratamiento subsiguiente con un aldehído o cetona y un ácido, tal como ácido acético, y luego la adición de un agente de reducción tal como borohidruro de sodio a una temperatura adecuada entre 0°C y temperatura ambiente.

La etapa (ii) puede ocurrir espontáneamente, en cuyo caso (9) se aísla directamente de la reacción de (7) como se describió anteriormente en la etapa (i), pero más típicamente el compuesto (8) se calienta a una temperatura adecuada, como 110°C, en un disolvente adecuado, como tolueno, para producir el compuesto (9).

La etapa de desprotección (iii) típicamente comprende un procedimiento convencional para conversión de un éster carboxílico en un ácido, como el uso de una sal de hidróxido adecuada (p. ej. hidróxido de sodio) en un disolvente adecuado tal como metanol a una temperatura adecuada entre 0°C y temperatura ambiente.

Esquema 4



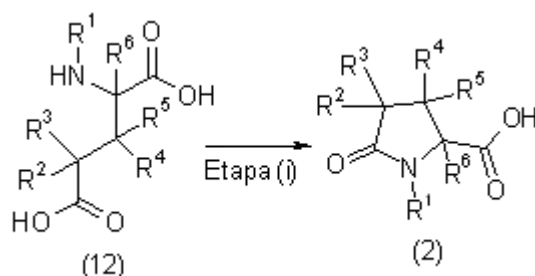
donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente, R⁶ = H o F, L¹ es un grupo adecuado tal como halógeno (p. ej. cloro o bromo) o un ácido bórico o éster bórico, y P³ representa grupos protectores adecuados tales como alquilo C₁₋₆.

- 5 Los procedimientos análogos a aquellos descritos a continuación para las transformaciones señaladas en el esquema 4 se han descrito previamente en la bibliografía química (p. ej. T. Itoh, *et.al.*, *Tetrahedron.*, 59 (2003), 3527-3536; T. Simandan y M.B. Smith, *Synthetic Communications*, 26(9), 1827-1838 (1996)).

10 La etapa (i) típicamente comprende el tratamiento de (10) con una base tal como hidruro de sodio y un agente alquilante como un haluro de alquilo en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano a una temperatura adecuada entre 0°C y temperatura ambiente o, alternativamente, puede comprender tratamiento de (10) con un haluro de arilo o arilo o ácido (o éster) alquénil bórico en un disolvente adecuado tal como tolueno en presencia de un catalizador adecuado tal como una mezcla de tris(dibencilidienacetona)dipaladio(0) y XantphosTM (9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno) y una base adecuada tal como carbonato de cesio a una temperatura adecuada como 120°C.

15 La desprotección (ii) típicamente comprende un procedimiento convencional para conversión de un éster carboxílico en un ácido, como el uso de una sal de hidróxido adecuada (p. ej. hidróxido de sodio) en un disolvente adecuado tal como metanol a una temperatura adecuada entre 0°C y temperatura ambiente; o el uso de un ácido adecuado (p. ej. ácido trifluoroacético) en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura adecuada entre 0°C y temperatura ambiente.

20 **Esquema 5**

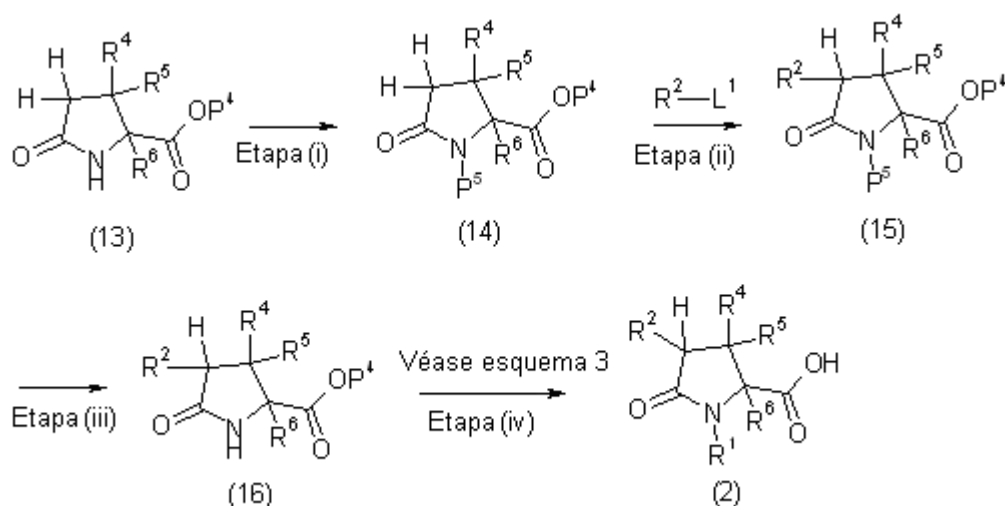


donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente y R⁶ = H o F.

25 Los procedimientos análogos a aquellos descritos a continuación para las transformaciones señaladas en el esquema 5 se han descrito previamente en la bibliografía química (p. ej. S. Aoki, *et.al.*, *Tetrahedron*, 60 (2004) 7053-7059)

La etapa (i) típicamente comprende calentar (12) en un autoclave o tubo sellado en un disolvente adecuado, como agua, y a una temperatura adecuada entre 100-140°C con o sin irradiación de microondas.

Esquema 6



donde R^1 , R^4 y R^5 son como se definió anteriormente, R^2 representa un grupo como se definió anteriormente distinto de hidrógeno o halógeno, $R^6 = H$ o F , L^1 es un grupo saliente adecuado tal como halógeno (p. ej. cloro o bromo), y P^4 y P^5 representan grupos protectores adecuados tales como alquilo C_{1-6} y alcocarbonilo C_{1-6} respectivamente.

- 5 Los procedimientos análogos a aquellos descritos a continuación para las transformaciones señaladas en el esquema 6 se han descrito previamente en la bibliografía química (p. ej. A. Bassoli, *et.al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 2518-2525)

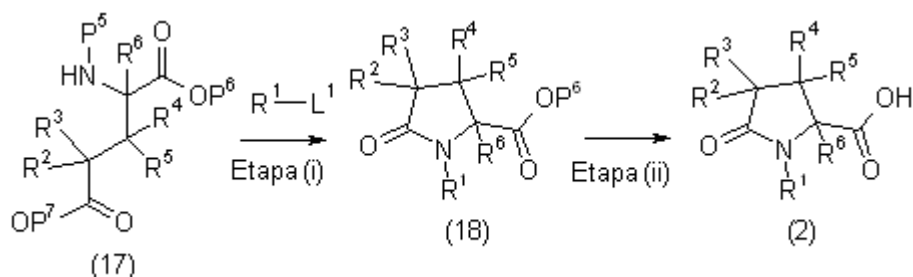
La etapa (i) típicamente comprende la protección de (13) por protocolos convencionales tales como tratamiento con un anhídrido de alcocarbonilo, como dicarbonato de di-tercbutilo, y una base tal como trietilamina y un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente.

La etapa (ii) típicamente comprende el tratamiento de (14) con una base tal como bis(trimetilsilil)amida de litio y un agente alquilante tal como un haluro de alquilo en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano a una temperatura adecuada entre $-78^\circ C$ y temperatura ambiente.

15 La etapa (iii) típicamente comprende la desprotección de (15) por protocolos convencionales tales como, para el caso en que P^5 sea un grupo carbonilo tercbutoxi, tratamiento con cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado tal como dioxano y a una temperatura adecuada como temperatura ambiente.

La etapa (iv) típicamente comprende el procedimiento anteriormente descrito para las etapas que se muestran en el Esquema 4.

20 **Esquema 7**



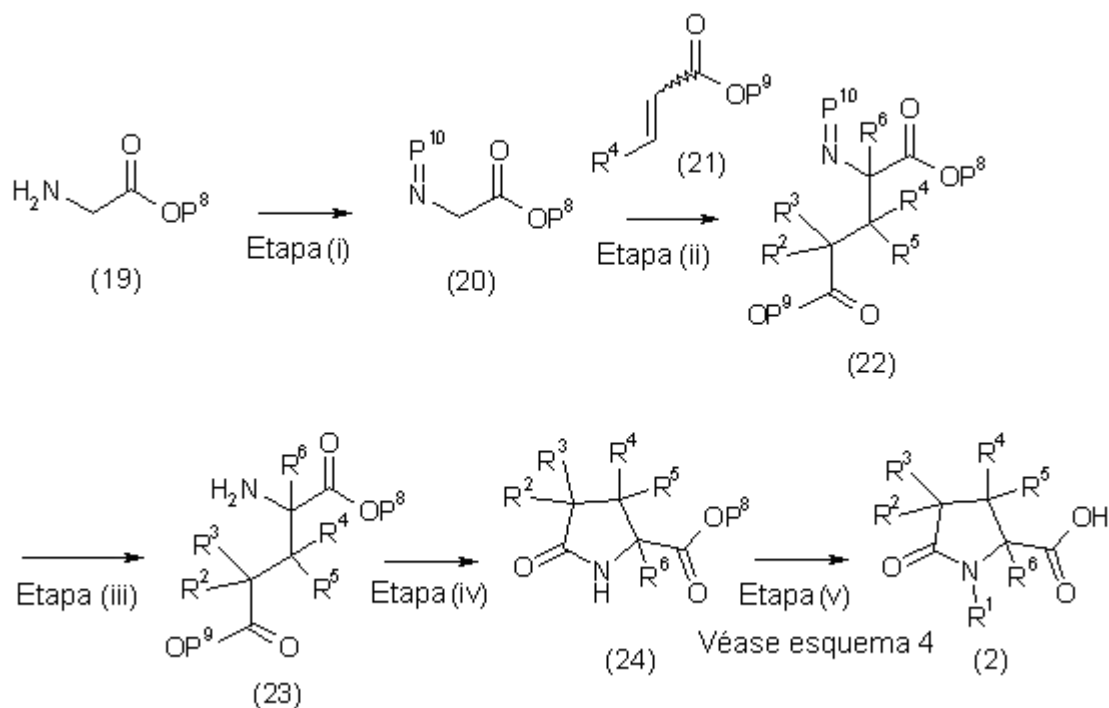
donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definió anteriormente y $R^6 = H$ o F . P^5 , P^6 y P^7 representan grupos protectores adecuados, por ejemplo P^5 puede ser un alcocarbonilo C_{1-6} , y P^6 y P^7 pueden ser alquilo C_{1-6} (P^6 y P^7 no necesitan ser iguales). L^1 es un grupo saliente adecuado tal como halógeno (p. ej. cloro o bromo).

25 La etapa (i) típicamente comprende el tratamiento de (17) con una base adecuada, tal como hexametildisilazida de potasio y un agente alquilante tal como un haluro de alquilo en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano a una temperatura adecuada entre $-78^\circ C$ y temperatura ambiente.

La etapa (ii) típicamente comprende un procedimiento convencional para la conversión de un éster carboxílico en un ácido, como tratamiento con un ácido adecuado (p. ej. ácido trifluoroacético) en un disolvente adecuado tal como

diclorometano a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente.

Esquema 8



- 5 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son tal como se definió anteriormente y $R^6 = H$ o F . P^8 , P^9 y P^{10} representan grupos protectores adecuados tales como alquilo C_{1-6} en los casos de P^8 y P^9 (P^8 y P^9 no necesitan ser iguales) y un grupo derivado de una cetona acíclica o cíclica adecuada en el caso de P^{10} .

Los procedimientos análogos a aquellos descritos a continuación para las transformaciones señaladas en el esquema 8 se han descrito previamente en la bibliografía química (p. ej. J. Wehbe, *et.al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 14 (2003), 1123-1126).

- 10 La etapa (i) típicamente comprende el tratamiento de (19) con una cetona adecuada, como (1*R*,2*R*,5*R*)-2-hidroxipinan-3-ona, y un ácido de Lewis tal como eterato de trifluoro de boro en un disolvente adecuado tal como tolueno a una temperatura adecuada como 110°C.

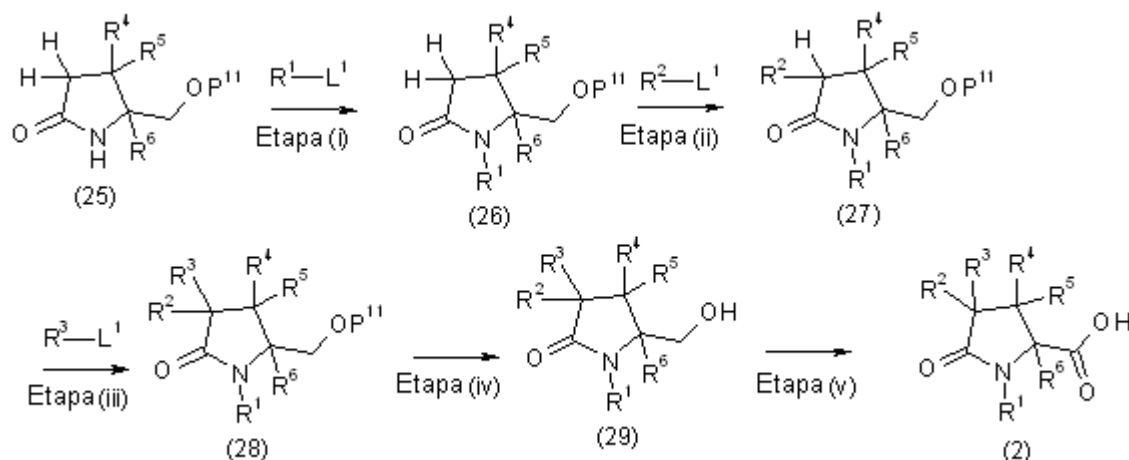
- 15 La etapa (ii) típicamente comprende el tratamiento de (20) con un reactivo de Grignard, como bromuro de metilmagnesio, y una base, como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, seguido de tratamiento con un éster insaturado (21), como etil crotonato en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano a una temperatura adecuada como -30°C.

La etapa (iii) típicamente comprende un procedimiento convencional para la conversión de una imina a una amina, como tratamiento con un ácido adecuado (p. ej. ácido cítrico al 15%) en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente.

- 20 La etapa (iv) típicamente comprende calentar (23) en un disolvente adecuado, como tolueno, a una temperatura adecuada entre temperatura ambiente y 120°C.

La etapa (v) típicamente comprende el procedimiento anteriormente descrito para las etapas que se muestran en el Esquema 4.

Esquema 9



donde R^1 , R^4 , R^5 y R^6 son tal como se definió anteriormente, R^2 y R^3 representan cada uno un grupo como se definió anteriormente distinto de halógeno, L^1 y L^2 son grupos salientes adecuados tales como halógeno (p. ej. cloro o bromo), y P^{11} representa un grupo protector adecuado tal como tritilo.

- 5 La etapa (i) típicamente comprende el tratamiento de (25) con una base tal como hidruro de sodio y un agente alquilante tal como un haluro de alquilo en un disolvente adecuado como dimetilformamida a una temperatura adecuada entre 0°C y temperatura ambiente.

La etapa (ii) típicamente comprende el tratamiento de (26) con una base tal como diisopropilamida de litio y un agente alquilante tal como un haluro de alquilo en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano a una temperatura adecuada entre -78°C y temperatura ambiente.

La etapa (iii) típicamente comprende el tratamiento de (27) con una base tal como diisopropilamida de litio y un agente alquilante tal como un haluro de alquilo en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano a una temperatura adecuada entre -78°C y temperatura ambiente.

La etapa (iv) típicamente comprende un procedimiento convencional para desprotección de un alcohol. Por ejemplo, cuando P^{11} es un grupo tritilo, el tratamiento de (28) con un ácido adecuado tal como Amberlyst 15® en un disolvente adecuado tal como metanol y a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente.

La etapa (v) típicamente comprende un protocolo convencional para oxidación de un alcohol al ácido carboxílico correspondiente, como tratamiento del alcohol (29) con un agente de oxidación tal como una combinación de clorito sódico, TEMPO (radical libre 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiloxi) y blanqueador (disolución de hipoclorito de sodio) en un disolvente adecuado tal como una mezcla de disolución tampón acuosa monobásica de sodio y acetonitrilo a una temperatura adecuada tal como 40°C .

La etapa (ii) o la etapa (iii) se puede omitir según se requiera para preparar los compuestos en los que $R^2 = \text{H}$ o $R^3 = \text{H}$ respectivamente.

Los compuestos de las fórmulas generales (3), (4), (5), (6), (7), (10), (12), (13), (17), (19), (21) y (25) típicamente son comercializados por fuentes comerciales o pueden ser preparados por una persona experta en la técnica usando los métodos descritos en la bibliografía química (o usando métodos análogos).

Cuando sea relevante, las sales farmacéuticamente aceptables podrán prepararse convencionalmente por reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado.

Indicaciones clínicas

30 Se cree que como los compuestos de la presente invención modulan la función de los receptores P2X7 y son capaces de antagonizar los efectos de ATP en el receptor P2X7, pueden ser útiles en el tratamiento del dolor, que incluye dolor agudo, dolor crónico, dolor articular crónico, dolor músculo-esquelético, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor asociado con cáncer, dolor asociado con migraña, cefalea de tensión y cefaleas histamínicas, dolor asociado con trastornos de la función intestinal, dolor de cuello y espalda, dolor asociado con esguinces y distensiones, síndrome simpático reflejo; miositis, dolor asociado con la gripe o con otras infecciones víricas tales como el resfriado común, dolor asociado con fiebre reumática, dolor asociado con isquemia de miocardio, dolor postoperatorio, dolor por quimioterapia para combatir el cáncer, cefaleas, dolor de muelas y dismenorrea.

40 Las afecciones de dolor articular crónico incluyen artritis reumatoidea, artrosis, espondilitis reumatoidea, artritis gotosa y artritis juvenil.

El dolor asociado con trastornos funcionales del intestino incluye dispepsia sin úlcera, dolor torácico no cardíaco y síndrome del intestino irritable.

5 Los síndromes de dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética, ciática, lumbalgia inespecífica, neuralgia trigeminal, dolor por esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal y dolor producido por traumatismo físico, amputación, síndrome del miembro fantasma, cirugía espinal, cáncer, toxina o cuadros inflamatorios crónicos. Además, los cuadros de dolor neuropático incluyen el dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "hormigueo" (parestias y disestesias), una mayor sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de un estímulo inocuo (alodinia dinámica, estática, térmica o al frío), mayor sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío o mecánica), 10 sensación de dolor continuada después de la eliminación del estímulo (hiperpatía), o una ausencia o déficit en la vías sensoriales selectivas (hipoalgesia).

Otros cuadros que podrían ser potencialmente tratados con los compuestos de la presente invención incluyen fiebre, inflamación, enfermedades inmunológicas, enfermedades del funcionamiento plaquetario anormal (p. ej. enfermedades vasculares oclusivas), impotencia o disfunción eréctil; enfermedad ósea caracterizada por metabolismo o resorción ósea anormales; efectos colaterales hemodinámicos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2), enfermedades cardiovasculares; enfermedades neurodegenerativas y neurodegeneración, neurodegeneración que sigue a un traumatismo, acúfenos, dependencia de un agente inductor de dependencia tal como los opioides (p. ej. morfina), depresores del SNC (p. ej. etanol), psicoestimulantes (p. ej. cocaína) y nicotina; complicaciones de la diabetes tipo I, disfunción renal, disfunción 15 hepática (p. ej. hepatitis, cirrosis), disfunción gastrointestinal (p. ej. diarrea), cáncer de colon, vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria. La depresión y el alcoholismo podrían potencialmente tratarse con los compuestos de la presente invención.

La inflamación y los cuadros inflamatorios asociados con dicha inflamación incluyen afecciones de la piel (p. ej. quemaduras solares, quemaduras, eccema, dermatitis, dermatitis alérgica, psoriasis), meningitis, enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y de lesiones agudas en el tejido ocular (p. ej. conjuntivitis), trastornos pulmonares inflamatorios (p. ej. asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratorio aguda, neumopatía de los avicultores, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hiperreactividad de las vías respiratorias); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varialoforme, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileítis regional, 20 síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastrointestinal); trasplante de órganos y otras afecciones con un componente inflamatorio, tales como enfermedad vascular, migraña, panarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, miastenia grave, esclerosis múltiple, sorcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, gingivitis, isquemia de miocardio, pirexia, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, tendinitis, bursitis y síndrome de Sjogren.

35 Las enfermedades inmunológicas incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades de deficiencia inmunológica o trasplante de órganos.

Las enfermedades óseas caracterizadas por metabolismo o resorción ósea anormal incluyen osteoporosis (especialmente osteoporosis posmenopausia), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteólisis, hipercalcemia de tumores malignos con o sin metástasis ósea, artritis reumatoidea, periodonitis, artrosis, 40 ostealgia, osteopenia, caquexia asociada al cáncer, calcolisis, litiasis (especialmente urolitiasis), carcinoma sólido, gota y espondiloartritis anquilosante, tendinitis y bursitis.

Las enfermedades cardiovasculares incluyen hipertensión o isquemia de miocardio; aterosclerosis; insuficiencia venosa funcional u orgánica; tratamiento varicoso; hemorroides y conmociones asociadas con un descenso acusado de la presión arterial (por ej. choque séptico).

45 Las enfermedades neurodegenerativas incluyen demencia, particularmente demencia degenerativa (que incluye demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y enfermedad de las neuronas motrices); demencia vascular (incluyendo demencia multi-infarto); así como demencia asociada con lesiones que ocupan el espacio intracraneal; traumatismo; infecciones y afecciones relacionadas (que incluyen infección del VIH, meningitis y zóster); metabolismo; toxinas; anoxia y deficiencia de vitaminas; y lesión 50 cognitiva leve asociada con el envejecimiento, particularmente pérdida de memoria asociada con el envejecimiento.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en la neuroprotección y en el tratamiento de la neurodegeneración después de un traumatismo tal como apoplejía, paro cardíaco, bypass pulmonar, lesión traumática cerebral, lesión de la médula espinal o similares.

55 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento del desarrollo de células malignas y/o metástasis, y leucemia mioblástica.

Las complicaciones de la diabetes tipo 1 incluyen microangiopatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, degeneración macular, glaucoma, síndrome nefrótico, anemia aplásica, uveítis, enfermedad de Kawasaki

y sarcoidosis.

La disfunción renal incluye nefritis, glomerulonefritis, particularmente glomerulonefritis proliferativa mesangial y síndrome nefrítico.

5 Se tiene que entender que la referencia al tratamiento incluye tanto tratamiento de síntomas establecidos como tratamiento profiláctico, a menos que se indique explícitamente de otro modo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en medicina humana o veterinaria.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de una afección mediada por los receptores P2X7.

10 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento o la prevención de dolor, inflamación o una enfermedad neurodegenerativa.

15 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento o la prevención de dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor visceral.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección que está mediada por la acción de los receptores P2X7.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de dolor, inflamación o una enfermedad neurodegenerativa.

25 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor visceral.

En un aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

30 Con el fin de usar un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de seres humanos y otros mamíferos, éste normalmente se formula conforme a la práctica farmacéutica convencional en la forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto, en otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables adaptada para su uso en medicina humana o veterinaria.

35 Para utilizar los compuestos de fórmula (I) en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica de acuerdo con las prácticas farmacéuticas clásicas. La presente invención proporciona además una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar por mezcla, de forma adecuada a temperatura ambiente y a presión atmosférica, normalmente se adapta para administración oral, parenteral o rectal y, para ello, pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos reconstituibles, disoluciones o suspensiones inyectables o infundibles o supositorios. Se prefieren generalmente las composiciones administrables oralmente.

45 Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en una forma de dosificación individual, y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes para la formación de comprimidos, disgregantes y agentes humectantes aceptables. Los comprimidos se pueden recubrir según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

50 Las preparaciones líquidas orales pueden estar, por ejemplo, en forma de suspensiones, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden estar en forma de un producto seco para reconstituirlo con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichos preparados líquidos pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden ser incluso aceites comestibles), conservantes, y, si se desea, aromatizantes y colorantes convencionales.

Para administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitaria fluidas utilizando un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración usados, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de disoluciones, el compuesto puede disolverse para inyección y esterilizarse por filtración antes de cargarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo. Ventajosamente, en el vehículo se disuelven adyuvantes tales como un anestésico local, conservantes y agentes tamponantes. Para potenciar la estabilidad, la composición puede congelarse después de cargarse en el vial y el agua puede separarse al vacío. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no puede efectuarse por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en un vehículo estéril. De forma ventajosa, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

La composición puede contener de 0,1% a 99% en peso, preferiblemente de 10 a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración.

La dosis del compuesto usada en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente variará de manera usual con la gravedad de los trastornos, el peso del que los sufre, y otros factores similares. Sin embargo, como regla general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1000 mg, más habitualmente de 0,05 a 200 mg, por ejemplo de 20 a 40 mg; y dichas dosis unitarias se administrarán preferiblemente, una vez al día, aunque pueda necesitarse administración más de una vez al día; y dicha terapia puede prolongarse durante varias semanas o varios meses.

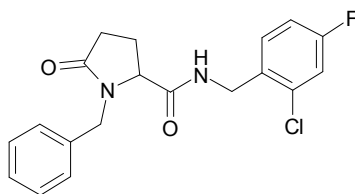
Todas las publicaciones, incluidas las patentes y solicitudes de patentes citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan por referencia como si se hubiera indicado de forma concreta e individual que cada publicación individual se incorpora como referencia en toda su extensión.

Las Descripciones y Ejemplos siguientes ilustran la preparación de los compuestos de la invención pero no tienen como fin limitarla.

25 Ejemplos:

Los métodos generales (a)-(d), junto con los métodos sintéticos señalados en los Esquemas 1 -9 arriba, para la preparación de los compuestos de la presente invención, se ilustran adicionalmente en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1 *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-5-oxo-1-(fenilmetil)-prolinamida (E1)



30 Se disolvió 5-oxo-1-(fenilmetil)-prolina (0,176 g, 0,80 mmol, preparada según se describe a continuación) en diclorometano (3 ml) y a esto se le añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,119 g, 0,88 mmol), trietilamina (0,113 ml, 0,81 mmol), [(2-cloro-4-fluorofenil)metil]amina (0,134 g, 0,84 mmol) e hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,169 g, 0,88 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó en secuencias con cloruro de hidrógeno acuoso
35 2M y carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso. La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases y luego se evaporó para proporcionar el producto bruto. El material bruto se purificó por HPLC automática dirigida a masas para proporcionar *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-5-oxo-1-(fenilmetil)-prolinamida pura (0,112 g) como un sólido blanco. LC/MS $[M+H]^+$ = 361,2, tiempo de retención = 2,55 minutos.

La 5-oxo-1-(fenilmetil)-prolina utilizada en el procedimiento anterior se preparó de la siguiente manera:

40 (i) Se disolvió hidrocloreto de dimetil *L*-glutamato (0,500 g, 2,37 mmol) en metanol (10 ml) y se enfrió hasta 0°C. La mezcla se trató luego con hidróxido de sodio (0,099 g, 2,49 mmol) seguida de ácido acético (0,136 ml, 2,37 mmol) y benzaldehído (0,361 ml, 3,55 mmol). Después de agitar durante 10 minutos a 0°C, se añadió borohidruro de sodio (0,088 g, 2,37 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla se enfrió nuevamente hasta 0°C y se trató con una cantidad adicional de borohidruro de sodio (0,044 g, 1,18 mmol). La mezcla se dejó calentar nuevamente a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La evaporación del metanol produjo un residuo que se absorbió en acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó luego con carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso, se filtró a través de un separador de fases (agitando) y se evaporó para producir un aceite claro (0,56 g). El aceite se disolvió en metanol y se calentó en un tubo sellado en un reactor de microondas a 120°C durante 10 minutos y luego durante 15 minutos a 140°C (La LC/MS indicó que esta fase de calentamiento no había alterado la composición de la mezcla significativamente). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna rápida sobre sílice, eluyendo con un gradiente 15-20% de acetato

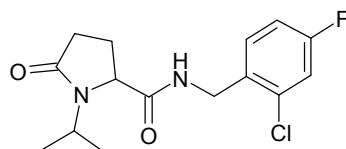
de etilo en hexano, para proporcionar metil 5-oxo-1-(fenilmetil)-prolinato puro (0,212 g) como un aceite claro.

LC/MS $[M+H]^+$ = 234, tiempo de retención = 2,15 minutos.

5 (ii) Se disolvió metil 5-oxo-1-(fenilmetil)-prolinato (0,212 g, 0,91 mmol) en agua (3 ml) y metanol (0,5 ml) y se trató con hidróxido sódico acuoso 2M (0,682 ml, 1,36 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se lavó con diclorometano. La capa acuosa se evaporó y el residuo se trató con un exceso de cloruro de hidrógeno 1M en éter (~5 ml). La mezcla se evaporó una vez más y el residuo se trituró con diclorometano. El material sólido se desechó y las fracciones de diclorometano combinadas se evaporaron para producir 5-oxo-1-(fenilmetil)-prolina (0,182 g) como un aceite amarillo que se utilizó sin purificación adicional.

LC/MS $[M+H]^+$ = 220, tiempo de retención = 1,72 minutos.

10 **Ejemplo 2** *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-(1-metiletil)-5-oxo-prolinamida (**E2**)



15 Se disolvió 1-(1-metiletil)-5-oxo-prolina (0,060 g, 0,35 mmol, preparada como se describe a continuación) en diclorometano (3 ml) y dimetilformamida (1 ml), y a esto se añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,052 g, 0,39 mmol), [(2-cloro-4-fluorofenil)metil]amina (0,061 g, 0,39 mmol) e hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,074 g, 0,39 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó en secuencias con cloruro de hidrógeno acuoso 2M y carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso. La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases y luego se evaporó para proporcionar el producto bruto. El material bruto se purificó por HPLC automática dirigida a masas para proporcionar *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-(1-metiletil)-5-oxo-prolinamida pura (0,032 g) como un sólido blanco. 20 LC/MS $[M+H]^+$ = 313,1, tiempo de retención = 2,26 minutos.

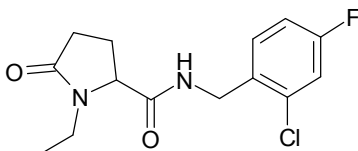
La 1-(1-metiletil)-5-oxo-prolina utilizada en el procedimiento anterior se preparó de la siguiente manera:

25 (i) Se disolvió hidrocloreto de dimetil *L*-glutamato (0,500 g, 2,37 mmol) en metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (8 ml), y la mezcla se trató luego con hidróxido de sodio triturado (0,099 g, 2,49 mmol) durante 10 minutos. En esta etapa se añadieron ácido acético (0,136 ml, 2,37 mmol) y acetona (0,261 ml, 3,55 mmol) juntos a la mezcla como una disolución en tetrahidrofurano (1 ml). Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se trató con pelets de borohidruro de sodio (0,088 g, 2,37 mmol). La mezcla se dejó calentar nuevamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La evaporación del metanol produjo un residuo que se absorbió en acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó luego con carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso, se filtró a través de un separador de fases (agitando) y se evaporó para producir un aceite claro (0,217 g). El aceite se purificó por 30 cromatografía en columna rápida de sílice para proporcionar dimetil *N*-(1-metiletil)-glutamato puro (0,200 g).

35 (ii) Se disolvió dimetil *N*-(1-metiletil)-glutamato (0,200 g) en metanol y se calentó en un tubo sellado en un reactor de microondas a 140°C durante 20 minutos. La cromatografía en capa fina indicó que el material de partida permaneció intacto, de modo que el disolvente se evaporó y reemplazó con tolueno. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante ~3 horas y luego se evaporó para producir metil 1-(1-metiletil)-5-oxo-prolinato (0,152 g) como un aceite amarillo ligero que se utilizó en la etapa subsiguiente sin más purificación.

40 (iii) Se disolvió metil 1-(1-metiletil)-5-oxo-prolinato (0,152 g, 0,82 mmol) en agua (3 ml) y metanol (0,5 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso 2M (0,682 ml, 1,36 mmol). La mezcla se agitó durante ~4 h a temperatura ambiente y luego se lavó con diclorometano. La capa acuosa se evaporó y el residuo se trató con un exceso de cloruro de hidrógeno 1M en éter (~5 ml). La mezcla se evaporó una vez más y el residuo se trituró con diclorometano. El material sólido se desechó y las fracciones de diclorometano combinadas se evaporaron para producir 1-(1-metiletil)-5-oxo-prolina (0,060 g) como un aceite amarillo que se cristalizó en reposo.

Ejemplo 3 *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-etil-5-oxo-prolinamida (**E3**)



45 Se disolvió metil 1-etil-5-oxo-prolinato (0,135 g, 0,79 mmol, preparado como se describe a continuación) en metanol (4 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso 2M (0,592 ml, 1,18 mmol). La mezcla se agitó durante ~4 horas a temperatura ambiente y luego se evaporó para proporcionar un residuo que se trató luego con un exceso de cloruro

de hidrógeno 1M en éter (~5 ml) durante 10 minutos. La mezcla se evaporó una vez más y el residuo se disolvió en diclorometano (4 ml) y dimetilformamida (2 ml) y se filtró para eliminar sólidos. La disolución resultante se transfirió a un tubo de reacción y se añadieron luego 1-hidroxibenzotriazol (0,117 g, 0,87 mmol), [(2-cloro-4-fluorofenil)metil]amina (0,138 g, 0,87 mmol) e hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,167 g, 0,87 mmol). La mezcla se lavó con argón y luego se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. La mezcla se diluyó luego con diclorometano y se lavó en secuencias con cloruro de hidrógeno acuoso 2M y carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso. La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases y luego se evaporó para proporcionar el producto bruto. El material bruto se purificó por HPLC automática dirigida a masas para proporcionar N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-etil-5-oxo-prolinamida pura (0,086 g) como un sólido blanco. LC/MS [M+H]⁺ = 299,1, tiempo de retención = 2,13 minutos.

Exceso enantiomérico = 100,0%, según lo determinado por cromatografía quiral, método B, indicativo de N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-etil-5-oxo-L-prolinamida

tiempo de retención = 8,05 minutos

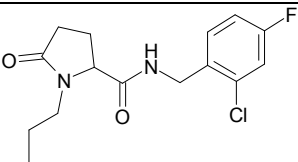
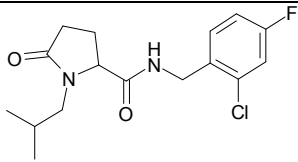
El metil 1-etil-5-oxo-prolinato utilizado en el procedimiento anterior se preparó de la siguiente manera:

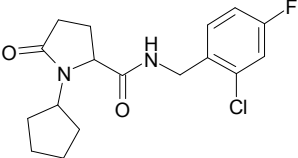
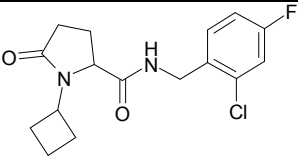
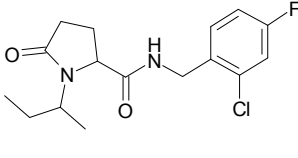
(i) Se disolvió hidrocloreto de dimetil L-glutamato (0,500 g, 2,37 mmol) en metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (8 ml), y la mezcla se trató luego con hidróxido de sodio triturado (0,099 g, 2,49 mmol) durante 10 minutos. En esta etapa se añadieron ácido acético (0,136 ml, 2,37 mmol) y acetaldehído (0,199 ml, 3,55 mmol) juntos a la mezcla como una disolución en tetrahidrofurano (1 ml). Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se trató con pelets de borohidruro de sodio (0,088 g, 2,37 mmol). La mezcla se dejó luego calentar hasta temperatura ambiente. Una vez que la mezcla había alcanzado temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso, se filtró a través de un separador de fases (agitando) y se evaporó para producir un residuo oleoso. El aceite se disolvió en tolueno y se calentó a reflujo durante 4 h. Para asegurar la reacción completa, la mezcla se calentó luego durante toda la noche a reflujo. El disolvente se evaporó luego y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna rápida sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 30-50% acetato de etilo en hexano, para proporcionar metil 1-etil-5-oxo-prolinato bruto (0,135 g) como un aceite claro que se utilizó sin más purificación.

Ejemplos 4-8

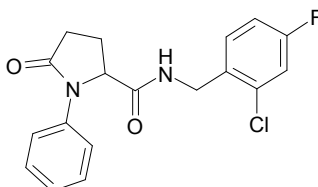
En un modo análogo a aquel descrito para el Ejemplo 3 anterior, los compuestos tabulados a continuación (Tabla 1) se prepararon sustituyendo el acetaldehído usado en el procedimiento anterior por el aldehído (o cetona) adecuado. Todos los aldehídos y cetonas utilizados para elaborar los compuestos que se muestran en la Tabla 1 son comercializados por fuentes comerciales o se pueden preparar usando las rutas previamente descritas en la bibliografía química.

Tabla 1

Ejemplo no.	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)
E4	 N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-5-oxo-1-propilprolinamida	313,1	2,30
E5	 N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-(2-metilpropil)-5-oxo-prolinamida	327,1	2,46

Ejemplo no.	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)
E6	 <i>N</i> -[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-ciclopentil-5-oxo-prolinamida	339,1	2,47
E7	 <i>N</i> -[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-ciclobutil-5-oxoprolinamida	325	2,37
E8	 <i>N</i> -[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpropil)-5-oxoprolinamida	327	2,43

Ejemplo 9 *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-5-oxo-1-fenil-prolinamida (**E9**)



5 Se disolvió 5-oxo-1-fenil-prolina (0,047 g, 0,23 mmol, preparada como se describe a continuación) en diclorometano (~2 ml) y dimetilformamida (1 ml), y a esto se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (0,034 g, 0,25 mmol), [(2-cloro-4-fluorofenil)metil]amina (0,040 g, 0,25 mmol), *N*-etil morfolina (0,032 ml, 0,25 mmol) e hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,048 g, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. La mezcla se diluyó con más diclorometano y se lavó en secuencias con cloruro de hidrógeno acuoso 2M y carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso. La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases y luego se evaporó para proporcionar el producto bruto. El material bruto se purificó por HPLC automática dirigida a masas para proporcionar *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-5-oxo-1-oxo-prolinamida pura (0,032 g) como un sólido blanco. LC/MS [M+H]⁺ = 347,1, tiempo de retención = 2,51 minutos.

La 5-oxo-1-fenil-prolina utilizada en el procedimiento anterior se preparó de la siguiente manera:

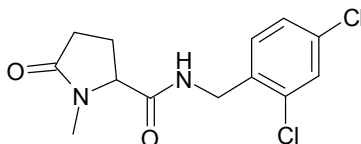
15 (i) Se disolvió metil 5-oxo-L-prolinato (0,204 ml, 1,75 mmol) en tolueno (5 ml) y se trató con tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,024 g, 0,03 mmol), bromobenceno (0,184 ml, 1,75 mmol), carbonato de cesio (0,795 g, 2,45 mmol) y Xantphos™ (0,040 g, 0,07 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120°C durante ~18 h y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó en secuencias con cloruro de hidrógeno acuoso 2M y carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso y salmuera. La filtración a través de un separador de fases, seguida de evaporación, produjo un aceite amarillo/marrón (~ 0,200 g).

20 El material bruto se purificó por HPLC automática dirigida a masas para proporcionar metil 5-oxo-1-fenilprolinato puro (0,054 g) como un aceite que se cristalizó en reposo. LC/MS [M+H]⁺ = 220, tiempo de retención = 2,03 minutos.

(ii) Se combinó metil 5-oxo-1-fenilprolinato (0,054 g, 0,25 mmol) con hidróxido sódico acuoso 2M (0,160 ml, 0,32 mmol) en metanol (1 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó luego y el residuo se absorbió en acetato de etilo y se lavó con cloruro de hidrógeno acuoso 2M. La capa acuosa se separó y

se lavó dos veces más con acetato de etilo y luego las capas combinadas de acetato de etilo se secaron usando un separador de fases y se evaporaron para proporcionar 5-oxo-1-fenil-prolina (0,047 g) como un aceite claro.

Ejemplo 10 *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-metil-5-oxo-prolinamida (**E10**)



5 Se disolvió 1-metil-5-oxo-prolina (0,057 g, 0,4 mmol, preparada como se describe a continuación) en diclorometano anhidro (6 ml), y a esto se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (0,060 g, 0,4 mmol), [(2,4-dicloro-fenil)metil]amina (0,055 ml, 0,4 mmol), diisopropilamina (0,140 ml, 0,8 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,152 g, 0,4 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente (20°C) en argón durante 3 horas y después durante una noche. La mezcla se diluyó con más diclorometano (25 ml) y se lavó en secuencias
10 con cloruro de hidrógeno acuoso 2M (20 ml), carbonato de hidrógeno sódico acuoso (20 ml), carbonato de sodio al 10% (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y luego se evaporó para proporcionar el producto bruto. El material bruto se disolvió en una mezcla de dimetilsulfóxido (0,9 ml) y acetonitrilo (0,9 ml) y luego se purificó por HPLC automática dirigida a masas para proporcionar *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-metil-5-oxo-prolinamida pura (0,085 g) como un sólido blanco. LC/MS [M+H]⁺ = 301, tiempo de retención = 2,16
15 minutos.

La 1-metil-5-oxo-5-prolina utilizada en el procedimiento anterior se preparó de la siguiente manera:

(i) Se disolvió ácido *N*-metil-L-glutámico (0,500 g, 3,1 mmol) en agua (1 ml) y se calentó en un tubo sellado a 140°C por 30 minutos en un reactor de microondas. El agua luego se evaporó y el residuo se trituró con éter para proporcionar, después del secado, 1-metil-5-oxo-prolina (0,298 g) como un sólido blanco.

20 La *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-metil-5-oxo-prolinamida también se puede preparar como se describe a continuación:

Se suspendió 1-metil-5-oxo-prolina (36,79 g, 0,257 moles, preparada como se describió anteriormente) en DCM (diclorometano) (500 ml). Se añadió EEDQ (2-Etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, 66,7 g, 0,27 moles, 1,05 eq) en una porción. Todo el material pareció disolverse para producir una mezcla opaca y la temperatura cayó de 21°C a 10 C. Esto se agitó durante 20 minutos bajo argón y luego se añadió una disolución de 2,4-diclorobencilamina (36
25 ml, 0,27 moles, 1,05 eq) en DCM (100ml) gota a gota durante un período de 40 minutos. Durante la adición, se formó un precipitado blanco en el embudo de llenado. La mezcla se burbujeó moderadamente y se usó un baño de hielo/agua para mantener la temperatura entre 15-20°C. Tras completar la adición de amina, el embudo de llenado se enjuagó con más DCM (50 ml) para enjuagar todo el precipitado en la mezcla de reacción. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante aprox 18 horas. Se añadió carbonato de hidrógeno sódico acuoso (200 ml) a la mezcla y se agitó durante 5 minutos. La capa orgánica se separó luego y se lavó con HCl 2 N (3 x 250 ml). Durante los lavados ácidos, se comenzaron a formar cristales en la capa orgánica, de modo que esto se diluyó con más DCM (200 ml). La capa orgánica se secó pasando a través de una frita hidrófoba y luego se concentró al vacío para proporcionar 65 g de sólidos rosados. Los sólidos habían formados grandes grumos de modo que el material bruto se trituró en un triturador con mortero. Éstos se trituraron luego con éter dietílico (400 ml) y los sólidos se filtraron y lavaron con más Et₂O (2 x 200 ml). El secado produjo luego 52,96 g de sólidos rosados
35 pálidos. Este material se combinó con otras 2 partidas, preparadas del mismo modo, (141,42 g total) y luego se suspendió en etanol (430 ml) y agua (715 ml) y se calentó gradualmente hasta 65°C (temperatura de disolución). La mezcla produjo una disolución prácticamente transparente (rosada oscura), excepto por una suspensión sólida muy fina. Después de calentar a 65°C durante 20 minutos, se eliminó el matraz del calor y se dejó calentar hasta
40 temperatura ambiente durante una noche. Después de ese tiempo, se precipitaron agujas blancas de la disolución. La mezcla se enfrió en un baño de hielo durante 20 minutos para asegurar que se hubiesen precipitado todos los sólidos. Los sólidos blancos se filtraron de la disolución rosada y se lavaron con porciones de 3:5 EtOH/H₂O (2 x 400ml), que se habían enfriado en un baño de hielo. Los sólidos se secaron en un horno de vacío (40°C) por un total de 5 días para proporcionar *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-metil-5-oxo-prolinamida pura (125,37 g) como cristales
45 incoloros.

LC/MS [M+H]⁺ = 301, tiempo de retención = 2,34 minutos.

¹H RMN (CDCl₃, 500MHz) δ 2,01 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,99 (dd, 1H, J = 9,1, 4,2 Hz), 4,49 (dd, 1H, J = 14,9, 5,9 Hz), 4,55 (dd, 1H, J = 14,8, 6,1 Hz), 6,56 (t ancho, 1H, J = 5,7 Hz), 7,24 (dd, 1H, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 2,1 Hz); ¹³C RMN δ 175,9, 171,3, 134,5, 134,3, 133,7, 131,5, 129,6, 127,5, 63,8, 41,2, 29,4, 29,2, 23,4.

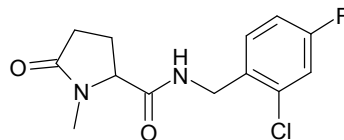
Exceso enantiomérico = 99,5%, según lo determinado por cromatografía quiral, método A, indicativo de *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxo-L-prolinamida

tiempo de retención = 9,89 minutos

$[\alpha]_D = -2,1^\circ$ ($c=1$, MeOH), Temperatura = 29,3°C, longitud de onda = 589nm

punto de fusión = 144,0-144,8°C

Ejemplo 11 *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-metil-5-oxo-prolinamida (**E11**)



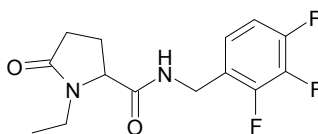
5 Se disolvió 1-metil-5-oxo-prolina (0,050 g, 0,35 mmol, preparada como se describe a continuación) en diclorometano anhidro (~7 ml), y a esto se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (0,047 g, 0,42 mmol), [(2-cloro-4-fluorofenil)metil]amina (0,056 ml, 0,42 mmol), *N*-etil morfolina (0,166 ml, 1,04 mmol) e hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,067 g, 0,42 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una
10 noche. Se añadió otra parte alícuota de [(2-cloro-4-fluorofenil)metil]amina (0,100 ml, 0,8 mmol) a la mezcla y se siguió agitando un momento más, pero la HPLC indicó que no se estaba formando más producto. La mezcla se lavó en secuencias con cloruro de hidrógeno acuoso 2M (5 ml) y carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (5 ml). La capa orgánica se recogió y evaporó para dar el producto en bruto. El material bruto se purificó por HPLC automática dirigida a masas para proporcionar *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-metil-5-oxo-prolinamida pura (0,015 g) como un sólido blanco. LC/MS $[M+H]^+$ = 285, tiempo de retención = 2,04 minutos.

La 1-metil-5-oxo-5-prolina utilizada en el procedimiento anterior se preparó de la siguiente manera:

(i) Se disolvió/mezcló éster metílico del ácido (*L*)-piroglutámico (1 g, 6,99 mmol) con tetrahidrofurano (10 ml) y se enfrió hasta 0°C usando un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (0,201 g de una suspensión al 60% en aceite, 8,38 mmol) a la mezcla. Después de dejar de burbujear, se añadió yoduro de metilo (0,522 ml, 8,38 mmol) y la
20 mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se evaporó el disolvente y se añadió agua (1 ml). La capa acuosa se extrajo luego con diclorometano. La evaporación del diclorometano produjo metil 1-metil-5-oxo-prolinato (0,308 g) bruto que se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

(ii) Se disolvió metil 1-metil-5-oxo-prolinato (0,308 g, 1,96 mmol) en metanol (~10 ml) y a esto se le añadió una disolución de hidróxido sódico (0,157 g, 3,92 mmol) en agua (~10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3
25 horas, luego se enfrió y evaporó para dejar una cantidad mínima de agua. Esto se acidificó hasta pH 1 usando cloruro de hidrógeno acuoso 2M. La capa acuosa se lavó con diclorometano y luego se separó para dar 1-metil-5-oxo-prolina (0,300 g) como un sólido blanco.

Ejemplo 12 1-etil-5-oxo-*N*-[(2,3,4-trifluorofenil)metil]-prolinamida (**E12**)



30 Se disolvió 1-etil-5-oxo-prolina (0,050 g, 0,32 mmol) en diclorometano anhidro (~7 ml) y dimetilformamida (1 ml), y a esto se le añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,052 g, 0,38 mmol), [(2,3,4-trifluorofenil)metil]amina (0,103 g, 0,64 mmol), *N*-etil morfolina (0,151 ml, 0,95 mmol) e hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,073 g, 0,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. Se añadió otra parte alícuota de [(2,3,4-trifluorofenil)metil]amina (0,051 ml, 0,32 mmol) a la mezcla y se siguió agitando un momento más hasta
35 que la HPLC indicó que no se estaba formando más producto. La mezcla se diluyó con cloruro de hidrógeno acuoso 2M (5 ml) y luego se filtró a través de un separador de fases. La capa orgánica se lavó luego con carbonato de hidrógeno saturado acuoso y otra vez se filtró a través de un separador de fases. La capa orgánica se evaporó luego para dar el producto en bruto. El material bruto se purificó por HPLC automática dirigida a masas para proporcionar 1-etil-5-oxo-*N*-[(2,3,4-trifluorofenil)metil]-prolinamida pura (0,032 g).

40 LC/MS $[M+H]^+$ = 301, tiempo de retención = 2,03 minutos.

La 1-etil-5-oxo-prolina utilizada en el procedimiento anterior se preparó de la siguiente manera (Método A):

(i) Se disolvió hidrocloreto de dimetil *L*-glutamato (5,0 g, 23,7 mmol) en metanol (100 ml) y la mezcla se trató luego con hidróxido sódico molido (1,0 g, 24,9 mmol) bajo argón a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se
45 añadió acetaldehído (1,99 ml, 35,5 mmol) y se siguió agitando durante 10 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se trató con gránulos de borohidruro de sodio (0,701 g, 18,95 mmol). Se siguió agitando durante 1 h a 0°C y luego se evaporó el metanol y el residuo se absorbió en acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera y el

lavado con salmuera se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones de acetato de etilo combinadas se filtraron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron para producir un aceite claro (3,2 g). El aceite se disolvió en tolueno (30 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. El tolueno luego se evaporó para proporcionar un residuo anaranjado liviano que se purificó por cromatografía en columna rápida sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 20-60% acetato de etilo en hexano, para proporcionar metil 1-etil-5-oxo-prolinato parcialmente bruto (1,9 g) como un aceite claro. Esto se utilizó en la siguiente etapa sin mayor purificación.

(ii) Se disolvió metil 1-etil-5-oxo-prolinato (1,91 g, 11,17 mmol) en metanol (25 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso 2M (7,3 ml, 14,52 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y luego se lavó con diclorometano. La capa acuosa se evaporó y el residuo se trató con un exceso de cloruro de hidrógeno 1M en éter (~5 ml). La mezcla se evaporó una vez más y el residuo se trituró con diclorometano. El material sólido se desechó y las fracciones de diclorometano combinadas se evaporaron para dar un aceite claro que se cristalizó en reposo. La trituración con hexano y éter, y el secado produjeron 1-etil-5-oxo-prolina pura (0,271 g) como un sólido blanco.

Alternativamente, se puede preparar 1-etil-5-oxo-prolina de la siguiente manera (Método B):

(i) Se añadió 1,1-dimetiletil 5-oxo-L-prolinato (2,7 g, 12 mmol, preparado como se describe en *Synth. Comm.*, 2005, 35(8), 1129) a una suspensión de hidruro de sodio (0,428 g (suspensión al 60% en aceite), 10,7 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió luego yoduro de etilo (1,67 g, 10,7 mmol) y la mezcla se calentó a 40°C durante 2 horas. Se añadió otra cantidad de hidruro de sodio (0,24 g) y se siguió agitando durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió una cantidad adicional de yoduro de etilo (0,86 ml) a la mezcla en esta etapa, y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante un fin de semana. Se añadió agua (~10 ml) a la mezcla y se agitó durante 15 minutos. El tetrahidrofurano se evaporó y la capa acuosa restante se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y una mezcla 3:1 de cloroformo e isopropanol (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron para proporcionar un aceite amarillo. Se añadió tolueno a la mezcla y luego se evaporó para proporcionar un aceite amarillo una vez más. Este material se purificó por cromatografía automática en columna rápida sobre sílice (Biotage SP4), eluyendo con un gradiente de 15-100% de acetato de etilo en hexano, para dar 1,1-dimetiletil 1-etil-5-oxo-prolinato puro.

(ii) Se disolvió 1,1-dimetiletil 1-etil-5-oxo-prolinato (0,965 g) en diclorometano (~5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se evaporó. El material resultante era en su mayor parte material de partida, de modo que se añadió una cantidad adicional de ácido trifluoroacético (1 ml) y diclorometano (~5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. La mezcla se evaporó y luego se añadió tolueno al residuo, y éste a su vez también se evaporó. Después de repetir este procedimiento una vez más, se obtuvo 1-etil-5-oxo-prolina bruta como un aceite amarillo oscuro que se utilizó sin purificación adicional.

Alternativamente, se puede preparar 1-etil-5-oxo-prolina de la siguiente manera (Método C):

(i) Se disolvió hidrocloreto de 1-(1,1-dimetiletil) 5-metil-L-glutamato (5,0 g, 19,71 mmol) en una mezcla de metanol (30 ml) y tetrahidrofurano (60 ml), y la mezcla se trató luego con hidróxido de sodio triturado en polvo (0,828 g, 20,69 mmol) en argón a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, se añadieron acetaldehído (1,11 ml, 19,71 mmol) y ácido acético (1,13 ml, 19,71 mmol) y se continuó la agitación durante 10-15 minutos. La mezcla se enfrió nuevamente hasta 0°C en un baño de hielo y se trató con pelets de borohidruro de sodio (0,746 g, 19,71 mmol). Se siguió agitando durante ~1 h a 0°C en argón. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente para producir una suspensión espesa. Se filtraron sólidos blancos finos y luego se evaporó el metanol y el residuo se absorbió en diclorometano (~50 ml) y se lavó con carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (25 ml). La capa orgánica se separó usando un separador de fases y luego la capa acuosa se retroextrajo con más diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron para dar un aceite incoloro (~4 g). El aceite (3 g, aproximadamente 14,8 mmol) se disolvió en tolueno (30 ml) y se calentó a reflujo por ~16 horas durante una noche para dar una disolución anaranjada. El tolueno luego se evaporó hasta producir un aceite anaranjado (2,6 g). Esto se combinó con otra partida de aceite (0,850 g) que se obtuvo del mismo modo y luego se purificó por cromatografía automática en columna rápida sobre sílice (Biotage SP4), eluyendo con un gradiente de 20-80% acetato de etilo en hexano, para proporcionar 1,1-dimetiletil 1-etil-5-oxoprolinato puro (2,14 g).

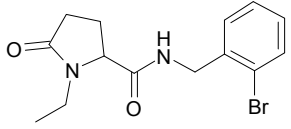
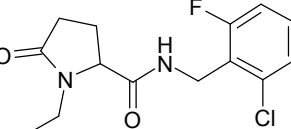
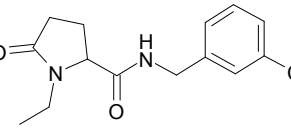
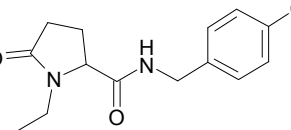
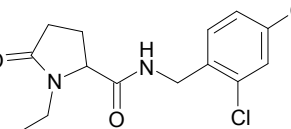
(ii) Se disolvió 1,1-dimetiletil 1-etil-5-oxoprolinato (0,933 g) en diclorometano (~5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se evaporó. El residuo se absorbió en tolueno y se evaporó una vez más. Esto proporcionó 1-etil-5-oxo-prolina parcialmente pura (>95%) como un aceite anaranjado/amarillo (0,914 g) que se utilizó sin más purificación.

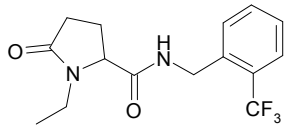
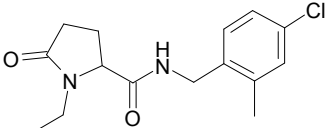
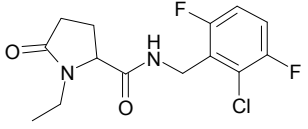
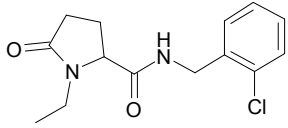
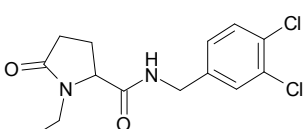
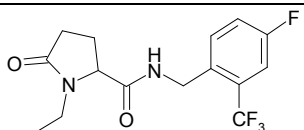
Ejemplos 13-36

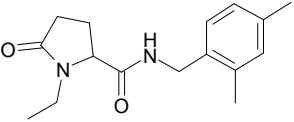
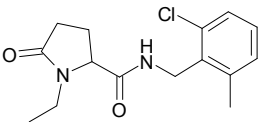
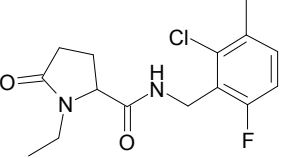
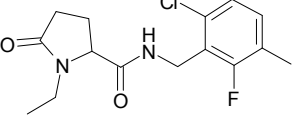
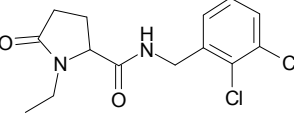
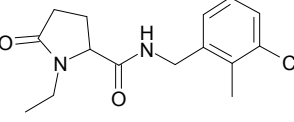
En un modo análogo a aquel descrito para el Ejemplo 12 anterior, los compuestos tabulados a continuación (Tabla 2) se prepararon sustituyendo la [(2,3,4-trifluorofenil)metil]amina usada en el procedimiento anterior por la amina apropiada (o su sal). Todas las aminas utilizadas para elaborar los compuestos que se muestran en la Tabla 2 son comercializados por fuentes comerciales o se pueden preparar usando las rutas previamente descritas en la bibliografía química o métodos análogos a éstas. La 1-etil-5-oxo-prolina empleada en la reacción se preparó, en

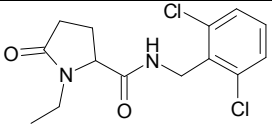
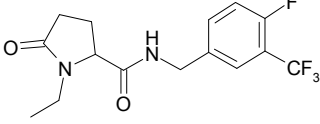
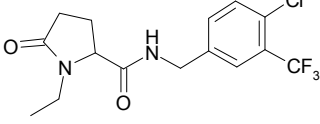
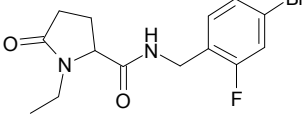
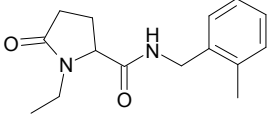
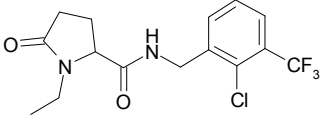
cada caso, por el método indicado. Cuando se determina (por HPLC quiral), el exceso enantiómero (e.e.) del isómero que se muestra también se menciona con su nombre estereoespecífico, el método de separación quiral utilizado entre paréntesis y el tiempo de retención (r.t.) correspondiente en ese método.

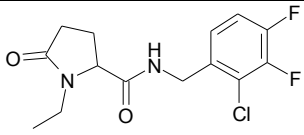
Tabla 2

Ejemplo no.	Nombre químico	$[M+H]^+$	Tiempo de retención (min)	Método utilizado para preparar 1-etil-5-oxo-prolina	e.e.
E13	 <i>N</i> -[(2-bromofenil)metil]-1-etil-5-oxo-prolinamida	327	2,04	A	
E14	 <i>N</i> -[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-1-etil-5-oxo-prolinamida	299	2,03	A	
E15	 <i>N</i> -[(3-clorofenil)metil]-1-etil-5-oxo-prolinamida	281	2,13	A	
E16	 <i>N</i> -[(4-clorofenil)metil]-1-etil-5-oxo-prolinamida	281	2,07	A	
E17	 <i>N</i> -[(2,4-diclorofenil)metil]-1-etil-5-oxo-prolinamida	315	2,39	A	96,9 % (c) <i>N</i> -[(2,4-diclorofenil)metil]-1-etil-5-oxo-L-prolinamida r.t.=8,78min

Ejemplo no.	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)	Método utilizado para preparar 1-etil-5-oxo-prolina	e.e.
E18	 <p>1-etil-5-oxo-<i>N</i>-([2-(trifluorometil)fenil]metil)-prolinamida</p>	315	2,29	B	
E19	 <p><i>N</i>-[(4-cloro-2-metilfenil]metil)-1-etil-5-oxo-prolinamida</p>	295	2,37	B	
E20	 <p><i>N</i>-[(2-cloro-3,6-difluorofenil]metil)-1-etil-5-oxo-prolinamida</p>	317	2,15	B	
E21	 <p><i>N</i>-[(2-clorofenil]metil)-1-etil-5-oxo-prolinamida</p>	281	2,10	B	
E22	 <p><i>N</i>-[(3,4-diclorofenil]metil)-1-etil-5-oxo-prolinamida</p>	315	2,36	B	82,8 % (c) <i>N</i> -[(3,4-diclorofenil]metil)-1-etil-5-oxo- <i>L</i> -prolinamida r.t.=5,37 min
E23	 <p>1-etil-<i>N</i>-([4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil)-5-oxo-prolinamida</p>	333	2,33	B	

Ejemplo no.	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)	Método utilizado para preparar 1-etil-5-oxo-prolina	e.e.
E24	 <i>N</i> -[(2,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-5-oxo-prolinamida	275	2,24	B	
E25	 <i>N</i> -[(2-cloro-6-metilfenil)metil]-1-etil-5-oxo-prolinamida	295	2,28	B	79,0 % (c) <i>N</i> -[(2-cloro-6-metilfenil)metil]-1-etil-5-oxo-L-prolinamida r.t.=6,91 min
E26	 <i>N</i> -[(2-cloro-6-fluoro-3-metilfenil)metil]-1-etil-5-oxo-prolinamida	313	2,31	B	
E27	 <i>N</i> -[(6-cloro-2-fluoro-3-metilfenil)metil]-1-etil-5-oxo-prolinamida	313	2,20	B	
E28	 <i>N</i> -[(2,3-diclorofenil)metil]-1-etil-5-oxo-prolinamida	315	2,29	C	
E29	 <i>N</i> -[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-1-etil-5-oxo-prolinamida	295	2,30	C	

Ejemplo no.	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)	Método utilizado para preparar 1-etil-5-oxo-prolina	e.e.
E30	 <i>N</i> -[(2,6-diclorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	315	2,19	C	
E31	 1-etil- <i>N</i> -[(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metil]-5-oxoprolinamida	333	2,35	C	
E32	 <i>N</i> -[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	349	2,49	C	99,1 (A) <i>N</i> -[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metil]-1-etil-5-oxo- <i>L</i> -prolinamida r.t.=5,44 min
E33	 <i>N</i> -[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	345	2,24	C	
E34	 1-etil- <i>N</i> -[(2-metilfenil)metil]-5-oxoprolinamida	261	2,00	C	
E35	 <i>N</i> -[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	349	2,45	C	100,0 (A) <i>N</i> -[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metil]-1-etil-5-oxo- <i>L</i> -prolinamida r.t.=5,51 min

Ejemplo no.	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)	Método utilizado para preparar 1-etil-5-oxo-prolina	e.e.
E36	 <i>N</i> -[(2-cloro-3,4-difluorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	317	2,22	C	

El hidrocloreto de [(2-cloro-3,4-difluorofenil)metil]amina requerido para la síntesis de *N*-[(2-cloro-3,4-difluorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida (Ejemplo 36) se preparó de la siguiente manera:

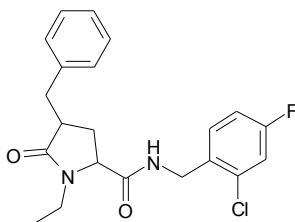
5 (i) Se enfrió una disolución de *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (39,6 ml, 264 mmol) en tetrahidrofurano (170 ml) en argón hasta -70°C antes de la adición de *sec*-butil litio (205 ml, 288 mmol). A la mezcla se le añadió luego ácido 3,4-difluorobenzoico (19 g, 120 mmol) como una disolución en tetrahidrofurano (80 ml) en un período de 40 minutos, asegurando que la temperatura de la mezcla no se elevara por encima de -60°C. La mezcla se agitó luego a una temperatura de -68°C hasta -70°C durante 1 h antes de añadir una disolución de hexacloroetano (100 g, 422 mmol) en tetrahidrofurano (170 ml) durante un período de 35 minutos mientras se mantuvo la temperatura de la mezcla por debajo de -60°C. La mezcla se agitó a una temperatura de -65°C hasta -70°C durante 2 horas. La mezcla se dejó calentar hasta -10°C y luego se añadió agua (500 ml) para enfriar rápidamente la reacción. La mezcla se diluyó con éter dietílico (250 ml) y se separaron las dos capas resultantes. La capa acuosa se acidificó hasta pH1 usando cloruro de hidrógeno concentrado acuoso y luego se extrajo con alícuotas de 2 x 500 ml de éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se pasaron por una frita hidrófoba y se redujeron al vacío para dar un sólido amarillo. Esto se recrystalizó a partir de acetato de etilo para producir dos cosechas (8,35 g y 4,47 g) de ácido 2-cloro-3,4-difluorobenzoico puro.

10 (ii) Se trató ácido 2-cloro-3,4-difluorobenzoico (2 g, 10,4 mmol) con cloruro de tionilo (3,04 ml) y la mezcla se calentó hasta 80°C durante 90 minutos. La mezcla luego se enfrió y se redujo al vacío. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano anhidro (10 ml) y la mezcla después se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió amoníaco 0,88 (acuoso, 25 ml) gota a gota a la mezcla que posteriormente se dejó calentar hasta 22°C en un período de 2 horas. Este procedimiento se repitió usando 10,8 g de ácido 2-cloro-3,4-difluorobenzoico, 8,2 ml de cloruro de tionilo y 45 ml de amoníaco 0,88, y luego ambas mezclas se combinaron y repartieron entre acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se separó y extrajo con alícuotas de 2 x 150 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron luego con carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (100 ml), se secaron usando una frita hidrófoba y se redujeron al vacío para dar 2-cloro-3,4-difluorobenzamida (11,86 g) como un sólido blanco.

LC/MS [M+H]⁺ = 192/194, tiempo de retención = 1,69 minutos.

15 (iii) Se disolvió 2-cloro-3,4-difluorobenzamida (11,85 g, 62 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) y se trató con borano tetrahidrofurano 1M (247 ml, 247 mmol). La mezcla se calentó hasta 70°C y se agitó durante 18 horas. La mezcla se enfrió luego en un baño de hielo-agua y se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno concentrado acuoso (150 ml). El calentamiento, con agitación, a 70°C, se retomó luego por otras 2 horas. La mezcla se dejó enfriar y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y cloruro de hidrógeno acuoso 2N (200 ml). La capa acuosa se separó y el pH se ajustó hasta 8-9 por adición gota a gota de hidróxido de sodio acuoso 5N. La suspensión turbia resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se pasaron luego a través de una frita hidrófoba y se redujeron en volumen hasta ~200 ml. La mezcla se acidificó luego por la adición de cloruro de hidrógeno etéreo 1M (100 ml) produciendo la formación de un precipitado. El disolvente se evaporó al vacío para dar un sólido blanco. El sólido se recrystalizó a partir de alcohol metilado (60 ml) para producir tres cosechas de hidrocloreto de [(2-cloro-3,4-difluorofenil)metil]amina puro (masa combinada = 4,46 g) como un sólido blanco.

Ejemplo 37 *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-etil-5-oxo-4-(fenilmetil)-prolinamida (E37)



Se suspendió 1-etil-5-oxo-4-(fenilmetil)-prolina bruta (0,052 g, 0,09 mmol, preparada como se describe a continuación) en una mezcla de diclorometano (0,5 ml) y dimetilformamida (0,5 ml) y a esto se le añadió N-etil morfolina (0,034 ml, 0,27 mmol) causando la disolución de la mayor parte del material. Se añadieron luego 1-hidroxibenzotriazol (0,016 g, 0,12 mmol) e hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,022 g, 0,12 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos antes de añadir [(2-cloro-4-fluorofenil)metil]amina (0,019 g, 0,12 mmol). La mezcla se dejó luego reposar a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió carbonato de hidrógeno sódico acuoso (~2 ml) a la mezcla y se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se aisló filtrando a través de un separador de fases y luego se lavó con cloruro de hidrógeno acuoso 2M. La capa orgánica se separó nuevamente y se evaporó para producir un aceite amarillo que se purificó por HPLC automática dirigida a masas para proporcionar N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-etil-5-oxo-4-(fenilmetil)-prolinamida pura (0,004 g) como un aceite incoloro. LC/MS $[M+H]^+$ = 389, tiempo de retención = 2,90 minutos.

La 1-etil-5-oxo-4-(fenilmetil)-prolina utilizada en el procedimiento anterior se preparó de la siguiente manera (Método A):

(i) Se disolvió metil (S)-(+)-2-pirrolidinona-5-carboxilato (0,85 g, 5,94 mmol) en diclorometano (5 ml) y se trató con trietilamina (0,869 ml, 6,24 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,010 g). A esto se le añadió di-tercbutilo dicarbonato (1,36 g, 6,24 mmol) y la disolución anaranjada resultante se dejó agitar durante una noche. La mezcla se tornó azul/gris y la evaporación del disolvente produjo un aceite grisáceo (1,4 g). Éste se purificó por cromatografía automática en columna sobre sílice (Biotage SP4), eluyendo con un gradiente 0-60% de acetato de etilo en hexano, para producir 1-(1,1-dimetiletil) 2-metil-5-oxo-1,2-pirrolidinadicarboxilato (1,37 g) como aceite incoloro que se cristalizó en reposo.

(ii) Se disolvió 1-(1,1-dimetiletil) 2-metil-5-oxo-1,2-pirrolidinadicarboxilato (0,324 g, 1,33 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), y la mezcla se enfrió hasta -78°C , usando un baño de acetona/ CO_2 sólido, bajo una atmósfera de argón. Se añadió una disolución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (1,4 ml, 1,40 mmol) gota a gota y se agitó en argón durante 1 hora. A esto se le añadió luego bromuro de bencilo (0,174 ml, 1,46 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante otras 2,5 horas. La mezcla se dejó luego calentar hasta temperatura ambiente y se enfrió rápidamente por la adición de cloruro de amonio saturado acuoso (~5 ml), y luego se dejó reposar durante toda la noche a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se diluyó con más agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se filtraron y concentraron para proporcionar un aceite amarillo (0,700 g). Éste se purificó por cromatografía automática en columna sobre sílice (Biotage SP4), eluyendo con un gradiente 0-35% de acetato de etilo en hexano, para producir 1-(1,1-dimetiletil) 2-metil-5-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-pirrolidinadicarboxilato como un sólido blanco (0,418 g) después de la evaporación del disolvente.

(iii) Se disolvió 1-(1,1-dimetiletil) 2-metil-5-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-pirrolidinadicarboxilato (0,415 g, 1,24 mmol) en cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó para producir un aceite incoloro que se cristalizó en reposo para proporcionar metil-5-oxo-4-(fenilmetil)-prolinato como un sólido cremoso/blanco. (0,205 g). Éste se utilizó en la siguiente etapa sin mayor purificación.

(iv) Se disolvió metil-5-oxo-4-(fenilmetil)-prolinato (0,205 g, 0,88 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) y se trató con yoduro de etilo (0,077 ml, 0,97 mmol). La mezcla se enfrió nuevamente hasta 0°C y se trató con hidruro de sodio (0,037 g), de una suspensión al 60% en aceite, (0,92 mmol). Después de agitar a 0°C durante 10-15 minutos, la disolución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 3,5 horas. La mezcla se trató luego con disolución de cloruro de amonio saturado acuoso (~2 ml) y posteriormente se diluyó con diclorometano (5 ml). La capa orgánica se separó por filtración a través de una frita hidrófoba (lavando la capa acuosa con otras alícuotas de diclorometano (2 x 5 ml)). La evaporación de las fases orgánicas combinadas produjo un aceite marrón (~0,100 g). Éste se purificó por cromatografía automática en columna rápida sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0-100% acetato de etilo en hexano, para proporcionar metil 1-etil-5-oxo-4-(fenilmetil)-prolinato parcialmente purificado (~90% puro) (0,024 g) como un aceite amarillo que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

(v) Se disolvió metil 1-etil-5-oxo-4-(fenilmetil)-prolinato (0,024 g, 0,09 mmol) en metanol (0,5 ml) y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Se añadió hidróxido sódico acuoso 2M (0,137 ml, 0,27 mmol) a la mezcla y se siguió agitando a 0°C durante 3 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se acidificó por tratamiento con cloruro de hidrógeno acuoso 2M (~0,2 ml) para proporcionar una disolución turbia. La evaporación produjo 1-etil-5-oxo-4-(fenilmetil)-prolina bruta (0,052 g) como una mezcla de sólidos blancos y residuos oleosos amarillos. Este material se usó sin mayor purificación.

Alternativamente, podría también prepararse 1-etil-5-oxo-4-(fenilmetil)-prolina de la siguiente manera (Método B):

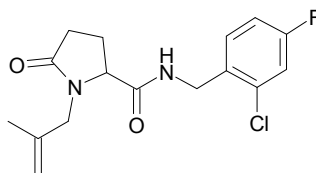
(i) Se disolvió (S)-(+)-L-5-tritiloximetil-2-pirrolidinona (1,88 g, 20 mmol) en dimetilformamida (9 ml) a 0°C y se trató con hidruro de sodio (suspensión en aceite al 60%, 0,220 g, 5,5 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se trató con yoduro de etilo (0,444 mL, 5,5 mmol). La mezcla se dejó calentar nuevamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se dividió luego entre acetato de etilo y cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron en secuencias con agua, disolución acuosa de cloruro de sodio al 50% (x2) y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio, y luego se secaron sobre sulfato de sodio. La concentración proporcionó un sólido beis que se purificó por cromatografía automática en columna rápida sobre sílice (Biotage SP4), eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en hexano, para producir 1-etil-5-[[trifenilmetil]oxi]metil]-2-pirrolidinona pura (1,78 g).

(ii) Se añadió una disolución 2M de diisopropilamina de litio en tetrahidrofurano (1,050 ml, 2,1 mmol), a -78°C, a una disolución de 1-etil-5-[[trifenilmetil]oxi]metil]-2-pirrolidinona (0,771 g, 2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78°C. Se añadió luego bromuro de bencilo (0,262 ml, 2,2 mmol) y después de agitar durante una hora más a -78°C, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se enfrió rápidamente con cloruro de amonio saturado acuoso y luego se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron luego con agua y después con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio (x2), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron hasta un aceite bruto (1,27 g). El sólido bruto se purificó por cromatografía automática en columna rápida sobre gel de sílice (Biotage SP4), eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en hexano, para proporcionar el producto deseado (es decir, 1-etil-3-(fenilmetil)-5-[[trifenilmetil]oxi]metil]-2-pirrolidinona (0,561 g)) que se utilizó en la etapa siguiente, como también material de partida sin reaccionar y el producto de desalquilación, 1-etil-3,3-bis(fenilmetil)-5-[[trifenilmetil]oxi]metil]-2-pirrolidinona (0,053 g).

(iii) Se agitó 1-etil-3-(fenilmetil)-5-[[trifenilmetil]oxi]metil]-2-pirrolidinona (0,561 g, 1,1 mmol) durante 24 horas a temperatura ambiente en una mezcla de acetonitrilo (21 ml) y ácido fórmico (3 ml). La reacción no se completó en esta etapa, de modo que el disolvente se evaporó y se reemplazó con ácido fórmico (10 ml) y se siguió agitando durante 3 horas. La reacción aún no se completó, de modo que la mezcla se concentró a vacío (mezclando azeotrópicamente con metanol para eliminar todo el ácido fórmico) y luego se disolvió en metanol (20 ml). Luego se añadió Amberlyst 15® a la mezcla y se siguió agitando a temperatura ambiente durante una noche. La resina se separó por filtración, se lavó con más metanol, y el filtrado se concentró hasta una goma (0,625 g). La goma se purificó por cromatografía automática en columna rápida sobre sílice (Biotage SP4), eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en hexano, para producir 1-etil-5-(hidroximetil)-3-(fenilmetil)-2-pirrolidinona (0,170 g) que se utilizó en la etapa siguiente.

(iv) Se disolvió 1-etil-5-(hidroximetil)-3-(fenilmetil)-2-pirrolidinona (0,748 g, 3,21 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se añadieron una disolución tampón acuosa monobásica de fosfato sódico 1M (3,69 ml, 3,69 mmol), algunos cristales de TEMPO (radical libre 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilo) y clorito de sodio (0,580 g, 6,41 mmol), y la mezcla se calentó hasta 40°C. Se añadió luego a la mezcla aproximadamente 1 gota de blanqueador (disolución de hipoclorito sódico, cloro disponible >12%) y se siguió agitando a 40°C por 3 horas. La mezcla se vertió después en hielo-agua que contenía sulfito de sodio al 1% p/p, y la mezcla resultante se ajustó hasta pH2 usando cloruro de hidrógeno acuoso 5N y luego se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio saturado acuoso y luego se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar 1-etil-5-oxo-4-(fenilmetil)prolina (0,807 g) como un sólido que se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 38 N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-(2-metil-2-propen-1-il)-5-oxoprolinamida (E38)



Se disolvió 1-(2-metil-2-propen-1-il)-5-oxoprolina bruta (~0,075 g, ~0,41 mmol, preparada como se describe a continuación) en diclorometano (5 ml) y a esto se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (0,061 g, 0,45 mmol), [(2-cloro-4-fluorofenil)metil]amina (0,068 g, 0,43 mmol) e hidroccloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,087 g, 0,45 mmol). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluyó con más diclorometano y se lavó en secuencias con cloruro de hidrógeno acuoso 2M y carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso. La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases y se evaporó para dar un residuo marrón que se purificó por HPLC automática dirigida a masas para producir N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-(2-metil-2-propen-1-il)-5-oxoprolinamida pura (0,018 g) como un sólido blanco. LC/MS [M+H]⁺ = 325,1, tiempo de retención = 2,40 minutos.

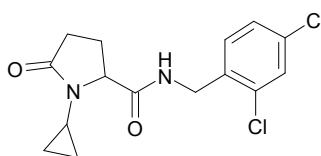
La 1-(2-metil-2-propen-1-il)-5-oxoprolina utilizada en el procedimiento anterior se preparó de la siguiente manera:

(i) Se enfrió metanol (55 ml) hasta -10°C (usando un baño de CO_2 sólido/tetracloruro de carbono) con agitación y luego se añadió cloruro de tionilo gota a gota durante 45 minutos. Se añadió luego ácido (D)-glutámico (10 g, 67,96 mmol) en tres porciones durante ~ 5 minutos y luego la reacción se agitó durante 3 horas mientras se calentaba a 21°C . Los disolventes se evaporaron al vacío para dar un aceite claro (15 g) que se disolvió en una mezcla de agua (150 ml) y dioxano (150 ml). A esto se le añadió lentamente carbonato de sodio (46 g, 340 mmol) con agitación. Se añadió luego cloroformato de bencilo (9,64 ml, 68 mmol) y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla se trató cuidadosamente con cloruro de hidrógeno acuoso 2N (250 ml), y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y luego se secaron y evaporaron para proporcionar un aceite claro (18,7 g). Éste se disolvió en diclorometano (400 ml) y se trató con ácido sulfúrico concentrado (1 ml). Se condensó luego un gran exceso de isobutileno en la mezcla y luego se agitó durante una noche a 21°C . Se añadió luego cuidadosamente carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (~ 400 ml) a la mezcla, y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y evaporó al vacío para dar un aceite claro (21,9 g). Éste se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 3:1 de ciclohexano y acetato de etilo, para proporcionar 1-(1,1-dimetiletil) 5-metil *N*-{[(fenilmetil)oxi]carbonil}glutamato puro (4,87 g).

(ii) A una disolución de hexametildisilazida de potasio (10 ml de una disolución 0,6M en tolueno, 6 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a -70°C , se añadió gota a gota una disolución de 1-(1,1-dimetiletil) 5-metil *N*-{[(fenilmetil)oxi]carbonil}glutamato (1,05 g, 3 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) durante ~ 5 minutos. La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora y luego se trató con yoduro de metalilo (2,18 g, 12 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Se siguió agitando a -78°C durante 2 horas y luego se calentó hasta 21°C . Después de agitar por otra hora más, la mezcla se vertió en cloruro de hidrógeno acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron al vacío para dar un sólido amarillo (1,03 g). Éste se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con una mezcla 4:1 de ciclohexano y acetato de etilo, para proporcionar 1-dimetiletil 1-(2-metil-2-propen-1-il)-5-oxoprolinato puro como un aceite claro (0,322 g).

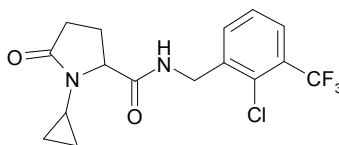
(iii) Se disolvió 1,1-dimetiletil 1-(2-metil-2-propen-1-il)-5-oxoprolinato (0,099 g, 0,41 mmol) en una mezcla de diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml), y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó (mezclando azeotrópicamente con tolueno para remover trazos de ácido trifluoroacético) a fin de dar 1-(2-metil-2-propen-1-il)-5-oxoprolina bruta como un aceite marrón que se usó sin más purificación.

30 **Ejemplo 39** 1-Ciclopropil-*N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-5-oxoprolinamida (**E39**)



A una disolución de (2,4-diclorofenil)metil isocianuro (0,047 g, 0,25 mmol) y ácido 4-oxobutanoico (15% en agua, 0,26 ml, 0,4 mmol) en metanol (1,75 ml) se le añadió ciclopropilamina (0,042 ml, 0,6 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 100°C durante 30 minutos. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC automática dirigida a masas para dar 1-ciclopropil-*N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-5-oxoprolinamida (0,072 g) como un sólido blanco. LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 326/328, tiempo de retención = 2,29 minutos.

35 **Ejemplo 40** *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-ciclopropil-5-oxoprolinamida (**E40**)



A una disolución de [2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil isocianuro (0,088 g, 0,4 mmol) y semialdehído succínico (15% en agua, 0,26 ml, 0,4 mmol) en metanol (1,75 ml) se le añadió ciclopropilamina (0,042 ml, 0,6 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 100°C durante 30 minutos. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC automática dirigida a masas para dar *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-ciclopropil-5-oxoprolinamida (0,076 g) como un sólido blanco. LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 361/363, tiempo de retención = 2,39 minutos.

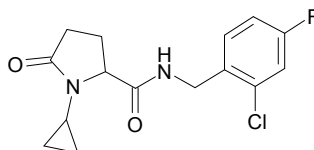
El [2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil isocianuro utilizado en el procedimiento anterior se preparó de la siguiente manera:

(i) Se añadió gota a gota una disolución de {[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil}amina (1,05 g, 5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) a una disolución de *N*-formil benzotriazol (0,772 g, 5,25 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). La reacción se agitó a 22°C durante 18 horas, luego se redujo al vacío y el residuo se dividió entre

diclorometano (75 ml) e hidróxido de sodio acuoso 2N (40 ml). La capa orgánica se separó y extrajo con hidróxido de sodio acuoso 2 N (40 ml). La capa orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se redujo al vacío para dar un sólido blanco. El producto bruto se purificó por cromatografía automática en columna rápida sobre sílice (Biotage SP4), eluyendo con un gradiente disolvente de 0-10% acetato de etilo en diclorometano, para dar {[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil}formamida como un sólido blanco.

(ii) Se enfrió una disolución de {[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil}formamida (0,67 g, 2,82 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) en argón en un baño de hielo-agua antes de la adición de diisopropilamina (1,78 ml, 12,7 mmol) seguida de oxocloruro de fósforo (0,393 ml, 4,23 mmol). La reacción se agitó entre 2-5°C por 2 horas. La mezcla se redujo luego al vacío y el residuo se trató con carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (20 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml). La capa orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se redujo al vacío para dar un sólido amarillo. El secado posterior al vacío proporcionó [2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil isocianuro como una goma anaranjada (0,66 g) que se usó sin más purificación.

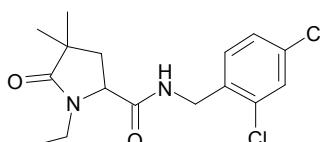
Ejemplo 41 *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-ciclopropil-5-oxoprolinamida (**E41**)



A una disolución de [2-cloro-4-fluoro-fenil]metil isocianuro (0,068 g, 0,4 mmol) y semialdehído succínico (15% en agua, 0,26 ml, 0,4 mmol) en metanol (1,75 ml) se le añadió ciclopropilamina (0,042 ml, 0,6 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 100°C durante 30 minutos. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC automática dirigida a masas para proporcionar una goma incolora que se trituró con éter dietílico para dar *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-ciclopropil-5-oxoprolinamida como un sólido crema pálido (0,058 g). LC/MS [M+H]⁺ = 310, tiempo de retención = 2,16 minutos.

El [2-cloro-4-fluoro-fenil]metil isocianuro utilizado como el material de partida se preparó en un modo análogo a aquel descrito para la preparación de [2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil isocianuro en el ejemplo 40 pero usando 2-cloro-4-fluorofenil]metil]amina en lugar de 2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]amina.

Ejemplo 42 *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-etil-4,4-dimetil-5-oxoprolinamida (**E42**)

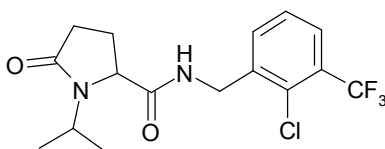


Se disolvieron (2,4-diclorofenil)metil isocianuro (0,075 g, 0,4 mmol) y ácido 2,2-dimetil-4-oxobutanoico (0,115 g, 0,6 mmol) en metanol (2 ml). Se añadió disolución de etilamina (2M en agua, 0,3 ml, 0,6 mmol) y la mezcla se calentó en un recipiente sellado a 100°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se dejó reposar un fin de semana y luego se eliminó el disolvente al vacío, y el aceite anaranjado resultante se purificó por HPLC automática dirigida a masas para producir una goma oleosa clara que se trituró con éter dietílico para proporcionar *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-etil-4,4-dimetil-5-oxoprolinamida como un sólido blanco (0,024 g). LC/MS [M+H]⁺ = 343, tiempo de retención = 2,57 minutos.

El ácido 2,2-dimetil-4-oxobutanoico utilizado como el material de partida en el procedimiento anterior se preparó de la siguiente manera:

(i) Se disolvió ácido 2,2-dimetil-4-pentenoico en diclorometano (25 ml) y se enfrió hasta -78°C en un baño de CO₂/acetona, y se burbujeó oxígeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se encendió el generador de ozono y se burbujeó ozono a través de la mezcla durante 15 minutos. Se detuvo luego el flujo de ozono y la mezcla se lavó con oxígeno durante 5 minutos y luego con argón durante 2 minutos. La TLC indicó que la reacción no había avanzado significativamente, de modo que se burbujeó argón a través de la mezcla por otros 15 minutos, después de lo cual persistió un color azul pálido y se formó una suspensión. Se apagó el flujo de ozono y la mezcla se lavó con oxígeno durante 5 minutos y luego con argón durante 10 minutos (hasta que la salida de gases produjo una respuesta negativa al papel de almidón/yodo humedecido). Se añadió luego sulfuro de dimetilo (1,72 ml, 23,41 mmol) a la mezcla, y ésta se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se concentró para dar un aceite incoloro (1,5 g). Se purificó 1,4 g de este material por cromatografía en columna rápida sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0-50% acetato de etilo en diclorometano, para producir ácido 2,2-dimetil-4-oxobutanoico como un aceite incoloro (0,649 g).

Ejemplo 43 *N*-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-(1-metiletil)-5-oxoprolinamida (**E43**)



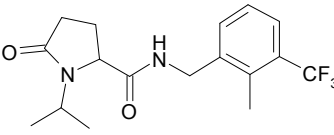
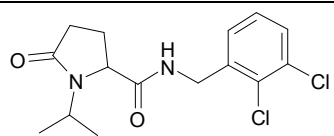
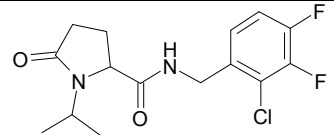
5 Se disolvió 1-(1-metiletil)-5-oxoprolina (0,100 g, 0,58 mmol) en diclorometano (20 ml) y a esto se le añadió hidrocioruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,111 g, 0,58 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,078 g, 0,58 mmol) y N-etil morfolina (0,223 ml, 1,75 mmol). Finalmente, se añadió [[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]amina a la mezcla y se siguió agitando durante ~48 horas. La mezcla se trató luego con carbonato de hidrógeno saturado acuoso (20 ml) y se agitó vigorosamente. La capa acuosa se eliminó usando un separador de fases y luego se eliminó el disolvente de la capa orgánica usando una unidad de descarga de argón. El residuo resultante se trató con una mezcla de agua y acetato de etilo (25 ml, 1:1) y la capa acuosa se desechó posteriormente. La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases y se evaporó para proporcionar un aceite. Esto se trituró con éter dietílico para producir un sólido y éste se purificó posteriormente por HPLC automática dirigida a masas para dar N-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-(1-metiletil)-5-oxoprolinamida (0,097 g) como un sólido blanco. LC/MS [M+H]⁺ = 363, tiempo de retención = 2,48 minutos.

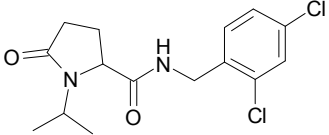
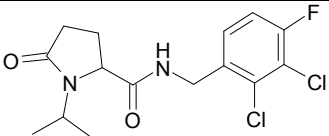
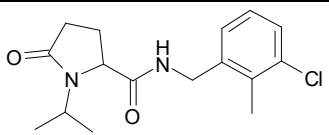
15 La 1-(1-metiletil)-5-oxoprolina empleada en el procedimiento anterior se preparó en un modo análogo a aquel descrito previamente para la síntesis de metil 1-etil-5-oxo-prolinato (véase el ejemplo 3) pero usando acetona en lugar de acetaldehído y con la adición de una etapa de desprotección de éster subsiguiente (usando técnicas convencionales, es decir, hidróxido de sodio en metanol) (en oposición a la desprotección combinada y el acoplamiento de amida descritos en el ejemplo 3).

Ejemplos 44-49

20 En un modo análogo a aquel descrito para el Ejemplo 43 anterior, los compuestos tabulados a continuación (Tabla 3) se prepararon sustituyendo la [[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]amina usada en el procedimiento anterior por la amina apropiada (o su sal). Todas las aminas utilizadas para elaborar los compuestos que se muestran en la Tabla 3 son comercializadas por fuentes comerciales o se pueden preparar usando las rutas previamente descritas en la bibliografía química, a menos que se indique lo contrario.

Tabla 3

Ejemplo no.	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)
E44	 1-(1-metiletil)-N-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxoprolinamida	343	2,48
E45	 N-[[2,3-diclorofenil]metil]-1-(1-metiletil)-5-oxoprolinamida	329	2,35
E46	 N-[[2-cloro-3,4-difluorofenil]metil]-1-(1-metiletil)-5-oxoprolinamida	331	2,26

Ejemplo no.	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)
E47	 <i>N</i> -[(2,4-diclorofenil)metil]-1-(1-metiletil)-5-oxoprolinamida	329	2,4
E48	 <i>N</i> -[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)metil]-1-(1-metiletil)-5-oxo-L-prolinamida	346,9	2,41
E49	 <i>N</i> -[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-1-(1-metiletil)-5-oxoprolinamida	309	2,34

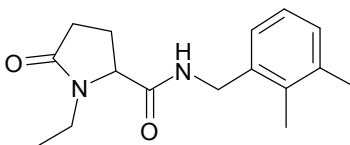
El hidrocloreto de [(2,3-dicloro-4-fluorofenil)metil]amina requerido para la síntesis de *N*-[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)metil]-1-(1-metiletil)-5-oxo-L-prolinamida (ejemplo 48) se preparó de la siguiente manera:

5 (i) Se añadió nitrito de sodio (0,172 g, 2,5 mmol) a una disolución agitada de 2-cloro-6-fluoro-3-metil-fenilamina (0,400 g, 2,5 mmol) en agua (20 ml) y cloruro de hidrógeno acuoso al 37% (5 ml) a -5°C. La mezcla se agitó a -5°C durante 5 minutos y luego se añadió en un recipiente a una disolución de cloruro de cobre (I) (0,742 g, 7,5 mmol) en cloruro de hidrógeno acuoso al 37% (5 ml) mientras se mantenía la temperatura a -5 hasta 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta 38°C y se agitó durante una hora, luego la mezcla se enfrió y se añadió éter dietílico (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con cloruro de hidrógeno acuoso 1N y luego con agua. La capa orgánica se
10 secó luego sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna rápida sobre sílice, eluyendo con éter de petróleo para producir 2,3-dicloro-1-fluoro-4-metilbenceno (0,090 g, 0,5 mmol) como un sólido blanco.

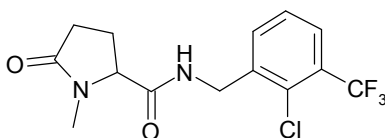
15 (ii) Se añadió 2,3-dicloro-1-fluoro-4-metilbenceno (0,090 g, 0,5 mmol) a una mezcla agitada de dicromato de potasio (0,284 g, 1 mmol) en ácido acético (1 ml). Se añadió luego lentamente ácido sulfúrico al 97% (0,5 ml) a la mezcla que se calentó posteriormente a 100°C por 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y hielo, y el sólido verde así obtenido se filtró y lavó con agua fría para producir ácido 2,3-dicloro-4-fluorobenzoico (0,056 g, 0,27 mmol) como un sólido blanco.

20 (iii) Una disolución de ácido 2,3-dicloro-4-fluorobenzoico (0,200 g, 0,92 mmol) en diclorometano (~4 ml) se trató con 1-hidroxibenzotriazol (0,162 g, 1,2 mmol), hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,230 g, 1,2 mmol) y trietilamina (0,56 ml, 4,0 mmol) en argón a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, luego se trató con hidróxido de amonio acuoso al 32% (0,088 ml) y se agitó toda una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó en secuencias con agua y luego con carbonato de hidrógeno saturado acuoso. La capa orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio, luego se concentró para proporcionar 2,3-dicloro-4-fluorobenzamida (0,156 g) como un sólido blanco que se utilizó sin más
25 purificación.

(iv) Se calentó una disolución de 2,3-dicloro-4-fluorobenzamida (0,750 g, 3,62 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml) hasta 90°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una disolución 10M de complejo de borohidruro dimetilsulfuro en tetrahidrofurano (1,05 ml, 5,43 mmol) a la disolución caliente y se siguió agitando durante 4 horas. La mezcla se trató luego con cloruro de hidrógeno acuoso 6N y se siguió calentando durante 30 minutos. Los disolventes se evaporaron y el residuo bruto se purificó por cartucho SCX y posterior cromatografía en columna rápida sobre sílice, eluyendo con metanol al 5% en diclorometano. La amina obtenida se trató con cloruro de hidrógeno etéreo para dar [(2,3-dicloro-4-fluorofenil)metil]amina cloruro de hidrógeno (0,360 g) como un sólido blanco.
30

Ejemplo 50 *N*-[(2,3-dimetilfenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida (**E50**)

Se disolvió 1-etil-5-oxoprolina (0,080 g, 0,51 mmol, preparada en un modo análogo a aquel descrito para el ejemplo 12, método A) en diclorometano (5 ml) y a esto se le añadieron hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,117 g, 0,61 mmol), *N*-etil morfolina (0,195 ml, 1,53 mmol) y 2,3-dimetil bencilamina (0,082 g, 0,61 mmol). La mezcla se agitó durante ~17 horas y luego se dejó reposar durante un fin de semana. La mezcla se trató luego con carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (~3 ml) y se agitó vigorosamente durante ~10 minutos. La capa orgánica se separó usando una frita hidrófoba y la capa acuosa se extrajo con más diclorometano (~2 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar un aceite amarillo (~0,2 g). Éste se purificó por HPLC automática dirigida a masas para proporcionar *N*-[(2,3-dimetilfenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida pura (0,072 g) como un sólido blanco. LC/MS [M+H]⁺ = 275, tiempo de retención = 2,12 minutos.

Ejemplo 51 *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxoprolinamida (**E51**)

Se disolvió 1-metil-5-oxoprolina (2,27 g, 15,88 mmol, preparada como se describe a continuación) en diclorometano (150 ml), y a esto se le añadieron hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (3,35 g, 17,47 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (2,36 g, 17,47 mmol). La mezcla se agitó durante ~10 minutos y luego se añadieron trietilamina (2,21 ml, 15,88 mmol) y [[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]amina (3,66 ml, 17,47 mmol), y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche (~17 horas). Durante este tiempo se formó un precipitado blanco. La mezcla se trató luego con carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (~100 ml) y se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó usando una frita hidrófoba y luego se añadió cloruro de hidrógeno acuoso 2N y se mezcló y separó nuevamente. La capa orgánica se concentró para dar sólidos blancos (~2,5 g). El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo (~200 ml) y se lavó con agua (4 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó luego pasando a través de un separador de fases y se concentró para proporcionar *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxo-L-prolinamida pura como un sólido blanco fino (2,48 g).

LC/MS [M+H]⁺ = 335, tiempo de retención = 2,24 minutos.

¹H RMN (CDCl₃, 500MHz) δ 2,02 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 4,00 (dd, 1H, *J* = 8,9, 4,2 Hz), 4,60 (dd, 1H, *J* = 15,1, 6,2 Hz), 4,65 (dd, 1H, *J* = 15,1, 6,2 Hz), 6,56 (t ancho, 1H, *J* = 5,8 Hz), 7,38 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,60 (dd, 1H, *J* = 7,6, 1,0 Hz), 7,68 (dd, 1H, *J* = 7,9, 1,2 Hz); ¹³C RMN δ 176,0, 171,5, 137,5, 133,9, 131,7, 129,3, 127,4, 127,0, 122,8, 63,8, 41,8, 29,4, 29,2, 23,4.

La 1-metil-5-oxoprolina empleada como el material de partida se preparó de la siguiente manera:

(i) Se dividió ácido *N*-metil-L-glutámico (9,81 g, 60,87 mmol) en dos partidas iguales y cada una se suspendió en agua (15 ml) y se calentó en un tubo sellado a 140°C durante 30 minutos en un reactor de microondas para producir una disolución clara. Las dos partidas después se combinaron y el agua se evaporó y secó al vacío para proporcionar un sólido blanco. El sólido se trituró con éter, luego se filtró y lavó con más éter para producir, después del secado, 1-metil-5-oxo-prolina (7,47 g) como un sólido blanco.

N-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxoprolinamida también se puede preparar como se describe a continuación:

Se suspendió 1-metil-5-oxoprolina (49,0 g, 0,342 mol, preparada como se describió anteriormente) en DCM (600 ml) (gotas de temperatura interna de 20°C a 13,7°C). Se añadió EEDQ (2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, 75,26 g, 0,359 mol, 1,05 eq) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió luego una disolución de 1-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metanamina (88,77 g, 0,359 mol, 1,05 eq) en DCM (250 ml) gota a gota a la mezcla en 20 minutos (exotermo leve hasta 19°C) y los sólidos restantes se lavaron luego en la mezcla usando DCM adicional (150 ml). Se agitó luego la mezcla a temperatura ambiente durante una noche.

Se añadió carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (300 ml) a la mezcla y se agitó durante 5 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó en secuencias con disolución de cloruro de sodio saturado acuoso (300 ml), cloruro de hidrógeno acuoso 2N (3 x 300 ml), agua (300 ml) y disolución de cloruro de sodio saturado acuoso (300 ml). La disolución orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El sólido resultante

se trituró luego con éter (~500 ml) y se recogió el sólido, se lavó con éter y se secó (30°C, horno de vacío durante un fin de semana) para producir un sólido incoloro (91,1 g, 80%). Este material se combinó con una partida similar, preparada en un modo análogo, y el material combinado (total de 178 g) se disolvió en acetato de etilo (2,75 l) con calentamiento (reflujo moderado, agitación superior). La disolución caliente y clara resultante se agitó moderadamente y se enfrió hasta temperatura ambiente durante una noche. El sólido se recogió, se lavó con acetato de etilo frío (500 ml) y se secó (50°C en un horno de vacío, ~3 días) para producir *N*-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxoprolinamida, como agujas incoloras (148,4 g).

LC/MS $[M+H]^+$ = 335/337, tiempo de retención = 2,26 minutos.

^1H RMN (CDCl_3 , 500MHz) δ 1,86 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 4,12 (dd, 1H, J = 8,3, 3,5 Hz), 4,47 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,81 (t ancho, 1H, J = 5,7 Hz); ^{13}C RMN δ 174,4, 171,4, 138,8, 133,1, 129,8, 127,5, 127,1, 126,6, 122,9, 61,6, 40,2, 29,1, 28,0, 22,5.

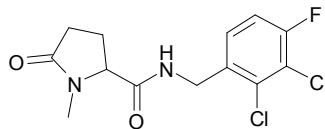
Exceso enantiomérico = 99,1%, según lo determinado por cromatografía quiral, método A, indicativo de *N*-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxo-L-prolinamida

15 tiempo de retención = 6,99 minutos

$[\alpha]_D = -0,8^\circ$ ($c=1$, MeOH), Temperatura = 29,3°C, longitud de onda = 589nm

punto de fusión = 173°C

Ejemplo 52 *N*-[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida (E52)



20 Se disolvió 1-metil-5-oxoprolina (0,060 g, 0,42 mmol, preparada como se describió anteriormente para el ejemplo 51) en diclorometano (5 ml) y a esto se le añadió hidrocloreuro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,096 g, 0,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,068 g, 0,5 mmol) y *N*-etil morfolina (0,160 ml, 1,26 mmol). La mezcla se agitó durante ~10 minutos y luego se añadió hidrocloreuro de [(2,3-dicloro-4-fluorofenil)metil]amina (0,081 g, 0,42 mmol, preparado como se describió previamente para el ejemplo 48), y la mezcla se dejó agitar durante una noche (~17 horas) y luego durante un fin de semana. La mezcla se trató luego con carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (~3 ml) y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La capa orgánica se separó usando una frita hidrófoba, lavando la capa acuosa con más diclorometano (~2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron para producir un sólido color crema. El sólido se repartió entre acetato de etilo (~20 ml) y agua (~10 ml), y la capa orgánica se separó luego pasando a través de un separador de fases y se concentró para proporcionar *N*-[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida pura como un sólido blanquecino.

LC/MS $[M+H]^+$ = 319, tiempo de retención = 2,2 minutos.

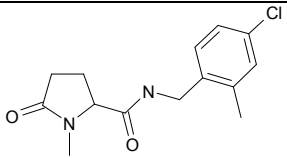
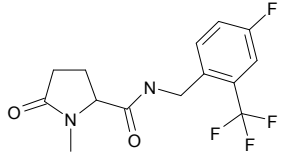
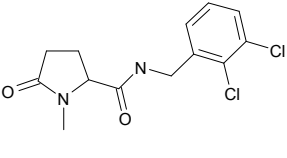
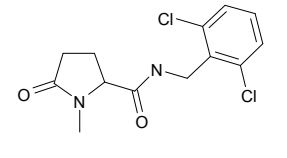
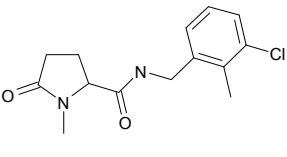
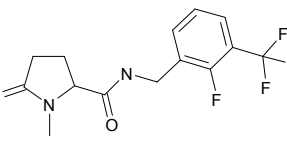
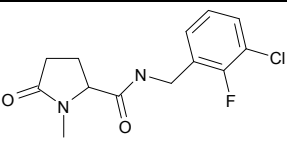
Ejemplos 53-64

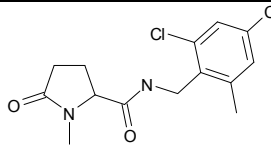
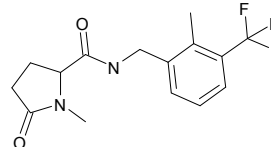
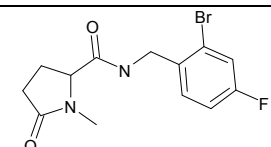
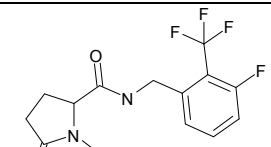
En un modo análogo a aquel descrito para el Ejemplo 52 anterior, los compuestos tabulados a continuación (Tabla 4) se prepararon sustituyendo el hidrocloreuro de [(2,3-dicloro-4-fluorofenil)metil]amina usado en el procedimiento anterior por la amina apropiada (o su sal). Todas las aminas utilizadas para elaborar los compuestos que se muestran en la Tabla 4 son comercializados por fuentes comerciales o se pueden preparar usando las rutas previamente descritas en la bibliografía química o usando métodos análogos.

Tabla 4

Ejemplo no.	Nombre químico	$[M+H]^+$	Tiempo de retención (min)
E53	 <i>N</i> -[(2-cloro-3,4-difluorofenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	303	2,04

ES 2 385 505 T3

Ejemplo no.	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)
E54	 <p><i>N</i>-[(4-cloro-2-metilfenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida</p>	281	2,29
E55	 <p><i>N</i>-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxoprolinamida</p>	319	2,29
E56	 <p><i>N</i>-[(2,3-diclorofenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida</p>	301	2,28
E57	 <p><i>N</i>-[(2,6-diclorofenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida</p>	301	2,15
E58	 <p><i>N</i>-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida</p>	281	2,27
E59	 <p><i>N</i>-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxoprolinamida</p>	319	2,32
E60	 <p><i>N</i>-[[2-cloro-3-fluorofenil]metil]-1-metil-5-oxoprolinamida</p>	285	2,14

Ejemplo no.	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)
	<i>N</i> -[(3-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida		
E61	 <i>N</i> -[(2,4-dicloro-6-metilfenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	315	2,3
E62	 1-metil- <i>N</i> -[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxoprolinamida	315,1	2,26
E63	 <i>N</i> -[(2-bromo-4-fluorofenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	330,9	2,0
E64	 <i>N</i> -[[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	319	2,1

Las aminas requeridas para las síntesis de los ejemplos 62-64 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos, respectivamente, a continuación:

1) Hidrocloruro de {[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil}amina (Amina empleada para preparar el Ejemplo 62)

- 5 Se añadió borano tetrahidrofurano (1M, 39,4 ml, 39,4 mmol) a una disolución de 2-metil-3-trifluorometil benzamida (2 g, 9,85 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml) y se agitó a 70°C durante 5 horas. El LCMS demostró que la reacción estaba incompleta, de modo que se siguió calentando a 70°C en argón durante una noche y después de esto por otras 5 horas. La mezcla de reacción se trató con cloruro de hidrógeno acuoso 2N y se agitó a 100°C durante 4 horas, y luego se dejó enfriar durante un fin de semana. La mezcla se redujo hasta secarse al vacío y luego se repartió entre diclorometano e hidróxido de sodio acuoso 2N. La capa orgánica se separó usando una frita hidrófoba y se redujo para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna rápida sobre sílice (eluyendo con amoníaco/metanol 2N al 0-5% en diclorometano). El disolvente se evaporó luego y el residuo se absorbió en acetato de etilo y se trató con cloruro de hidrógeno etéreo 1M. El sólido que se precipitó se recogió por filtración y esto se trituró luego con diclorometano y después de la filtración se obtuvo hidrocloruro de 2-Metil-3-(trifluorometil)fenil]metil}amina (1,4 g) como un sólido blanco.
- 10
- 15

LC/MS [M+H]⁺ = 173, tiempo de retención = 1,30 minutos.

2) Hidrocloruro de [(2-bromo-4-fluorofenil)metil]amina (Amina empleada para preparar el Ejemplo 63)

(i) Se combinaron bromuro de 2-bromo-4-fluorobencilo (5 g, 18,8 mmol) y ftalimida de potasio (4 g, 21,6 mmol) en dimetilformamida (200 ml), y se agitó a 80°C durante 18 horas durante una noche. La mezcla se redujo al vacío y el residuo se repartió entre éter dietílico y agua. Los sólidos se retiraron mediante filtración y la capa acuosa se lavó con más éter (2 x 50 ml). Las capas de éter se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, luego se filtraron y evaporaron para proporcionar un sólido blanquecino (3,36 g). El sólido se trituroó con metanol y la filtración proporcionó 2-[(2-bromo-4-fluorofenil)metil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona como un sólido (2,06 g) que se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

LC/MS [M+H]⁺ = 334, tiempo de retención = 3,30 minutos.

(ii) Se añadió hidrato de hidrazina (0,655 ml, 21 mmol) a una suspensión de 2-[(2-bromo-4-fluorofenil)metil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (2 g, 6 mmol) en etanol (60 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción no se había terminado de completar en esta etapa, de modo que la mezcla se calentó a 100°C por un total de 2 horas (la mezcla se tornó blanca y turbia durante este tiempo). La mezcla se filtró para eliminar los sólidos y después se enfrió y filtró nuevamente. Los sólidos se lavaron con etanol frío y luego las fracciones de etanol combinadas se evaporaron hasta secarse al vacío. El residuo resultante se dividió entre cloruro de hidrógeno acuoso 2*N* y diclorometano. La fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba. La capa acuosa se lavó con más diclorometano y se separó nuevamente. La capa acuosa se redujo luego al vacío para dejar un sólido amarillo pálido (0,876 g). El sólido se absorbió en disolución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno y se extrajo con diclorometano. La separación por frita hidrófoba y evaporación produjo un residuo que se disolvió en éter dietílico y se trató con cloruro de hidrógeno etéreo. Se precipitó un sólido amarillo pálido de la mezcla. La evaporación y el secado proporcionaron hidrocloruro de [(2-bromo-4-fluorofenil)metil]amina (0,789 g).

LC/MS [M+H]⁺ = 203, tiempo de retención = 1,08 minutos.

3) Hidrocloruro de {[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}amina (Amina empleada para preparar el Ejemplo 64)

Se añadió gota a gota borano tetrahidrofurano (1*M*, 19,2 ml, 19,2 mmol) a una disolución de 3-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida (1 g, 4,8 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) en argón a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70°C y luego se añadió otra parte alícuota de borano tetrahidrofurano (10 ml, 10 mmol) y se siguió calentando a 70°C durante un fin de semana. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se trató con cloruro de hidrógeno acuoso (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico hasta que el pH de la mezcla estuvo entre 8-9, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de una frita hidrófoba y luego se evaporaron al vacío. El residuo se redisolvió en diclorometano, se filtró a través de una frita hidrófoba y se evaporó para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en cloruro de hidrógeno acuoso 2*M*. Se formó un precipitado blanco y éste se recogió por filtración al vacío y luego se cargo en columnas SCX equivalentes de 4 x 10 g. Las columnas se lavaron con metanol y agua y luego se utilizó amoníaco acuoso para eliminar el producto. Estas últimas fracciones se redujeron al vacío para dar un aceite amarillo (0,4 g). El aceite se disolvió en éter dietílico y se trató con cloruro de hidrógeno etéreo 1*M* hasta que ya no se formó ningún precipitado más. La mezcla se redujo al vacío para proporcionar hidrocloruro de {[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}amina como un sólido blanco.

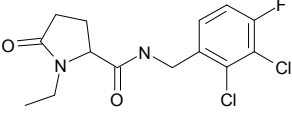
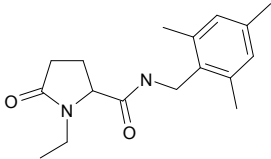
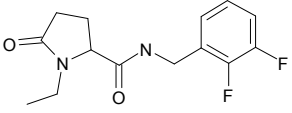
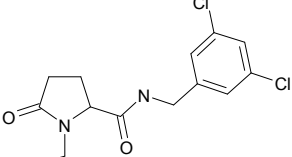
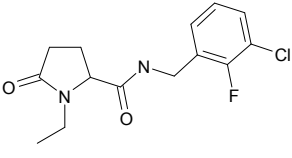
LC/MS [M+H]⁺ = 193, tiempo de retención = 1,15 minutos.

Ejemplos 65-69

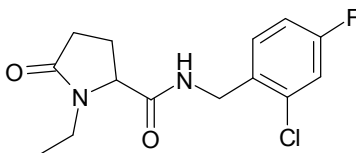
Los ejemplos tabulados a continuación (Tabla 5) se prepararon en un modo análogo a aquel descrito para el Ejemplo 12, sustituyendo la [(2,3,4-trifluorofenil)metil]amina usada en el procedimiento descrito en el ejemplo 12 por la amina apropiada (o su sal). Todas las aminas utilizadas para elaborar los compuestos que se muestran en la Tabla 5 son comercializadas por fuentes comerciales o se pueden preparar usando las rutas previamente descritas en la bibliografía química, a menos que se indique lo contrario. La 1-etil-5-oxo-prolina utilizada para preparar estos ejemplos se preparó a su vez usando el método C como se describió para el ejemplo 12 aparte del caso del ejemplo 65, donde se usó el método A.

Tabla 5

Ejemplo no.	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)

Ejemplo no.	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)
E65	 <i>N</i> -[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	333	2,31
E66	 1-etil-5-oxo- <i>N</i> -[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-prolinamida	288	2,41
E67	 <i>N</i> -[(2,3-difluorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	283	1,96
E68	 <i>N</i> -[(3,5-diclorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	315	2,39
E69	 <i>N</i> -[(3-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	299	2,22

Ejemplo 70 *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida (**E70**)



5 Se disolvió 1-etil-5-oxoprolina (0,100 g, 0,64 mmol) en una mezcla de diclorometano (3 ml) y dimetilformamida (0,5 ml) y a esto se le añadió hidrocloreuro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,147 g, 0,77 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,104 g, 0,77 mmol) y *N*-etil morfolina (0,244 ml, 1,92 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se añadió 2-cloro-4-fluorobencilamina a la mezcla y se siguió agitando durante una noche (~16 horas) a temperatura ambiente. La mezcla se trató luego con carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (~2

ml) y se agitó vigorosamente durante ~10 minutos. La capa acuosa se eliminó usando un separador de fases y se extrajo con más diclorometano (2 x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para producir un aceite amarillo y éste se purificó posteriormente por HPLC automática dirigida a masas para dar *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-etil-5-oxo-D-prolinamida (0,065 g) como un sólido blanco. LC/MS $[M+H]^+$ = 299, tiempo de retención = 2,16 minutos.

Exceso enantiomérico = 80,9%, según lo determinado por cromatografía quiral, método B, indicativo de *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-etil-5-oxo-D-prolinamida

tiempo de retención = 5,91 minutos

La 1-etil-5-oxoprolina utilizada en el procedimiento anterior se preparó como se describe a continuación:

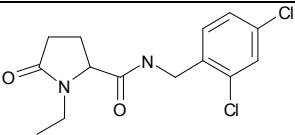
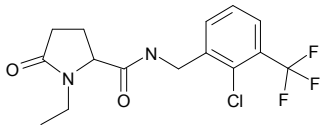
(i) Se disolvió éster etílico del ácido D-piroglutámico (4,17 g, 26,53 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y se añadió yoduro de etilo (2,23 ml, 27,86 mmol) para producir una disolución amarilla pálida. Ésta se enfrió hasta 0 °C y se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 1,11 g, 27,86 mmol) en porciones. Después de la adición de todo el hidruro de sodio, la mezcla se agitó a 0°C por otros 20 minutos hasta que se había interrumpido todo el burbujeo. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche en argón. La mezcla se trató luego con disolución saturada acuosa de cloruro de amonio (~5 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron pasándose a través de un separador de fases y luego se concentraron hasta obtener un aceite verde/marrón (3,2 g). Esto se purificó por cromatografía automática en columna rápida sobre sílice (Biotage SP4), eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en hexano, para producir etil 1-etil-5-oxoprolinato como un aceite amarillo (1,33 g) que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

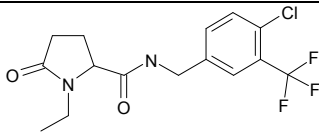
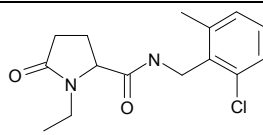
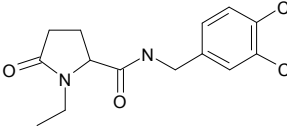
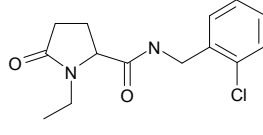
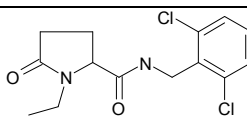
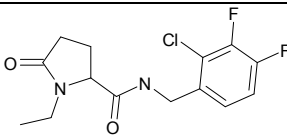
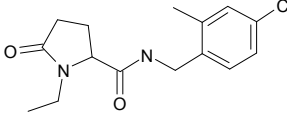
(ii) Se disolvió etil 1-etil-5-oxoprolinato (1,33 g, 7,18 mmol) en etanol (10 ml) y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. A esto se le añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 12,5M (1,72 ml, 21,53 mmol) y la mezcla se agitó durante ~4 horas a 0°C. El etanol se evaporó al vacío y el residuo acuoso se acidificó con cloruro de hidrógeno acuoso 2N hasta pH1. El volumen de la fase acuosa se redujo a ~3 ml a vacío y luego se extrajo con una mezcla 3:1 de cloroformo e isopropanol usando un separador de fases. Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta un aceite amarillo pálido que al secar a vacío se cristalizó para obtener 1-etil-5-oxoprolina como un sólido blanco (1,12 g).

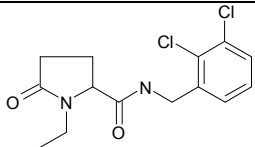
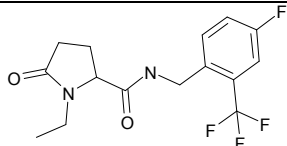
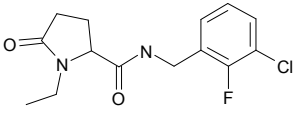
Ejemplos 71-82

En un modo análogo a aquel descrito para el Ejemplo 70 anterior, los compuestos tabulados a continuación (Tabla 6) se prepararon sustituyendo la 2-cloro-4-fluorobencilamina usada en el procedimiento anterior por la amina apropiada (o su sal). Todas las aminas utilizadas para elaborar los compuestos que se muestran en la Tabla 6 son comercializadas por fuentes comerciales o se pueden preparar usando las rutas previamente descritas en la bibliografía química, a menos que se indique lo contrario. Cuando se determina (por HPLC quiral), el exceso enantiomero (e.e.) del isómero que se muestra también se menciona con su nombre estereoespecífico, el método de separación quiral utilizado entre paréntesis y el tiempo de retención (r.t.) correspondiente en ese método.

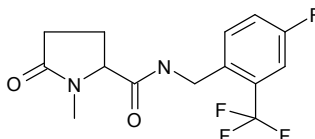
Tabla 6

Ejemplo no.	Nombre químico	$[M+H]^+$	Tiempo de retención (min)	e.e.
E71	 <p><i>N</i>-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida</p>	315	2,36	75,6 % (c) <i>N</i> -[(2,4-diclorofenil)metil]-1-etil-5-oxo-D-prolinamida r.t.=6,18 min
E72	 <p><i>N</i>-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-etil-5-oxoprolinamida</p>	349	2,44	76,4 % (A) <i>N</i> -[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-etil-5-oxo-D-prolinamida r.t.=4,44 min

Ejemplo no.	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)	e.e.
E73	 <p><i>N</i>-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida</p>	349	2,5	77,3 % (A) <i>N</i> -[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metil]-1-etil-5-oxo-D-prolinamida r.t.=4,45 min
E74	 <p><i>N</i>-[(2-cloro-6-metilfenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida</p>	295	2,23	77,6 % (c) <i>N</i> -[(2-cloro-6-metilfenil)metil]-1-etil-5-oxo-D-prolinamida r.t.=5,08 min
E75	 <p><i>N</i>-[(3,4-diclorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida</p>	315	2,38	76,3 % (c) <i>N</i> -[(3,4-diclorofenil)metil]-1-etil-5-oxo-D-prolinamida r.t.=4,38 min
E76	 <p><i>N</i>-[(2-clorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida</p>	281	2,06	
E77	 <p><i>N</i>-[(2,6-diclorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida</p>	315	2,11	
E78	 <p><i>N</i>-[(2-cloro-3,4-difluorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida</p>	317	2,13	
E79	 <p><i>N</i>-[(4-cloro-2-metilfenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida</p>	295	2,24	

Ejemplo no.	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)	e.e.
E80	 <i>N</i> -[(2,3-diclorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	315	2,23	
E81	 1-etil- <i>N</i> -[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxoprolinamida	333	2,25	
E82	 <i>N</i> -[(3-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	299	2,1	

Ejemplo 83 *N*-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxoprolinamida (**E83**)



- 5 Se preparó *N*-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxoprolinamida en un modo análogo a aquel descrito para la síntesis anterior de *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida (Ejemplo 70) pero se usó 1-metil-5-oxoprolina (preparada como se describe a continuación) en lugar de 1-etil-5-oxoprolina, y [[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]amina en lugar de 2-cloro-4-fluorobencilamina.

LC/MS [M+H]⁺ = 319, tiempo de retención = 2,14 minutos.

La 1-metil-5-oxoprolina utilizada en el procedimiento anterior se preparó como se describe a continuación:

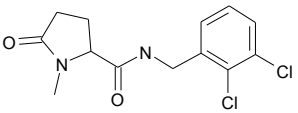
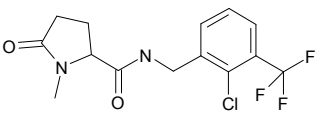
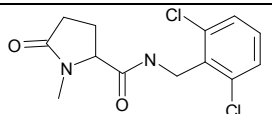
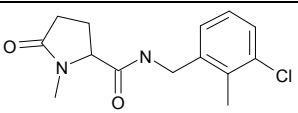
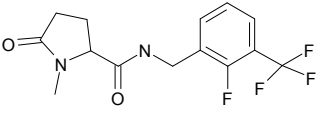
- 10 (i) Se disolvió éster etílico del ácido D-piroglutámico (4,0 g, 25,5 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió yoduro de metilo (1,66 ml, 26,7 mmol) y se siguió agitando durante 10 minutos bajo argón a 0°C. Se añadió luego hidruro de sodio (60% en aceite, 1,6 g, 26,7 mmol) en porciones (permitiendo que reaccionara cada porción). Después de añadir todo el hidruro de sodio, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche en argón. La mezcla se trató luego con disolución saturada acuosa de cloruro de amonio (~15 ml) y se agitó durante 4 horas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más diclorometano.
- 15 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y luego se concentraron hasta un aceite oscuro. Esto se purificó por cromatografía en columna rápida sobre sílice, eluyendo con un gradiente 0-75% de acetato de etilo en hexano, para producir etil 1-metil-5-oxoprolinato como un aceite incoloro (0,27 g) que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.
- 20 (ii) Se disolvió etil 1-metil-5-oxoprolinato (0,27 g, 1,58 mmol) en etanol (5 ml) y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. A esto se le añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 2M (3 ml) y la mezcla se agitó durante ~4 horas a 0°C. El etanol se evaporó al vacío y el residuo acuoso se acidificó con cloruro de hidrógeno acuoso 2N hasta pH1. El volumen de la fase acuosa se redujo a ~3 ml a vacío y luego se extrajo con una mezcla 3:1 de cloroformo e isopropanol usando un separador de fases. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar 1-

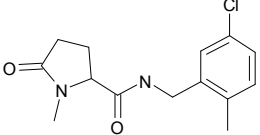
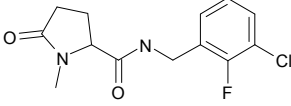
metil-5-oxoprolina que se usó sin más purificación.

Ejemplos 84-90

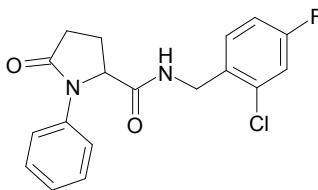
5 A su vez, y también en un modo análogo a aquel descrito para el Ejemplo 70 anterior, los compuestos tabulados a continuación (Tabla 7) se prepararon sustituyendo la 2-cloro-4-fluorobencilamina usada en el Ejemplo 70 por la
 10 amina apropiada (o su sal). Todas las aminas utilizadas para elaborar los compuestos que se muestran en la Tabla 7 son comercializadas por fuentes comerciales o se pueden preparar usando las rutas previamente descritas en la bibliografía química, a menos que se indique lo contrario. Se sustituyó la 1-etil-5-oxoprolina utilizada en el Ejemplo 70 por 1-Metil-5-oxoprolina (preparada como se describió anteriormente para el ejemplo 81). Cuando se determina (por HPLC quiral), el exceso enantiómero (e.e.) del isómero que se muestra también se menciona con su nombre estereoespecífico, el método de separación quiral utilizado entre paréntesis y el tiempo de retención (r.t.) correspondiente en ese método.

Tabla 7

Ejemplo no.	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)	e.e.
E84	 N-[(2,3-diclorofenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	301	2,11	
E85	 N-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	335	2,27	94,1 % (A) N-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxo-D-prolinamida r.t.=5,17 min
E86	 N-[(2,6-diclorofenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	301	1,98	
E87	 N-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	281	2,11	
E88	 N-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	319	2,16	

Ejemplo no.	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)	e.e.
E89	 <i>N</i> -[(5-cloro-2-metilfenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	281	2,1	
E90	 <i>N</i> -[(3-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	285	1,98	

Ejemplo 91 *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-5-oxo-1-fenil-prolinamida (**E91**)



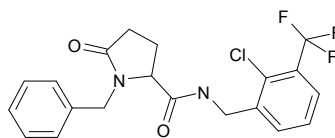
5 Se disolvió 5-oxo-1-fenil-prolina (0,072 g, 0,35 mmol, preparada como se describe a continuación) en diclorometano (~2 ml) y dimetilformamida (0,5 ml), y a esto se le añadieron hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,081 g, 0,42 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,057 g, 0,42 mmol) y *N*-etil morfolina (0,134 ml, 1,05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadió [(2-cloro-4-fluorofenil)metil]amina (0,067 g, 0,42 mmol). Se siguió agitando durante una noche a temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con más diclorometano y carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso. La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con más diclorometano (3 alícuotas). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con salmuera antes de secarse sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente produjo un aceite amarillo que se purificó por HPLC automática dirigida a masas. Finalmente, la trituración del material así obtenido con una mezcla 1:1 de diclorometano y éter dietílico produjo, después de la filtración y el secado, *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-5-oxo-1-fenil-prolinamida pura (0,031 g) como un sólido blanco. LC/MS [M+H]⁺ = 347, tiempo de retención = 2,46 minutos.

La 5-oxo-1-fenil-prolina utilizada en el procedimiento anterior se preparó de la siguiente manera:

20 (i) Se disolvió éster etílico del ácido D-piroglutámico (0,200 g, 1,27 mmol) en dioxano (5 ml) y se trató con tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,058 g, 0,06 mmol), bromobenceno (0,351 ml, 1,53 mmol), carbonato de cesio (0,621 g, 1,91 mmol) y Xantphos™ (0,110 g, 0,19 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con metanol y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío y se repartió entre diclorometano y carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso. La capa acuosa se extrajo con más diclorometano (3 alícuotas) y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente produjo un residuo amarillo brillante que se purificó por cromatografía en columna rápida sobre sílice, eluyendo con un gradiente 0-50% de acetato de etilo en hexano, para producir metil 5-oxo-1-fenilprolinato (0,078 g) como un aceite amarillo. Esto se utilizó en la siguiente etapa sin mayor purificación.

30 (ii) Se combinó metil 5-oxo-1-fenilprolinato (0,078 g, 0,36 mmol) con hidróxido de sodio acuoso 2N (2 ml) en etanol (2 ml) a 0°C. La mezcla se agitó entre -10°C y 0°C durante 5 horas. El disolvente se evaporó luego al vacío y el residuo se acidificó hasta pH1 por adición de cloruro de hidrógeno acuoso 2M. A esto se le añadió diclorometano y la mezcla se pasó a través de un separador de fases. La capa acuosa se lavó con más diclorometano y luego las capas de diclorometano combinadas se evaporaron para producir 5-oxo-1-fenil-prolina (0,072 g) como una goma amarilla que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Ejemplo 92 *N*-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metil]-5-oxo-1-(fenilmetil)-prolinamida (**E92**)



5 Se disolvió 5-oxo-1-(fenilmetil)prolina (0,100 g, 0,46 mmol, preparada com se describe a continuación) en una mezcla de diclorometano (2,5 ml) y dimetilformamida (0,5 ml), y a esto se le añadieron hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,105 g, 0,55 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,074 g, 0,55 mmol) y N-etil morfolina (0,143 ml, 1,37 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se añadió {[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil}amina (0,115 g, 0,55 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió carbonato de hidrógeno sódico acuoso (10 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La fase orgánica se separó con un separador de fases y la capa acuosa se lavó con más alícuotas de diclorometano (3 x 10 ml). Se reunieron las fracciones orgánicas y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó luego y el residuo se purificó por HPLC automática dirigida a masas para proporcionar N-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metil]-5-oxo-1-(fenilmetil)-D-prolinamida pura

LC/MS [M+H]⁺ = 411, tiempo de retención = 2,77 minutos.

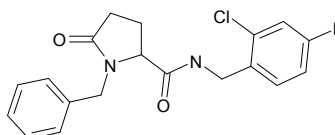
Exceso enantiomérico = 100,0%, según lo determinado por cromatografía quiral, método D, indicativo de N-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metil]-5-oxo-1-(fenilmetil)-D-prolinamida

15 tiempo de retención = 10,58 minutos

La 5-oxo-1-(fenilmetil)-prolina utilizada en el procedimiento anterior se preparó de la siguiente manera:

20 Se disolvió ácido D-glutámico (1,47 g, 10 mmol) en hidróxido de sodio acuoso 2N (10 ml, 20 mmol) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se trató luego con una disolución de benzaldehído (1,1 ml, 10 mmol) en etanol (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se trató con borohidruro de sodio (0,030 g). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente agitando durante 4 horas y luego se lavó con éter dietílico (tres veces) antes de acidificar con ácido clorhídrico concentrado hasta pH2. El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con éter dietílico antes de suspender en etanol y mezclar azeotrópicamente tres veces con más etanol. Finalmente, el resto del material se suspendió en etanol (50 ml) y se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se evaporó al vacío. El secado proporcionó 5-oxo-1-(fenilmetil)prolina pura.

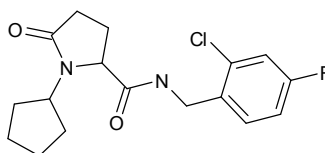
Ejemplo 93 N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-5-oxo-1-(fenilmetil)prolinamida (E93)



30 Se preparó N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-5-oxo-1-(fenilmetil)prolinamida en un modo análogo a aquel descrito para la síntesis de N-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metil]-5-oxo-1-(fenilmetil)prolinamida (Ejemplo 92) anterior, pero usando [(2-cloro-4-fluorofenil)metil]amina en lugar de [(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metil]amina.

LC/MS [M+H]⁺ = 361, tiempo de retención = 2,54 minutos.

Ejemplo 94 N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-ciclopentil-5-oxoprolinamida (E94)



35 Se disolvió 1-ciclopentil-5-oxoprolina (0,100 g, 0,51 mmol, preparada como se describió anteriormente) en una mezcla de diclorometano (2,5 ml) y dimetilformamida (0,5 ml), y a esto se le añadió hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,117 g, 0,61 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,082 g, 0,61 mmol) y N-etil morfolina (0,2 ml, 1,52 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se añadió [(2-cloro-4-fluorofenil)metil]amina (0,097 g, 0,61 mmol), y la mezcla se agitó durante toda la noche. Se añadió carbonato de hidrógeno sódico acuoso (10 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La fase orgánica se separó con un separador de fases y la capa acuosa se lavó con más alícuotas de diclorometano (3 x 10 ml). Se reunieron las fracciones orgánicas y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó luego y el residuo se purificó por HPLC automática dirigida a masas para proporcionar N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-ciclopentil-5-

oxoprolinamida pura.

LC/MS $[M+H]^+$ = 339, tiempo de retención = 2,4 minutos.

La 1-ciclopentil-5-oxoprolina utilizada en el procedimiento anterior se preparó como se describe a continuación:

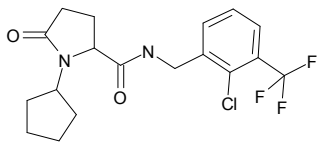
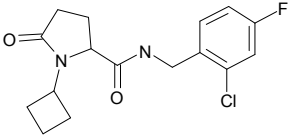
5 (i) Se disolvió hidrocloreto de dimetil D-glutamato (2,1 g, 10,00 mmol) en metanol (7,5 ml) y tetrahidrofurano (15 ml), y la mezcla se trató con hidróxido de sodio triturado (0,402 g, 10,05 mmol) durante 20 minutos en argón. En esta etapa se añadieron ácido acético (0,575 ml, 10,05 mmol) y ciclopentanona (0,889 ml, 10,05 mmol) a la mezcla. Después de agitar durante 10 -15 minutos, la mezcla se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo y se trató con pelets de borohidruro de sodio (0,380 g, 10,05 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de argón durante 3 horas y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Una vez que la mezcla había alcanzado temperatura ambiente, se evaporó el metanol y el residuo se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (25 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se retroextrajo con más diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para producir un aceite. El aceite se disolvió en tolueno (10 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se evaporó luego y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna rápida sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% metanol en diclorometano, para proporcionar metil 1-ciclopentil-5-oxoprolinato bruto que se utilizó sin más purificación en la etapa siguiente.

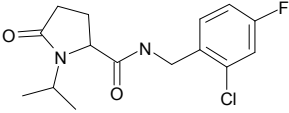
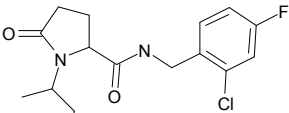
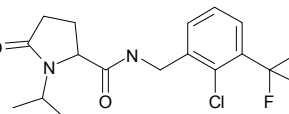
20 (ii) Se disolvió metil 1-ciclopentil-5-oxoprolinato (0,560 g, 2,65 mmol) en etanol (10 ml) y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Se añadió hidróxido sódico acuoso 2M (5 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura del hielo durante 4 horas. El etanol se evaporó luego al vacío y el residuo acuoso se acidificó hasta pH1 por la adición de cloruro de hidrógeno acuoso 2N. El volumen de la mezcla acuosa resultante se redujo a ~3 ml a vacío y luego se extrajo con una mezcla 3:1 de cloroformo e isopropanol respectivamente, usando un separador de fases. La capa acuosa se lavó con más diclorometano y luego las fracciones orgánicas combinadas se evaporaron para producir 1-ciclopentil-5-oxoprolina bruta que se usó sin purificación adicional en las reacciones subsiguientes.

Ejemplos 95-99

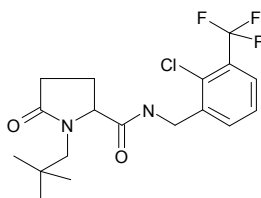
25 En un modo análogo a aquel descrito para el Ejemplo 94 anterior, los compuestos tabulados a continuación (Tabla 8) se prepararon sustituyendo la [(2-cloro-4-fluorofenil)metil]amina utilizada en el procedimiento anterior por la amina apropiada (o su sal) y/o sustituyendo la ciclopentanona utilizada en el procedimiento anterior por el aldehído o la cetona apropiada. Todas las aminas utilizadas para elaborar los compuestos que se muestran en la Tabla 8 son comercializadas por fuentes comerciales o se pueden preparar usando las rutas previamente descritas en la bibliografía química, a menos que se indique lo contrario.

Tabla 8

Ejemplo no.	Nombre químico	$[M+H]^+$	Tiempo de retención (min)
E95	 <i>N</i> -[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-ciclopentil-5-oxoprolinamida	389	2,66
E96	 <i>N</i> -[(2-cloro-4-fluorofenil]metil]-1-ciclobutil-5-oxoprolinamida	325	2,35

Ejemplo no.	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)
E97	 <i>N</i> -[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-(1-metiletil)-5-oxoprolinamida	313	2,19
E98	 <i>N</i> -[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpropil)-5-oxoprolinamida	327	2,35
E99	 <i>N</i> -[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-(1-metilpropil)-5-oxoprolinamida	377	2,6

Ejemplo 100 *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-(2,2-dimetilpropil)-5-oxoprolinamida (**E100**)



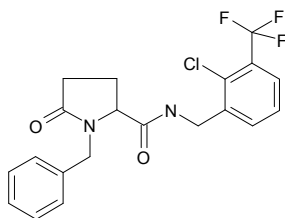
5 Se disolvió 1-(2,2-dimetilpropil)-5-oxoprolina (0,100 g, 0,5 mmol, preparada como se describe a continuación) en diclorometano (5 ml), y a esto se le añadieron hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,191 g, 1 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,135 g, 1 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se añadió [[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]amina (0,209 g, 1 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se lavó luego en secuencias con agua, ácido cítrico acuoso 3N y tres veces más con agua, y luego se secó filtrando a través de un cartucho de hidromatriz (Varian 5 g). El disolvente se evaporó
 10 luego y el residuo se purificó por HPLC automática dirigida a masas para proporcionar *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-(2,2-dimetilpropil)-5-oxoprolinamida pura.

LC/MS [M+H]⁺ = 391/393, tiempo de retención = 2,78 minutos.

La 1-(2,2-dimetilpropil)-5-oxoprolina utilizada en el procedimiento anterior se preparó de la siguiente manera:

15 Se disolvió ácido L-glutámico (1,47 g, 10 mmol) en hidróxido de sodio acuoso 2N (10 ml, 20 mmol) y se trató con una disolución de trimetilacetaldehído (1,09 ml, 10 mmol) en etanol (5 ml) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se trató con borohidruro de sodio (0,130 g). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente agitando durante 4 horas y luego se acidificó hasta pH neutro. A la
 20 concentración al vacío le siguió la suspensión en etanol y la mezcla azeotrópica tres veces con más etanol. Finalmente, el material restante se suspendió en etanol (50 ml) y se calentó a reflujo durante 48 horas. La mezcla se enfrió luego hasta temperatura ambiente, se filtraron las sales y el disolvente se evaporó al vacío para producir una goma. La trituración con éter dietílico, seguida de secado, produjo la 1-(2,2-dimetilpropil)-5-oxoprolina (1,1 g) sólida pura.

Ejemplo 101 *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-1-(fenilmetil)-prolinamida (**E101**)



Se preparó *N*-{[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-5-oxo-1-(fenilmetil)-*D*-prolinamida en un modo análogo a aquel descrito para la síntesis de *N*-{[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-1-(2,2-dimetilpropil)-5-oxoprolinamida (ejemplo 100) anterior, pero usando 5-oxo-1-(fenilmetil)prolina en lugar de 1-(2,2-dimetilpropil)-5-oxoprolina.

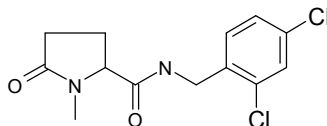
5 LC/MS $[M+H]^+$ = 411/413, tiempo de retención = 2,77 minutos.

Exceso enantiomérico = 100,0%, según lo determinado por cromatografía quiral, método D, indicativo de *N*-{[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-5-oxo-1-(fenilmetil)-*D*-prolinamida

tiempo de retención = 8,09 minutos

10 Se preparó 5-oxo-1-(fenilmetil)prolina en un modo análogo a aquel descrito para la síntesis de 1-(2,2-dimetilpropil)-5-oxoprolina (ejemplo 100) pero usando benzaldehído en lugar de trimetilacetaldéhido.

Ejemplo 102 *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida (**E102**)



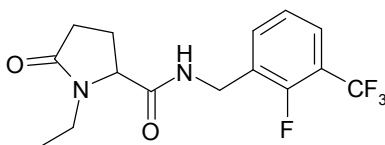
15 Se preparó *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida en un modo análogo a aquel descrito anteriormente para la síntesis de *N*-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-1-metil-5-oxoprolinamida (Ejemplo 83) pero se substituyó {[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}amina con [(2,4-diclorofenil)metil]amina.

LC/MS $[M+H]^+$ = 300,9, tiempo de retención = 2,13 minutos.

Exceso enantiomérico = 97,8%, según lo determinado por cromatografía quiral, método A, indicativo de *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-metil-5-oxo-*D*-prolinamida

tiempo de retención = 6,25 minutos

20 **Ejemplo 103** 1-etil-*N*-{[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-5-oxoprolinamida (**E103**)



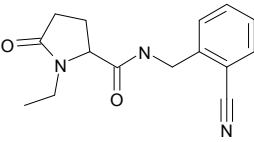
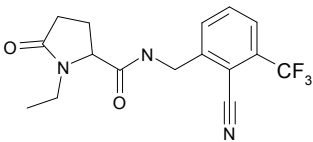
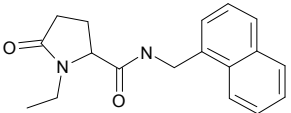
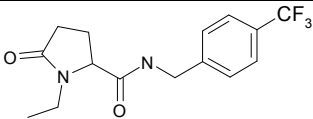
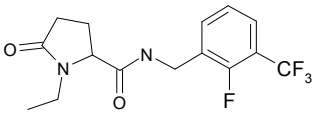
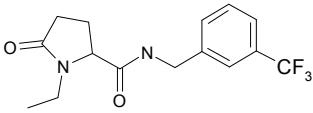
Se preparó 1-etil-*N*-{[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-5-oxoprolinamida en un modo análogo a aquel descrito anteriormente (véase ejemplo 70) para *N*-{[2-cloro-4-fluorofenil]metil}-1-etil-5-oxo-*D*-prolinamida pero usando 2-fluoro-3-trifluorometilbencilamina en lugar de 2-cloro-4-fluorobencilamina.

25 LC/MS $[M+H]^+$ = 333, tiempo de retención = 2,24 minutos.

Ejemplos 104-109

30 Los ejemplos tabulados a continuación (Tabla 9) se prepararon en un modo análogo a aquel descrito para el Ejemplo 12, substituyendo la [(2,3,4-trifluorofenil)metil]amina usada en el procedimiento descrito para el ejemplo 12 por la amina apropiada (o su sal). Todas las aminas utilizadas para elaborar los compuestos que se muestran en la Tabla 9 son comercializadas por fuentes comerciales o se pueden preparar usando las rutas previamente descritas en la bibliografía química, a menos que se indique lo contrario. La 1-etil-5-oxo-prolina empleada para preparar estos ejemplos se preparó a su vez usando el método C descrito para el Ejemplo 12.

Tabla 9

Ejemplo no.	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)
E104	 N-[(2-cianofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	272	1,63
E105	 N-[[2-ciano-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	340	2,11
E106	 1-etil-N-(1-naftalenilmetil)-5-oxoprolinamida	297	2,17
E107	 1-etil-5-oxo-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]prolinamida	315	2,30
E108	 1-etil-N-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxoprolinamida	333	2,39
E109	 1-etil-5-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]prolinamida	315	2,34

El 2-(aminometil)-6-(trifluorometil)benzonitril trifluoroacetato requerido para la síntesis del ejemplo 105 se preparó de la siguiente manera:

- 5 (i) Se disolvió [[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]amina (1,93 g, 10 mmol) en diclorometano (40 ml) y se trató con una disolución de bis(1,1-dimetiletil) dicarbonato (2,18 g, 10 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el disolvente se evaporó para proporcionar un sólido amarillo pálido que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente 1:10-1:5 de acetato de etilo en hexanos, para obtener 1,1-dimetiletil [[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato puro (2 g).
- 10 (ii) Se disolvió 1,1-dimetiletil [[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato (1,17 g, 4 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) y se trató con cianuro de potasio (0,260 g, 4 mmol). La mezcla se calentó luego hasta temperatura ambiente a

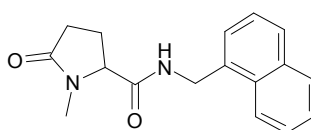
80°C bajo argón durante 1,5 horas y después durante una noche a 120°C (16 horas). Se añadió luego cianuro de potasio adicional (0,260 g, 4 mmol) y se siguió calentando a 120°C durante otras 24 horas. La mezcla después se enfrió hasta temperatura ambiente, se enfrió rápidamente con agua y se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se separaron y lavaron tres veces con agua y luego con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio.

- 5 El secado y la evaporación produjeron una goma marrón que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente 1:10-1:5 de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar 1,1-dimetiletil {[2-ciano-3-(trifluorometil)fenil]metil}carbamato parcialmente puro como un sólido/semisólido oscuro que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

LC/MS $[M+H]^+$ = 201, tiempo de retención = 1,19 minutos.

- 10 (iii) Se disolvió 1,1-dimetiletil {[2-ciano-3-(trifluorometil)fenil]metil}carbamato (0,190 g, 0,63 mmol) en diclorometano (4 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se evaporó. El residuo se absorbió dos veces en diclorometano y se evaporó nuevamente para proporcionar trifluoroacetato de 2-(aminometil)-6-(trifluorometil)benzonitrilo, que se utilizó sin más purificación.

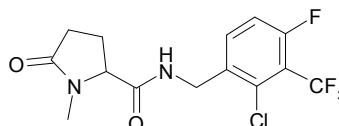
Ejemplo 110 1-metil-N-(1-naftalenilmetil)-5-oxoprolinamida (E110)



- 15 Se combinaron 1-metil-5-oxoprolina (0,050 g, 0,35 mmol, preparada en un modo análogo a aquel descrito anteriormente para el ejemplo 51), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,081 g, 0,42 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,057 g, 0,42 mmol), N-etil morfolina (0,166 ml, 1,05 mmol) y (1-naftalenilmetil)amina en diclorometano (~8 ml), y la mezcla se agitó durante ~20 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó luego con cloruro de hidrógeno acuoso 2M (5 ml) y la capa orgánica se separó usando un separador de fases. La capa orgánica se lavó con carbonato de hidrógeno sódico, se separó como antes y luego se evaporó. El residuo se purificó por HPLC automática dirigida a masas para proporcionar 1-metil-N-(1-naftalenilmetil)-5-oxoprolinamida pura (0,062 g) como un sólido blanco.

LC/MS $[M+H]^+$ = 283, tiempo de retención = 2,1 minutos.

- 25 **Ejemplo 111 N-[[2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxoprolinamida (E111)**



- 30 Se disolvió 1-metil-5-oxoprolina (0,057 g, 0,4 mmol, preparada en un modo análogo a aquel descrito anteriormente para el ejemplo 51) en diclorometano (4 ml) y se trató con 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (0,104 g, 0,42 mmol). Se añadió luego hidrocloreto de {[2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil}amina (0,105 g, 0,4 mmol, preparado como se describe a continuación), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se trató con carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (10 ml) y se agitó durante 5 minutos. La fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba y luego se lavó con cloruro de hidrógeno acuoso 2N (2 x 10 ml). La evaporación de la fase orgánica produjo entonces N-[[2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxoprolinamida pura (0,106 g).

- 35 LC/MS $[M+H]^+$ = 353, tiempo de retención = 2,49 minutos.

El hidrocloreto de {[2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil}amina utilizado en el método descrito anteriormente se preparó de la siguiente manera:

- 40 (i) Se disolvió 1-cloro-3-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (10 g, 50 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), se enfrió hasta -70°C en argón y se trató con una disolución 1,4M de sec-butil-litio en ciclohexano (37,5 ml, 52,5 mmol). Se siguió agitando durante 2 horas y luego se añadió cloruro de trimetilsililo (6,7 ml, 52,5 mmol) y se siguió agitando, incluso a -70°C, por otra hora más. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se quitó el tetrahidrofurano al vacío. El residuo se repartió entre éter dietílico y agua, y luego la capa orgánica se separó y se lavó con cloruro de hidrógeno acuoso 2N. La fase orgánica se separó y concentró para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice, eluyendo con hexano, para proporcionar [4-cloro-2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](trimetil)silano puro como un aceite claro (10,35 g).

- 45 (ii) Se añadió lentamente 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (3,3 ml, 19,44 mmol) a una disolución de n-butil-litio (2,5M en tolueno, 7,7 ml, 19,44 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml) a -75°C en argón y se agitó durante 15 minutos. Se añadió

luego gota a gota una disolución de [4-cloro-2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](trimetil)silano (5 g, 18,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a la mezcla, asegurando que la temperatura de la mezcla se mantuviese debajo de -65°C , y se siguió agitando durante 2 horas. El dióxido de carbono sólido en exceso, que había sido previamente lavado con tetrahidrofurano a -65°C , se añadió en gránulos y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se redujo al vacío para proporcionar un sólido amarillo pálido. Este material se repartió entre agua, que se había acidificado hasta pH1 (200 ml), y éter dietílico (200 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación produjo un sólido marrón pálido que se recrystalizó a partir de tolueno para proporcionar ácido 2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)-5-(trimetilsilil)benzoico puro (3,85 g, en 3 partidas) como agujas blancas.

LC/MS $[\text{M}-\text{H}]^{-}$ 312, tiempo de retención = 3,29 minutos.

(iii) Una disolución de fluoruro de potasio (0,367 g, 9,55 mmol) en agua (15 ml) se añadió a una disolución de ácido 2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)-5-(trimetilsilil)benzoico (1 g, 3,18 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante una noche. Se añadió una parte alícuota adicional de agua (15 ml) y fluoruro de potasio (0,370 g, 9,62 mmol) y se siguió calentando a 100°C por otras 4 horas. El tetrahidrofurano se evaporó al vacío y se reemplazó con suficiente dimetilformamida para disolver todos los sólidos. La mezcla se calentó durante una noche a 100°C pero el material partida todavía permaneció, de modo que se añadió más fluoruro de potasio (0,367 g, 9,55 mmol) y se siguió calentando a 100°C durante 7 días. En esta etapa, prácticamente todo el material de partida había desaparecido, de modo que la reacción se evaporó hasta secarse al vacío y se absorbió en cloruro de hidrógeno acuoso 2N (75 ml) y éter dietílico (50 ml). La capa acuosa se separó y extrajo con más éter dietílico (2 x 50 ml) y luego las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el producto bruto como un sólido blanco. Éste se purificó por recrystalización a partir de tolueno para obtener el ácido 2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico puro (0,566 g) como un sólido blanco.

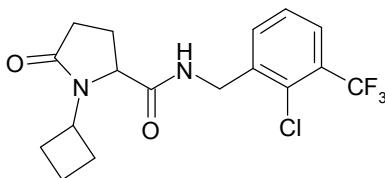
(iv) Se agitaron juntos ácido 2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico (0,560 g, 2,31 mmol), amonio 1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-olato (0,534 g, 3,47 mmol, preparado como se describe a continuación), hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,643 g, 3,47 mmol), y *N*-etil morfolina (0,594 ml, 4,62 mmol) en diclorometano (30 ml) por un total de 3 horas. Se añadió carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (30 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica se separó usando una frita hidrófoba y luego se lavó con cloruro de hidrógeno acuoso 2N (2 x 50 ml). La separación de la capa orgánica, nuevamente usando una frita hidrófoba, y la evaporación al vacío produjeron 2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (0,493 g) como un sólido blanquecino que se utilizó sin purificación adicional en la etapa subsiguiente.

El amonio 1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-olato empleado en la etapa anteriormente descrita se preparó de la siguiente manera:

Se añadió lentamente hidróxido de amonio (4,15 ml, 75 mmol) a una disolución de 1-hidroxibenzotriazol (10 g, 74 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0°C (baño de hielo) y se agitó durante 2 horas. La filtración y el lavado con tetrahidrofurano produjeron amonio 1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-olato (10,57 g) como un sólido blanco.

(v) Se trató 2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (0,490 g, 2,03 mmol) con borano 1M en tetrahidrofurano (20,33 ml, 20,33 mmol) y se agitó a 60°C durante una noche. La mezcla se trató luego con cloruro de hidrógeno acuoso 2N hasta que cesó la evolución de gas a 100°C durante 2 horas. La mezcla se redujo al vacío y el residuo se absorbió en un mínimo de agua y se lavó con diclorometano (30 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó hasta pH11 por adición de disolución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y luego se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Las capas de diclorometano se separaron usando una frita hidrófoba, se combinaron y evaporaron al vacío para dejar un aceite amarillo pálido. Se añadió una disolución 1M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (3 ml, 3 mmol) y el sólido blanco resultante se filtró para obtener hidrocloreto de {[2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil}amina puro (0,210 g) que se usó sin más purificación.

45 **Ejemplo 112** *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-ciclobutil-5-oxoprolinamida (**E112**)



Se suspendió 1-ciclobutil-5-oxoprolina (0,238 g, 0,82 mmol) en diclorometano (3 ml) y a esto se le añadieron hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,188 g, 0,98 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,132 g, 0,98 mmol) y *N*-etil morfolina (0,313 ml, 2,46 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se añadió {[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil}amina (0,205 g, 0,98 mmol) a la mezcla y se siguió agitando a temperatura ambiente ~20 horas. La mezcla se diluyó luego con más diclorometano y se trató con carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso. La capa de diclorometano se separó y la capa acuosa se extrajo con 3 alícuotas

más de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y luego con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío para obtener el producto bruto. Esto se purificó adicionalmente por HPLC automática dirigida a masas para proporcionar *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-ciclobutil-5-oxoprolinamida pura (0,105 g) como un sólido blanco.

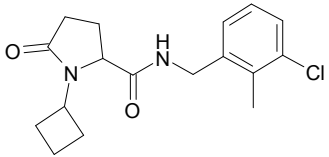
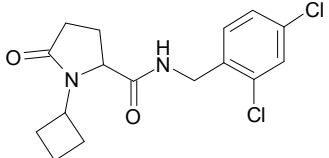
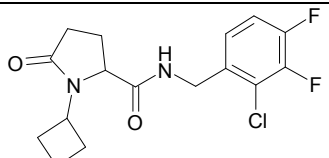
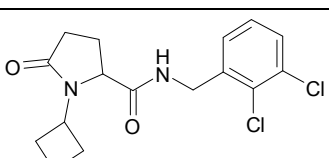
5 LC/MS $[M+H]^+$ = 375, tiempo de retención = 2,53 minutos.

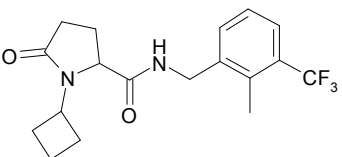
10 La 1-ciclobutil-5-oxoprolina utilizada en el procedimiento anterior se preparó en un modo análogo a aquel descrito previamente para la síntesis de metil 1-etil-5-oxo-prolinato (véase el ejemplo 3) pero usando ciclobutanona en lugar de acetaldehído y con la adición de una etapa de desprotección de éster subsiguiente (usando condiciones convencionales, es decir, hidróxido de sodio en metanol) (en oposición a la desprotección y acoplamiento de amida combinadas que se describen en el ejemplo 3).

Ejemplos 113-117

15 En un modo análogo a aquel descrito para el Ejemplo 112 anterior, los compuestos tabulados a continuación (Tabla 10) se prepararon sustituyendo la [[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]amina usada en el procedimiento anterior por la amina apropiada (o su sal). Todas las aminas utilizadas para elaborar los compuestos que se muestran en la Tabla 10 son comercializadas por fuentes comerciales o se pueden preparar usando las rutas previamente descritas en la bibliografía química, a menos que se indique lo contrario.

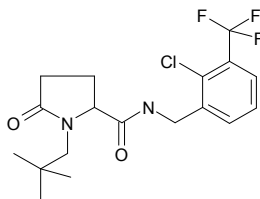
Tabla 10

Ejemplo no.	Nombre químico	$[M+H]^+$	Tiempo de retención (min)
E113	 <i>N</i> -[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-1-ciclobutil-5-oxoprolinamida	321	2,39
E114	 1-ciclobutil- <i>N</i> -[(2,4-diclorofenil)metil]-5-oxoprolinamida	341	2,46
E115	 <i>N</i> -[(2-cloro-3,4-difluorofenil)metil]-1-ciclobutil-5-oxoprolinamida	343	2,32
E116	 1-ciclobutil- <i>N</i> -[(2,3-diclorofenil)metil]-5-oxoprolinamida	341	2,38

Ejemplo no.	Nombre químico	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)
E117	 1-ciclobutil- <i>N</i> -{[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil}-5-oxoprolinamida	355	2,51

El hidrocloreto de [(2-cloro-3,4-difluorofenil)metil]amina requerido para la síntesis de *N*-[(2-cloro-3,4-difluorofenil)metil]-1-ciclobutil-5-oxoprolinamida (Ejemplo 115) se preparó como se describió anteriormente para el ejemplo 36.

5 **Ejemplo 118** *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-(2,2-dimetilpropil)-5-oxoprolinamida (**E118**)



Se preparó *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-(2,2-dimetilpropil)-5-oxoprolinamida en un modo análogo a aquel descrito para el ejemplo 100, pero usando la 1-(2,2-dimetilpropil)-5-oxoprolina preparada como se describe a continuación.

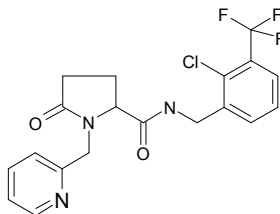
10 LC/MS [M+H]⁺ = 391/393, tiempo de retención = 2,76 minutos.

La 1-(2,2-dimetilpropil)-5-oxoprolina utilizada en el procedimiento anterior se preparó de la siguiente manera:

15 Se disolvió ácido D-glutámico (2,21 g, 15 mmol) en hidróxido de sodio acuoso 2N (15 ml, 30 mmol), se enfrió hasta 0°C y se trató con una disolución de trimetilacetaldehído (1,63 ml, 15 mmol) en etanol (3 ml), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se enfrió nuevamente hasta 0°C y se trató con porciones de borohidruro de sodio (0,189 g, 5 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente agitando durante 4 horas y luego se lavó con éter dietílico hasta ~pH4 usando ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y luego se secó en un horno de vacío durante una noche. El sólido se suspendió luego en etanol (50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La concentración y trituración con hexano produjeron entonces 1-(2,2-dimetilpropil)-5-oxoprolina (1,51 g) como un sólido que se usó sin más purificación.

20

Ejemplo 119 *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-1-(2-piridinilmetil)prolinamida (**E119**)



25 Se agitaron juntos 5-oxo-1-(2-piridinilmetil)prolina (0,220 g, 1 mmol, preparada como se describe a continuación), hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,384 g, 2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,308 g, 2 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se trató con [[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]amina (0,314 g, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo, y luego las fracciones de acetato de etilo combinadas se lavaron con 3 porciones de agua y luego con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio. El secado sobre sulfato de sodio y la concentración produjeron un residuo sólido que se purificó por HPLC automática

30

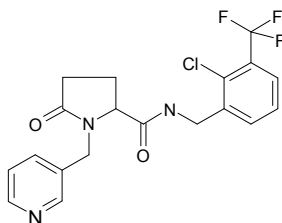
dirigida a masas para obtener *N*-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-1-(2-piridinilmetil)prolinamida (0,263 g) como un sólido de color amarillo.

LC/MS $[M+H]^+$ = 412/414, tiempo de retención = 2,15 minutos.

La 5-oxo-1-(2-piridinilmetil)-prolina utilizada en el procedimiento anterior se preparó de la siguiente manera:

- 5 Se disolvió ácido D-glutámico (2,21 g, 15 mmol) en hidróxido de sodio acuoso 2N (15 ml, 30 mmol) a 0°C y luego se trató con piridina-2-carboxaldehído (1,43 ml, 15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y luego se enfrió hasta 0°C y se trató con borohidruro de sodio (0,189 g, 5 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente agitando durante 4 horas y luego se lavó dos veces con éter dietílico y se acidificó hasta pH6. La capa acuosa se concentró, luego se mezcló azeotrópicamente tres veces con tolueno y luego
10 con una mezcla 1:1 de etanol:tolueno y finalmente con etanol. El residuo se absorbió luego en etanol (50 ml) y se sometió a reflujo durante 8 horas. La concentración proporcionó un aceite que cuando se secó al vacío produjo 5-oxo-1-(2-piridinilmetil)prolina (2,60 g) como una espuma que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

Ejemplo 120 *N*-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-1-(3-piridinilmetil)prolinamida (**E120**)



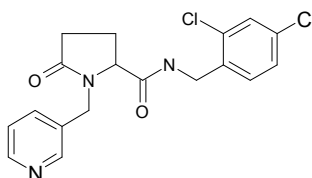
- 15 Se agitaron juntos hidrocloreto de 5-oxo-1-(3-piridinilmetil)prolina (0,210 g, 1 mmol, preparado como se describe a continuación), hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,383 g, 2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,306 g, 2 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se trató con {[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil}amina (0,314 g, 1,5 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se repartió entre acetato de etilo y carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso. La capa acuosa se separó y se extrajo con más acetato de etilo, y luego las fracciones de acetato de etilo combinadas se lavaron en secuencias con 3 porciones de agua y luego con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio. El
20 secado sobre sulfato de sodio y la concentración produjeron un residuo sólido que se purificó por HPLC automática dirigida a masas para obtener *N*-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-1-(3-piridinilmetil)prolinamida (0,031 g).

LC/MS $[M+H]^+$ = 412/414, tiempo de retención = 1,83 minutos.

- 25 La 5-oxo-1-(3-piridinilmetil)prolina utilizada en el procedimiento anterior se preparó de la siguiente manera:

Se disolvió ácido D-glutámico (2,21 g, 15 mmol) en hidróxido de sodio acuoso 2N (15 ml, 30 mmol) a 0°C y luego se trató con piridina-3-carboxaldehído (1,41 ml, 15 mmol) en etanol (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se enfrió hasta 0°C y se trató con porciones de borohidruro de sodio (0,189 g, 5 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente agitando durante 4 horas y, luego de lavar con éter dietílico,
30 se acidificó hasta pH5-6 usando ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío. Este material se absorbió en etanol (50 ml) y se mantuvo a reflujo durante una noche. Los sólidos finos se eliminaron por filtración y luego la concentración proporcionó 5-oxo-1-(3-piridinilmetil)prolina (2,04 g) como un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional.

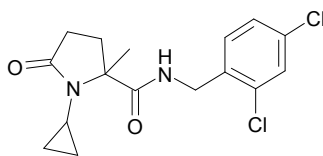
Ejemplo 121 *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-5-oxo-1-(3-piridinilmetil)prolinamida (**E121**)



- 35 Se preparó *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-5-oxo-1-(3-piridinilmetil)prolinamida en un modo análogo a aquel descrito anteriormente para la síntesis de *N*-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-1-(3-piridinilmetil)prolinamida (**E120**) pero usando [(2,4-diclorofenil)metil]amina en lugar de {[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil}amina.

LC/MS $[M+H]^+$ = 378/380382, tiempo de retención = 1,70 minutos.

- 40 **Ejemplo 122** 1-ciclopropil-*N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-2-metil-5-oxoprolinamida (**E122**)



5 A una disolución de (2,4-diclorofenil)metil isocianuro (0,047 g, 0,25 mmol) y ácido levulínico (0,041 ml, 0,4 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió ciclopropilamina (0,042 ml, 0,6 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 100°C durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por HPLC automática dirigida a masas para dar 1-ciclopropil-*N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-2-metil-5-oxoprolinamida (0,054 g) como un sólido blanco.

LC/MS $[M+H]^+$ = 341/343, tiempo de retención = 2,57 minutos.

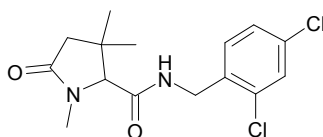
Ejemplos 123-126

10 En un modo análogo a aquel descrito para el Ejemplo 122 anterior, los compuestos tabulados a continuación (Tabla 11) se prepararon sustituyendo la ciclopropilamina usada en el procedimiento anterior por la amina apropiada. Todas las aminas utilizadas para elaborar los compuestos que se muestran en la Tabla 11 son comercializadas por fuentes comerciales o se pueden preparar usando las rutas previamente descritas en la bibliografía química, a menos que se indique lo contrario.

Tabla 11

Ejemplo no.	Nombre químico	$[M+H]^+$	Tiempo de retención (min)
E123	 <i>N</i> -[(2,4-diclorofenil)metil]-1-etil-2-metil-5-oxoprolinamida	329	2,49
E124	 1-ciclobutil- <i>N</i> -[(2,4-diclorofenil)metil]-2-metil-5-oxoprolinamida	355/357	2,78
E125	 <i>N</i> -[(2,4-diclorofenil)metil]-2-metil-1-(1-metiletil)-5-oxoprolinamida	343/345	2,64
E126	 <i>N</i> -[(2,4-diclorofenil)metil]-1,2-dimetil-5-oxoprolinamida	315	2,39

15 **Ejemplo 127** *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1,3,3-trimetil-5-oxoprolinamida (**E127**)



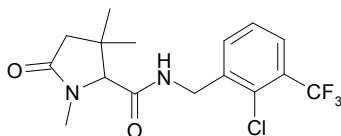
5 A una disolución de (2,4-diclorofenil)metil isocianuro (0,094 g, 0,5 mmol) y ácido 3,3-dimetil-4-oxobutanoico (0,065 mg, 0,5 mmol, preparada como se describió anteriormente) en metanol (2 ml) se le añadió metilamina (0,080 ml, disolución al 33% en etanol). La mezcla se calentó en un microondas a 100°C durante 30 minutos. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC automática dirigida a masas para proporcionar una goma incolora que se trituró con éter dietílico para dar *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1,3,3-trimetil-5-oxoprolinamida como un sólido blanco pegajoso (0,043 g).

LC/MS $[M+H]^+$ = 329/331, tiempo de retención = 2,42 minutos.

El ácido 3,3-dimetil-4-oxobutanoico empleado en el procedimiento anterior se preparó de la siguiente manera:

10 Se disolvió ácido 3,3-dimetil-4-pentenoico (1,3 g, 10,14 mmol) en diclorometano (25 ml) y se enfrió hasta -78°C en un baño de CO₂/acetona. Se burbujeó oxígeno a través de la mezcla durante 5 minutos seguido por ozono durante 25 minutos (obteniendo una disolución azul). Se burbujeó oxígeno a través de la mezcla durante otros 5 minutos seguido por argón durante 10 minutos. Luego se añadió dimetilsulfuro (2,23 ml, 30,4 mmol) a la mezcla, y ésta se eliminó del baño de enfriamiento y se agitó durante 2,5 horas. La disolución incolora resultante se redujo al vacío para proporcionar ácido 3,3-dimetil-4-oxobutanoico como un aceite incoloro que se usó sin más purificación.

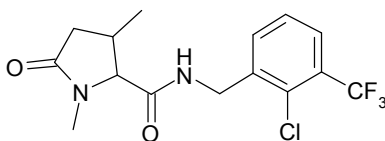
Ejemplo 128 *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,3,3-trimetil-5-oxoprolinamida (**E128**)



20 Se preparó *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,3,3-trimetil-5-oxoprolinamida en un modo análogo a aquel descrito anteriormente para la síntesis de *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1,3,3-trimetil-5-oxoprolinamida (**E127**) pero usando [2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil isocianuro (preparado como se describió en el ejemplo 40) en lugar de (2,4-diclorofenil)metil isocianuro.

LC/MS $[M+H]^+$ = 363/365, tiempo de retención = 2,49 minutos.

Ejemplo 129 *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,3-dimetil-5-oxoprolinamida (**E129**)



25 Se combinaron 1,3-dimetil-5-oxoprolina (0,620 g, 3,6 mmol, preparada como se describe a continuación), hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,822 g, 4,3 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,581 g, 4,3 mmol), *N*-etil morfolina (1,4 ml, 10,8 mmol) y [[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]amina (0,828 g, 3,96 mmol) en una mezcla de diclorometano (10 ml) y dimetilformamida (5 ml), y se agitó en argón durante una noche. La mezcla se lavó luego en secuencias con agua (50 ml), cloruro de hidrógeno acuoso 0,5 N (50 ml), agua (50 ml), carbonato de hidrógeno sódico saturado acuoso (50 ml) y agua (50 ml). La capa de diclorometano se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío para dar el producto bruto. Esto se purificó adicionalmente por HPLC automática dirigida a masas para proporcionar *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,3-dimetil-5-oxoprolinamida pura (0,613 g).

LC/MS $[M+H]^+$ = 349, tiempo de retención = 2,31, 2,38 minutos.

35 La 1,3-dimetil-5-oxoprolina utilizada en el procedimiento anterior se preparó como se describe a continuación:

40 (i) Se trató (*R,R,R*)-2-hidroxi-pinen-3-ona (10,9 g, 64,8 mmol) y éster glicina-*t*-butílico (13 g, 97,2 mmol) en tolueno anhidro (200 ml) con trifluoruro de boro-dietil éterato (0,460 g, 3,24 mmol) y luego se calentó, en argón, durante 6 horas a reflujo. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La filtración a través de un filtro sinterizado, seguida por evaporación, proporcionó una goma amarilla que se purificó por cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice (usando Biotage SP4), eluyendo con una mezcla de acetato de etilo al 25% en hexano, para proporcionar algo de 1,1-dimetil-*N*-[(1*R*,2*R*,5*R*)-2-hidroxi-2,6,6-

5 trimetilbicio[3.1.1]hept-3-ilideno]glicinato puro (3,68 g) y algunas fracciones mixtas. El material impuro se purificó adicionalmente, nuevamente usando cromatografía en columna automática rápida sobre gel de sílice (Biotage SP4), pero eluyendo con un gradiente de 0-25% acetato de etilo en hexano (0-15% en 10 volúmenes de columna 10 y 15-25% en 5 volúmenes de columna), para dar otra cosecha de 1,1-dimetiletil *N*-[(1*R*,2*R*,5*R*)-2-hidroxi-2,6,6-trimetilbicio[3.1.1]hept-3-ilideno]glicinato puro (1,73 g). Las dos partidas de 1,1-dimetiletil *N*-[(1*R*,2*R*,5*R*)-2-hidroxi-2,6,6-trimetilbicio[3.1.1]hept-3-ilideno]glicinato puro se combinaron (5,41 g) y este material se usó en la etapa siguiente.

(Nota: El éster glicina-*t*-butílico utilizado anteriormente podría también reemplazarse con hidrocloreuro de éster glicina-*t*-butílico y un equivalente molar de carbonato de potasio.

10 (ii) Se enfrió una disolución de 1,1-dimetiletil *N*-[(1*R*,2*R*,5*R*)-2-hidroxi-2,6,6-trimetilbicio[3.1.1]hept-3-ilideno]glicinato (11,05 g, 39,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) hasta -30°C y se trató con una disolución 3M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (17,1 ml, 51,1 mmol). Se añadió luego 1,8-diazabicio[5.4.0]undec-7-eno (7,78 g, 51,1 mmol) y la mezcla se agitó por 20 minutos más a -30°C. La mezcla se trató luego con crotonato de etilo y se siguió agitando durante 1 hora. La mezcla se enfrió rápidamente por adición de disolución saturada acuosa de cloruro de amonio (35 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite amarillo. Este material se purificó por cromatografía automática en columna rápida sobre gel de sílice (usando Biotage SP4), eluyendo con un gradiente de 0-20% (en 5 volúmenes de columna) luego 20-35% (en 14 volúmenes de columna) acetato de etilo en hexano, para dar 1-(1,1-dimetiletil) 5-etil *N*-[(1*R*,2*R*,5*R*)-2-hidroxi-2,6,6-trimetilbicio[3.1.1]hept-3-ilideno]-3-metilglutamato (4,2 g) que se usó en la etapa siguiente.

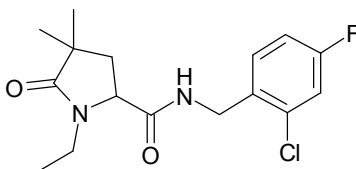
25 (iii) Se añadió una disolución al 10% acuosa de ácido cítrico (11 ml, 5,6 mmol) a una disolución de 1-(1,1-dimetiletil) 5-etil *N*-[(1*R*,2*R*,5*R*)-2-hidroxi-2,6,6-trimetilbicio[3.1.1]hept-3-ilideno]-3-metilglutamato (2g) en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se evaporó y el residuo se suspendió en agua (50 ml) y se lavó con éter dietílico (100 ml). La fase acuosa se ajustó luego hasta pH~7 usando disolución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico y luego se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 1-(1,1-dimetiletil) 5-etil 3-metilglutamato (1,1 g) como un aceite amarillo que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

30 (iv) Se dejó reposar 1-(1,1-dimetiletil) 5-etil 3-metilglutamato (1,1 g, 4,5 mmol), se unió a una línea de alto vacío durante una noche y luego durante un fin de semana. El material de partida era aún evidente en esta etapa, de modo que se añadió tolueno (30 ml) y la mezcla resultante se calentó a 110°C durante una noche. La evaporación proporcionó 1,1-dimetiletil 3-metil-5-oxoprolinato (0,79 g) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

35 (v) Se disolvió 1,1-dimetiletil 3-metil-5-oxoprolinato (0,79 g, 3,96 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y se trató con yoduro de metilo (0,27 ml, 4,36 mmol). La mezcla se enfrió luego hasta 0°C y se trató con porciones de hidruro de sodio (60% en aceite, 0,170 g, 4,36 mmol). La mezcla dejó de burbujear después de 30 minutos a 0 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente por adición de disolución saturada acuosa de cloruro de amonio (10 ml) y la capa orgánica se separó y apartó. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y después los extractos combinados se secaron usando una frita hidrófoba. Todas las fracciones orgánicas (incluyendo la parte apartada previamente) se combinaron y evaporaron para producir 1,1-dimetiletil 1,3-dimetil-5-oxoprolinato bruto (0,770 g) como una goma amarilla que se usó sin más purificación.

40 (vi) Se suspendió 1,1-dimetiletil 1,3-dimetil-5-oxoprolinato (0,770 g, 3,62 mmol) en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0,4 ml, 5,4 mmol). La mezcla se agitó durante 5 horas y después se evaporó. La mezcla azeotrópica del residuo resultante con tolueno produjo entonces el material de partida sin reaccionar (0,600 g). Éste se absorbió nuevamente en diclorometano (2 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) una vez más. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se evaporó y el residuo se mezcló azeotrópicamente de nuevo con tolueno (10 ml) para dar 1,3-dimetil-5-oxoprolina bruta (0,760 g) que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 130 *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-etil-4,4-dimetil-5-oxoprolinamida (E130)



50 Se disolvieron 1-etil-4,4-dimetil-5-oxoprolina (0,130 g, 0,702 mmol, preparada como se describe a continuación), 1-hidroxibenzotriazol (0,161 g, 1,053 mmol) e hidrocloreuro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,202 g, 1,053 mmol) en diclorometano (5 ml), y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron luego [(2-cloro-4-fluorofenil)metil]amina (0,134 g, 0,842 mmol) y diisopropiletilamina (0,184 ml, 1,053 mmol) a la mezcla y se siguió agitando durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró luego al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron

en secuencias con ácido cítrico 3N, agua, carbonato sódico saturado acuoso, agua (x3) y luego salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración produjo un sólido bruto que se purificó posteriormente por HPLC automática dirigida a masas para dar *N*-[2-cloro-4-fluorofenil]metil]-1-etil-4,4-dimetil-5-oxoprolinamida (0,146 g) como un sólido. LC/MS $[M+H]^+$ = 327/329, tiempo de retención = 2,35 minutos.

5 La 1-etil-4,4-dimetil-5-oxoprolina utilizada en el procedimiento anterior se preparó como se describe a continuación:

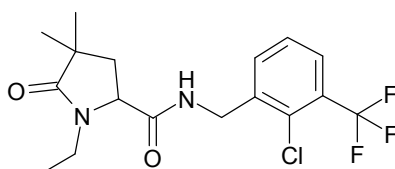
10 (i) Se disolvió (S)-(+)-L-5-tritiloximetil-2-pirrolidinona (7,51 g, 20 mmol) en dimetilformamida (25 ml) a 0°C y se trató con porciones de borohidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite, 0,880 g, 22 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y después se trató con yoduro de etilo (1,78 ml, 22 mmol). La mezcla se dejó calentar nuevamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió luego en hielo y se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron en secuencias con agua, disolución acuosa de cloruro de sodio al 50% (3x) y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio, y luego se secaron sobre sulfato de sodio. La concentración proporcionó un sólido bruto que se purificó por cromatografía automática en columna rápida sobre gel de sílice (Biotage SP4), eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en hexano, para producir 1-etil-5-[[trifenilmetil]oxi]metil]-2-pirrolidinona pura (7,09 g).

15 (ii) Se añadió una disolución 2M de diisopropilamina de litio en tetrahidrofurano (1,912 ml, 3,82 mmol), a una disolución de 1-etil-5-[[trifenilmetil]oxi]metil]-2-pirrolidinona (1,34 g, 3,48 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78°C. Se añadió luego yodometano (0,239 ml, 3,82 mmol) y, después de agitar durante una hora más a -78°C, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se volvió a enfriar hasta -78°C y se trató, gota a gota, con otra parte alícuota de una disolución 2M de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (1,912 ml, 3,82 mmol). Después de agitar por una hora más a -78°C, la mezcla se trató nuevamente con yodometano (0,239 ml, 3,82 mmol) y luego la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió rápidamente con cloruro de amonio saturado acuoso y luego se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron luego con agua (3x) y después con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron hasta obtener un sólido oleoso bruto (1,7 g). El sólido bruto se purificó por cromatografía automática en columna rápida sobre gel de sílice (Biotage SP4), eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en hexano, para proporcionar las fracciones de producto bruto (es decir, 1-etil-3,3-dimetil-5-[[trifenilmetil]oxi]metil]-2-pirrolidinona (0,468 g)) como también material monoalquilado bruto (es decir, 1-etil-3-metil-5-[[trifenilmetil]oxi]metil]-2-pirrolidinona (0,524 g)) y una mezcla de estos dos (0,240 g). El producto deseado se apartó mientras se combinaban 1-etil-3-metil-5-[[trifenilmetil]oxi]metil]-2-pirrolidinona y el material mixto, y se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Esta disolución se añadió luego gota a gota a una disolución 2M de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (1,912 ml, 3,82 mmol) a -78°C y se siguió agitando a esta temperatura durante 1 h. Se añadió luego yodometano (0,239 ml, 3,82 mmol) a la mezcla, y ésta se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 4 horas. El tratamiento según lo anteriormente descrito produjo una partida adicional de 1-etil-3,3-dimetil-5-[[trifenilmetil]oxi]metil]-2-pirrolidinona (0,846 g) como un aceite que se combinó con el material previamente apartado (masa total = 1,08 g) y se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

20 (iii) Se lavó Amberlyst 15® (5,56 g, 26,1 mmol) tres veces con metanol y luego se añadió una disolución de 1-etil-3,3-dimetil-5-[[trifenilmetil]oxi]metil]-2-pirrolidinona (1,08 g, 2,61 mmol) en metanol (50 ml). La mezcla se dejó en reposo durante 4 días a temperatura ambiente y luego se quitó la resina por filtración (lavando con metanol). Las fracciones de metanol combinadas se concentraron para dar un aceite bruto (1,62 g) que se purificó por cromatografía automática en columna rápida sobre gel de sílice (Biotage SP4), eluyendo con un gradiente 0-100% de acetato de etilo en hexano, para obtener 1-etil-5-(hidroximetil)-3,3-dimetil-2-pirrolidinona pura (0,376 g) como un aceite que se solidificó en reposo.

25 (iv) Se combinaron 1-etil-5-(hidroximetil)-3,3-dimetil-2-pirrolidinona (0,366 g, 2,1 mmol), clorito de sodio (0,387 g, 4,3 mmol) y disolución acuosa tampón monobásica de sodio 1M (2,46 ml, 2,46 mmol) en acetonitrilo (3 ml), y se calentaron a 40°C. Se añadieron luego a la mezcla algunos cristales de TEMPO (radical libre 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiloxi) y aproximadamente 1 gota de blanqueador (disolución de hipoclorito de sodio, disponible como cloro >12%) y se siguió agitando a 40°C durante 4 horas. La mezcla se vertió después en hielo que contenía sulfito de sodio al 1% p/p, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio saturado acuoso y luego se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar 1-etil-4,4-dimetil-5-oxoprolina (0,392 g) como un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional. $m/z [M+H]^+$ = 186.

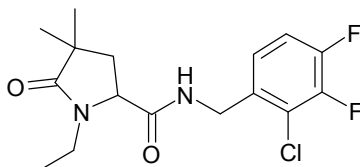
Ejemplo 131 *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-etil-4,4-dimetil-5-oxoprolinamida (E131)



Se preparó *N*-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-etil-4,4-dimetil-5-oxoprolinamida en un modo análogo a aquel descrito para la síntesis de *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-etil-4,4-dimetil-5-oxoprolinamida (**E130**) pero usando {[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil}amina en lugar de [(2-cloro-4-fluorofenil)metil]amina.

LC/MS [M+H]⁺ = 377/379, tiempo de retención = 2,63 minutos.

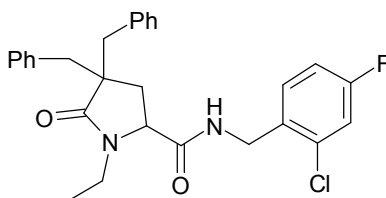
5 **Ejemplo 132** *N*-[(2-cloro-3,4-difluorofenil)metil]-1-etil-4,4-dimetil-5-oxoprolinamida (**E132**)



10 Se preparó *N*-[(2-cloro-3,4-difluorofenil)metil]-1-etil-4,4-dimetil-5-oxoprolinamida en un modo análogo a aquel descrito anteriormente para la síntesis de *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-etil-4,4-dimetil-5-oxoprolinamida (**E130**) pero usando hidrocloreto de [(2-cloro-3,4-difluorofenil)metil]amina (preparado como se describió anteriormente para el Ejemplo 36) en lugar de [(2-cloro-4-fluorofenil)metil]amina.

LC/MS [M+H]⁺ = 345/347, tiempo de retención = 2,43 minutos.

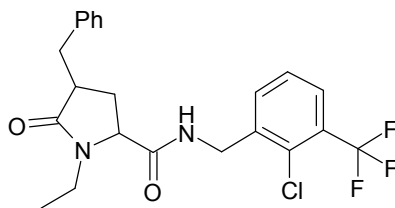
Ejemplo 133 *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-etil-5-oxo-4,4-bis(fenilmetil)prolinamida (**E133**)



15 Se preparó *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-etil-5-oxo-4,4-bis(fenilmetil)prolinamida en un modo análogo a aquel descrito anteriormente para la síntesis de *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-etil-4,4-dimetil-5-oxoprolinamida (**E130**) pero usando 1-etil-5-oxo-4,4-bis(fenilmetil)prolina en lugar de 1-etil-4,4-dimetil-5-oxoprolina. Se preparó 1-etil-5-oxo-4,4-bis(fenilmetil)prolina en un modo análogo a aquel descrito para 1-etil-4,4-dimetil-5-oxoprolina del ejemplo 130 anterior, pero usando 1-etil-3,3-bis(fenilmetil)-5-[[trifenilmetil]oxi]metil]-2-pirrolidinona (aislada como producto secundario en el método B, Ejemplo 37) en lugar de 1-etil-3,3-dimetil-5-[[trifenilmetil]oxi]metil]-2-pirrolidinona.

20 LC/MS [M+H]⁺ = 479/481, tiempo de retención = 3,32 minutos.

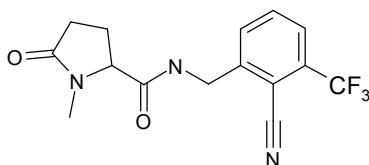
Ejemplo 134 *N*-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-etil-5-oxo-4-(fenilmetil)prolinamida (**E134**)



25 Se preparó *N*-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-etil-5-oxo-4-(fenilmetil)prolinamida en un modo análogo a aquel descrito anteriormente para la síntesis de *N*-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-etil-5-oxo-4-(fenilmetil)prolinamida (**E37**), pero usando {[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil}amina en lugar de [(2-cloro-4-fluorofenil)metil]amina. Se usó el Método B, como se describió en el Ejemplo 37, para preparar la 1-etil-5-oxo-4-(fenilmetil)prolina.

LC/MS [M+H]⁺ = 439/441, tiempo de retención = 2,99 minutos.

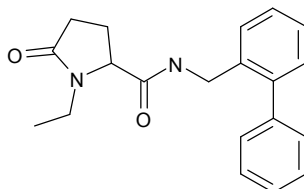
Ejemplo 135 *N*-[2-ciano-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxoprolinamida (**E135**)



Se preparó *N*-{[2-ciano-3-(trifluorometil)fenil]metil}-1-metil-5-oxoprolinamida en un modo análogo a aquel descrito anteriormente para la síntesis de *N*-{[2-ciano-3-(trifluorometil)fenil]metil}-1-etil-5-oxoprolinamida (**E105**) pero usando 1-metil-5-oxo-prolina en lugar de 1-etil-5-oxo-prolina.

LC/MS $[M+H]^+$ = 326, tiempo de retención = 2,02 minutos.

5 **Ejemplo 136** *N*-(2-bifenililmetil)-1-etil-5-oxoprolinamida (**E136**)



Se preparó *N*-(2-bifenililmetil)-1-etil-5-oxoprolinamida en un modo análogo a aquel descrito anteriormente para la síntesis de *N*-[(2,3-dimetilfenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida (**E50**) pero usando (2-bifenililmetil)amina en lugar de 2,3-dimetil bencilamina.

10 LC/MS $[M+H]^+$ = 323, tiempo de retención = 2,38 minutos.

Reactor de microondas

Cuando se indica en los ejemplos anteriores, el reactor de microondas utilizado fue un Biotage Initiator™. Las reacciones se llevaron a cabo usando potencia eléctrica normal a menos que se especifique de otro modo.

HPLC automática dirigida a masas

15 Cuando se indica en los ejemplos anteriores, la purificación por HPLC automática dirigida a masas se llevó a cabo usando el aparato y las condiciones siguientes:

Hardware

Módulo de Gradiente Binario Waters 2525

Bomba de Preparación Waters 515

20 Módulo de Control de Bomba Waters

Colector de Inyección Waters 2767

Conductor de Fluidos de la Columna Waters

Detector de Serie de Fotodiodos Waters 2996

Espectrómetro de Masas Waters ZQ

25 Colector de fracciones Gilson 202

Colector de residuos Gilson Aspec

Software

Waters Masslynx versión 4 SP2

Columna:

30 Las columnas usadas son Waters Atlantis, cuyas dimensiones son 19 mm x 100 mm (escala pequeña) y 30 mm x 100 mm (escala grande). El tamaño de partículas de la fase estacionaria es de 5 µm.

Disolventes

A: Disolvente acuoso = agua + ácido fórmico al 0,1%

B: Disolvente orgánico = Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%

35 Disolvente de preparación = Metanol : agua

Disolvente de aclarado de agujas = Metanol

Métodos

Se usan cinco métodos dependiendo del tiempo de retención analítico del compuesto de interés. Todos tienen un tiempo de ejecución de 13,5 minutos, que comprende un gradiente de 10 minutos seguido de un lavado abundante de la columna de 3,5 minutos y una etapa de re-equilibrado.

5 Escala Grande/Pequeña 1,0-1,5 = 5-30% de B

Escala Grande/Pequeña 1,5-2,2 = 15-55% de B

Escala Grande/Pequeña 2,2-2,9 = 30-85% de B

Escala Grande/Pequeña 2,9-3,6 = 50-99% de B

10 Escala Grande/Pequeña 3,6-5,0 = 80-99% de B (en 6 minutos seguida de lavado abundante de 7,5 minutos y re-equilibrado)

Caudal

Todos los métodos anteriores tienen un caudal de 20 ml/min (Small Scale) o 40 ml/min (Large Scale)

HPLC quiral

15 Los aparatos y las condiciones utilizados para caracterizar la pureza enantiómera de las muestras seleccionadas fueron los siguientes:

Método a)

Instrumento: Agilent 1100 Serie Liquid Chromatogram

Columna: Chiralpak AD (250mm x 4,6mm; tamaño de partícula 10um)

Fase móvil: Heptano:etanol absoluto (70:30) v/v bomba mixta

20 Caudal: 1 ml/min

Temperatura: Ambiente

Longitud de onda U.V.: 215 nM

Método (B)

Instrumento: Agilent 1100 Serie Liquid Chromatogram

25 Columna: Chiralpak AD (250mm x 4,6mm; tamaño de partícula 10um)

Fase móvil: Heptano:etanol absoluto (50:50) v/v bomba mixta

Caudal: 1 ml/min

Temperatura: Ambiente

Longitud de onda U.V.: 215 nM

30 **Método (C)**

Instrumento: Agilent 1100 Serie Liquid Chromatogram

Columna: Chiralpak AD (250mm x 4,6mm; tamaño de partícula 10um)

Fase móvil: Heptano:etanol absoluto (80:20) v/v bomba mixta

Caudal: 1 ml/min

35 Temperatura: Ambiente

Longitud de onda U.V.: 215 nM

Método (D)

Instrumento: Agilent 1100 Serie Liquid Chromatogram

Columna: Chiralpak AS (250mm x 4,6mm; tamaño de partícula 10um)

Fase móvil: Heptano:etanol absoluto (80:20) v/v bomba mixta

Caudal: 1 ml/min

Temperatura: Ambiente

5 Longitud de onda U.V.: 215 nM

Cromatografía líquida / Espectrometría de masas

El análisis de los Ejemplos anteriores por Cromatografía Líquida / Espectrometría de Masas (LC/MS) se llevó a cabo usando los siguientes aparatos y condiciones:

Hardware

10 Bomba de gradiente Agilent 1100

Autoinyector Agilent 1100

Detector Agilent 1100 DAD

Desgasificador Agilent 1100

Estufa Agilent 1100

15 Controlador Agilent 1100

Espectrómetro de Masas Waters ZQ

Sedere Sedex 85

Software

Waters Masslynx versión 4.0 SP2

20 **Columna:**

La columna usada es una Waters Atlantis, cuyas dimensiones son 4,6 mm x 50 mm. El tamaño de partículas de la fase estacionaria es de 3 µm.

Disolventes

A: Disolvente acuoso = agua + ácido fórmico al 0,05%

25 B: Disolvente orgánico = Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%

Método

El método genérico usado tiene un tiempo de ejecución de 5 minutos.

Tiempo / min	%B
0	3
0,1	3
4	97
4,8	97
4,9	3
5,0	3

El método anterior tiene un caudal de 3 ml/min

30 El volumen de inyección para el método genérico es 5 ul.

La temperatura de la columna es de 30 grados.

El intervalo de detección UV es de 220 a 330 nm.

Datos farmacológicos

5 Los compuestos de la invención se pueden ensayar para actividad biológica *in vitro* en el receptor P2X7 de acuerdo con los siguientes estudios:

Ensayo de acumulación de etidio

10 Los estudios se realizaron usando un tampón de ensayo de NaCl de la siguiente composición (en mM): NaCl 140mM, HEPES 10, *N*-metil-D-glucamina 5, KCl 5,6, D-glucosa 10, CaCl₂ 0,5 (pH 7,4). Se cultivaron células HEK293, que expresan los receptores P2X7 humanos recombinantes, en placas de 96 pocillos pre-tratadas con poli-L-lisina durante 18-24 h. (La clonación del receptor P2X7 humano se describe en el documento US 6.133.434). Las células se lavaron dos veces con 350µl de tampón de ensayo antes de la adición de 50µl del compuesto de ensayo. Las células se incubaron luego a temperatura ambiente (19-21 °C) durante 30 min antes de la adición de ATP y etidio (concentración de ensayo final 100µM). La concentración de ATP se seleccionó cercana al CE₈₀ para el tipo de receptor y fue 1 mM para los estudios en el receptor P2X7 humano. Las incubaciones continuaron durante 8 ó 16 min y finalizaron con la adición de 25µl de sacarosa 1,3M que contenía 5mM del antagonista del receptor P2X7 receptor reactivo negro 5 (Aldrich). La acumulación celular de etidio se determinó midiendo la fluorescencia (longitud de onda de excitación de 530nm y longitud de onda de emisión de 620nm) de debajo de la placa con un Canberra Packard Fluorocount (Pangbourne, Reino Unido) o un Flexstation.II (Molecular Devices). Los valores pCI₅₀ antagonistas para bloquear las respuestas ATP se determinaron usando las técnicas de ajuste de curvas iterativas.

20 Ensayo Ca de Lectora de placa de imágenes fluorescentes (FLIPR)

Los estudios se realizaron usando un tampón de ensayo de NaCl de la siguiente composición (en mM) para P2X7 humano: 137 NaCl; 20 HEPES; 5,37 KCl; 4,17 NaHCO₃; 1 CaCl₂; 0,5 MgSO₄; y 1g/L de D-glucosa (pH 7,4).

25 Se cultivaron células HEK293, que expresan los receptores P2X7 humanos recombinantes, en placas de 384 pocillos pre-tratadas con poli-L-lisina durante 42-48h. (La clonación del receptor P2X7 humano se describe en el documento US 6.133.434). Las células se lavaron tres veces con 80µl de tampón de ensayo, se cargaron durante 1h a 37°C con 2µM Fluo4 (Teflabs), se lavaron tres veces de nuevo y se dejaron con 30µl tampón antes de la adición de 10 µl de 4x del compuesto de ensayo concentrado. Las células se incubaron luego a temperatura ambiente durante 30 min antes de la adición (en línea, mediante instrumento FLIPR384 o FLIPR3 (Molecular Devices)) de Benzoilbenzoil-ATP (BzATP), concentración de ensayo final 60µM. La concentración de BzATP se eligió cercana al CE₈₀ para el tipo de receptor. Las incubaciones y lecturas continuaron durante 90 segundos, y el incremento de calcio intracelular se determinó midiendo la fluorescencia (longitud de onda de excitación de 488nm y longitud de onda de emisión de 516nm) de debajo de la placa, con cámara FLIPR CCD. Los valores pCI₅₀ antagonistas para bloquear las respuestas BzATP se determinaron usando técnicas de ajuste de curvas iterativas.

35 Los compuestos de los Ejemplos 1-136 se ensayaron en el ensayo Ca FLIPR Ca y/o en el Ensayo de Acumulación de Etidio para la actividad del antagonista de los receptores P2X7 humanos y se halló que tienen valores pCI₅₀ > 4,7 en el Ensayo Ca FLIPR y/o valores pCI₅₀ > 5,5 en el Ensayo de Acumulación de Etidio.

Datos *in vivo*

Modelo de rata de dolor neuropático

40 Colocando ligaduras constrictivas flojas alrededor del nervio ciático común, se puede producir una mononeuropatía periférica, que proporciona así un modelo de rata de dolor neuropático, Bennet *et al.*, Pain, Vol.33, pp87-107 (1988). Ratas macho adultas aleatorias Hooded (180-200g) de Charles River, Reino Unido se anestesiaron con isoflurano (3%). El nervio ciático de la pierna izquierda se expuso en el nivel medio del muslo y se ataron 4 ligaduras flojas de catgut Chromic 4.0 alrededor del nervio como lo describen Bennet *et al.*, Pain, Vol.33, pp87-107 (1988). Se cerró la herida y se aseguró con grapas. Las ratas control se sometieron al mismo procedimiento pero no se aplicaron ligaduras sueltas. La presencia de alodinia mecánica (táctil) se evaluó usando aplicación manual de monofilamentos de pelo Von Frey. Los monofilamentos se aplicaron en orden ascendente a la región plantar de la garra trasera (intervalo: 1,4g-26g). Cada pelo se aplicó durante aprox. 3-5 segundos hasta que se observó una respuesta de retirada de la pata. Después de la confirmación con reaplicación de pelos inferiores y/o superiores, se registró el pelo más inferior en dar una retirada de la pata como la respuesta umbral (g). Cuando se estableció la alodinia estable, a las ratas se les administró, 26-33 días después de la cirugía, el compuesto dos veces al día durante 8 días, y se registraron las mediciones de alodinia por lo menos tres veces durante el período de administración. *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-metil-5-oxo-prolinamida (**E10**) y *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxoprolinamida (**E51**) revirtieron significativamente la alodinia mecánica inducida por CCI en comparación con la respuesta del vehículo.

55 Modelo de rata de dolor articular

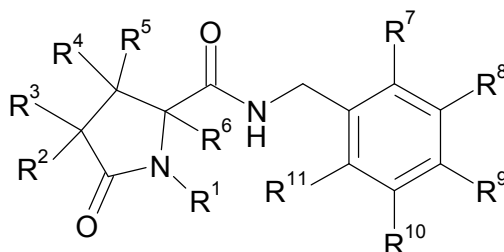
Midiendo la hipersensibilidad post inyección intra-articular de FCA a la rodilla, se puede evaluar la eficacia de un analgésico potencial para revertir la hipersensibilidad inducida por FCA en un modelo de dolor articular de dolor inflamatorio crónico. Las ratas macho adultas aleatorias Hooded (150-180g) de Charles River, Reino Unido se anestesiaron brevemente con isoflurano (3%). Se les inyectó a las ratas 150 µl de adyuvante completo de Freund (FCA) en la articulación de la rodilla izquierda (intra-articularmente). Se midió la capacidad de soportar peso en cada pata trasera (carga de peso, g) antes y después de usar un Promediador de Peso de Doble Canal (Linton Instruments). Cuando se estableció una diferencia estable en la carga de peso entre las patas inyectadas y contralaterales, se administró una dosis oral a las ratas (normalmente 13-17 días después de la cirugía) del compuesto dos veces al día durante 5 días con mediciones de carga de peso que se registraron a diario. *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-metil-5-oxo-prolinamida (**E10**) y *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxoprolinamida (**E51**) revirtieron significativamente la diferencia inducida por FCA (i.art) en la carga de peso, en comparación con la respuesta del vehículo, y produjeron ED50 <20mg/kg obtenidos a partir de los cálculos del Área Debajo de la Curva (AUC).

Modelo de rata de dolor inflamatorio agudo

Un modelo animal útil para dolor inflamatorio agudo es el modelo de inflamación inducido por Adyuvante Completo de Freund (FCA). Clayton *et al.* describen un modelo similar que usa carragenina en lugar de FCA, en Br. J. Pharmacol. 1997; 120, 219P. Las ratas macho adultas aleatorias Hooded (180-220g) de Charles River, Reino Unido, recibieron una inyección intraplantar (i.pl) de 100 µl de FCA en la superficie plantar de la pata trasera izquierda. Se midió la capacidad de soportar peso en cada extremidad trasera (carga de peso g) antes y 24 horas después de la inyección de FCA, usando un Promediador de Peso de Doble Canal (Linton Instruments). Después de la lectura post-FCA, las ratas se administraron típicamente por vía oral con el compuesto, después de lo cual se registraron las mediciones de carga de peso. *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-metil-5-oxo-prolinamida (**E10**) y *N*-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxoprolinamida (**E51**) revirtieron significativamente la diferencia inducida por FCA (i.pl) en la carga de peso, en comparación con la respuesta del vehículo y produjeron ED50 <20mg/kg obtenidos a partir de las curvas de dosis y respuesta.

REIVINDICACIONES

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



(I)

5 donde:

R^1 representa metilo o etilo, o cicloalquilo C_{3-5} no sustituido, piridinilmetil-, fenilo o bencilo;

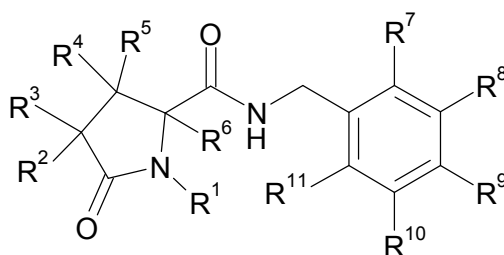
R^2 y R^3 independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , arilmetil-, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilmetil- C_{3-6} ; y cualquiera de dichos alquilo C_{1-6} , arilmetil-, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilmetil- C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno;

10 R^4 , R^5 y R^6 independientemente representan hidrógeno, flúor o metilo; y

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} independientemente representan hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo, y cualquiera de dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; o R^{10} y R^{11} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de benceno que está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno;

15 con la condición de que cuando R^7 y R^{11} se seleccionan ambos de hidrógeno o flúor, por lo menos uno de R^8 , R^9 y R^{10} es un átomo de halógeno, o R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y CF_3 , y uno, pero no más de uno, de R^8 , R^9 y R^{10} es CF_3 .

2. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



(I)

20 donde:

R^1 representa metilo o etilo, o cicloalquilo C_{3-5} no sustituido, fenilo o bencilo;

25 R^2 y R^3 independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , arilmetilo, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilmetilo C_{3-6} ; y cualquiera de dichos alquilo C_{1-6} , arilmetilo, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilmetilo C_{3-6} puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno;

R^4 , R^5 y R^6 independientemente representan hidrógeno o flúor; y

30 R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} independientemente representan hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo; y cualquiera de dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno;

con la condición de que cuando R^7 y R^{11} independientemente representan hidrógeno o flúor, por lo menos uno de R^8 , R^9 y R^{10} es un átomo de halógeno.

3. Un compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde:

R² y R³ representan ambos hidrógeno;

R⁴, R⁵ y R⁶ independientemente representan hidrógeno o metilo; y

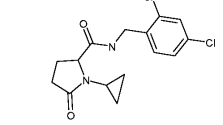
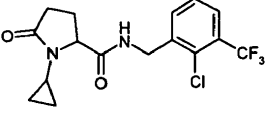
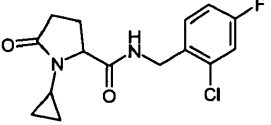
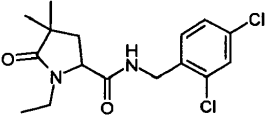
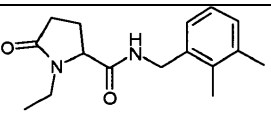
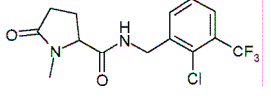
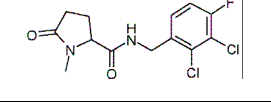
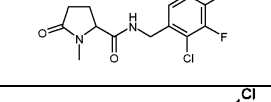
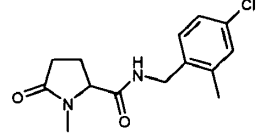
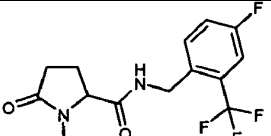
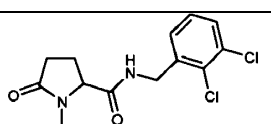
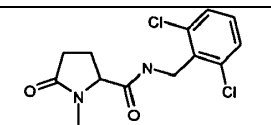
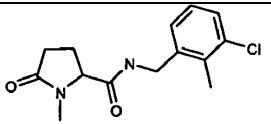
R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ independientemente representan hidrógeno, cloro, flúor, bromo, metilo o trifluorometilo.

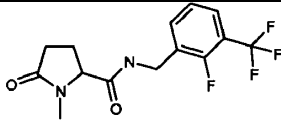
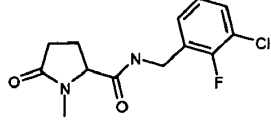
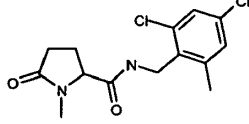
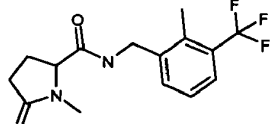
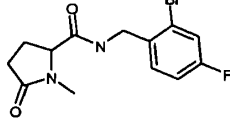
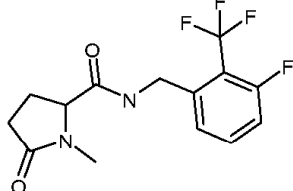
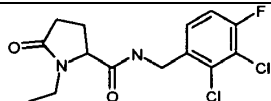
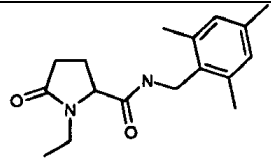
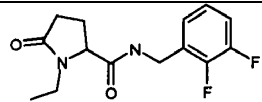
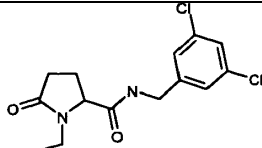
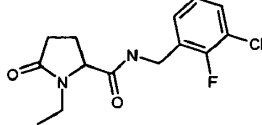
- 5 4. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales, según la reivindicación 1, que es un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe a continuación:

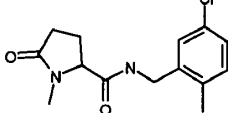
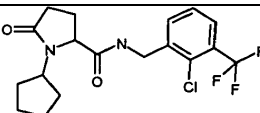
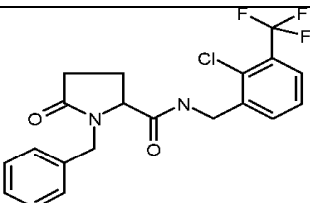
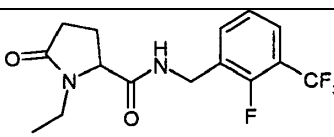
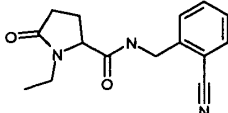
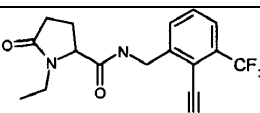
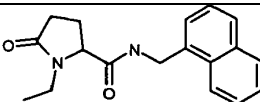
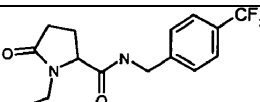
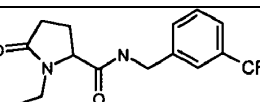
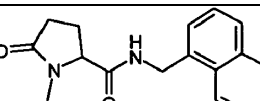
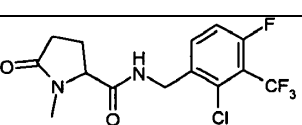
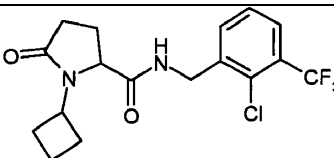
Nombre químico	Estructura
N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil-5-oxo-1-(fenilmetil)-prolinamida	
N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil-1-etil-5-oxoprolinamida	
N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil-1-ciclopentil-5-oxoprolinamida	
N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil-1-ciclobutil-5-oxoprolinamida	
N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil-5-oxo-1-fenil-prolinamida	
N-[(2,4-diclorofenil)metil-1-metil-5-oxoprolinamida	
N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil-1-metil-5-oxoprolinamida	
1-etil-5-oxo-N-[(2,3,4-trifluorofenil)metil]-prolinamida	
N-[(2-bromofenil)metil-1-etil-5-oxoprolinamida	

Nombre químico	Estructura
<i>N</i> -[(2-cloro-6-fluorofenil)metil-1-etil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(3-clorofenil)metil-1-etil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(4-clorofenil)metil-1-etil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(2,4-diclorofenil)metil-1-etil-5-oxo-prolinamida	
1-etil-5-oxo- <i>N</i> -[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-prolinamida	
<i>N</i> -[(4-cloro-2-metilfenil)metil-1-etil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(2-cloro-3,6-difluorofenil)metil-1-etil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(2-clorofenil)metil-1-etil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(3,4-diclorofenil)metil-1-etil-5-oxo-prolinamida	
1-etil- <i>N</i> -[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(2,4-dimetilfenil)metil-1-etil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(2-cloro-6-metilfenil)metil-1-etil-5-oxoprolinamida	

Nombre químico	Estructura
<i>N</i> -[(2-cloro-6-fluoro-3-metilfenil)metil-1-etil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(6-cloro-2-fluoro-3-metilfenil)metil-1-etil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(2,3-diclorofenil)metil-1-etil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(3-cloro-2-metilfenil)metil-1-etil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(2,6-diclorofenil)metil-1-etil-5-oxoprolinamida	
1-etil- <i>N</i> -[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(4-bromo-2-fluorofenil)metil-1-etil-5-oxoprolinamida	
1-etil- <i>N</i> -[(2-metilfenil)metil]-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(2-cloro-3,4-difluorofenil)metil-1-etil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(2-cloro-4-fluorofenil)metil-1-etil-5-oxo-4-(fenilmetil)prolinamida	

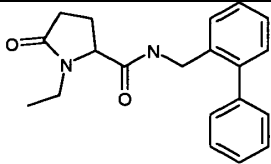
Nombre químico	Estructura
1-ciclopropil-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-5-oxoprolinamida	
N-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil)-1-ciclopropil-5-oxoprolinamida	
N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-ciclopropil-5-oxoprolinamida	
N-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-etil-4,4-dimetil-5-oxoprolinamida	
N-[(2,3-dimetilfenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	
N-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil)-1-metil-5-oxoprolinamida	
N-[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	
N-[(2-cloro-3,4-difluorofenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	
N-[(4-cloro-2-metilfenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	
N-[(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil)-1-metil-5-oxoprolinamida	
N-[(2,3-diclorofenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	
N-[(2,6-diclorofenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	
N-[(3-cloro-2-metilfenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	

Nombre químico	Estructura
<i>N</i> -{[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-1-metil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(3-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(2,4-dicloro-6-metilfenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	
1-metil- <i>N</i> -{[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil}-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(2-bromo-4-fluorofenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -{[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-1-metil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	
1-etil-5-oxo- <i>N</i> -[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-prolinamida	
<i>N</i> -[(2,3-difluorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(3,5-diclorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(3-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	

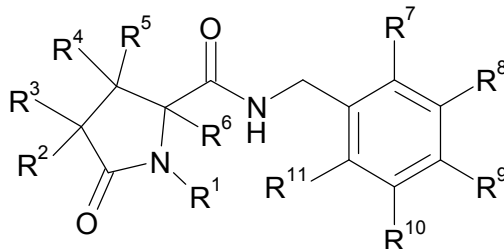
Nombre químico	Estructura
<i>N</i> -[(5-cloro-2-metilfenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-ciclopentil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-1-(fenilmetil)-prolinamida	
1-etil- <i>N</i> -[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(2-cyanofenil)metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[[2-ciano-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-etil-5-oxoprolinamida	
1-etil- <i>N</i> -(1-naphthalenylmetil)-5-oxoprolinamida	
1-etil-5-oxo- <i>N</i> -[[4-(trifluorometil)fenil]metil]prolinamida	
1-etil-5-oxo- <i>N</i> -[[3-(trifluorometil)fenil]metil]prolinamida	
1-metil- <i>N</i> -(1-naphthalenylmetil)-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[[2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-metil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-ciclobutil-5-oxoprolinamida	

Nombre químico	Estructura
<i>N</i> -[(3-cloro-2-metilfenil)metil-1-ciclobutil-5-oxoprolinamida	
1-ciclobutil- <i>N</i> -[(2,4-diclorofenil)metil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(2-cloro-3,4-difluorofenil)metil-1-ciclobutil-5-oxoprolinamida	
1-ciclobutil- <i>N</i> -[(2,3-diclorofenil)metil-5-oxoprolinamida	
1-ciclobutil- <i>N</i> -[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-1-(2-piridinilmetil)prolinamida	
<i>N</i> -[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-5-oxo-1-(3-piridinilmetil)prolinamida	
<i>N</i> -[(2,4-diclorofenil)metil-5-oxo-1-(3-piridinilmetil)prolinamida	
1-ciclopropil- <i>N</i> -[(2,4-diclorofenil)metil-2-metil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(2,4-diclorofenil)metil-1-etil-2-metil-5-oxoprolinamida	

Nombre químico	Estructura
1-ciclobutil- <i>N</i> -[(2,4-diclorofenil)metil-2-metil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(2,4-diclorofenil)metil-1,2-dimetil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(2,4-diclorofenil)metil-1,3,3-trimetil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -{[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-1,3,3-trimetil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -{[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-1,3-dimetil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(2-cloro-4-fluorofenil)metil-1-etil-4,4-dimetil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -{[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-1-etil-4,4-dimetil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(2-cloro-3,4-difluorofenil)metil-1-etil-4,4-dimetil-5-oxoprolinamida	
<i>N</i> -[(2-cloro-4-fluorofenil)metil-1-etil-5-oxo-4,4-bis(fenilmetil)prolinamida	
<i>N</i> -{[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-1-etil-5-oxo-4-(fenilmetil)prolinamida	
<i>N</i> -{[2-ciano-3-(trifluorometil)fenil]metil}-1-metil-5-oxoprolinamida	

Nombre químico	Estructura
<i>N</i> -(2-bifenililmetil)-1-etil-5-oxoprolinamida	

5. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, según la reivindicación 1, que es *N*-{[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-1-metil-5-oxoprolinamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
6. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, según la reivindicación 1, que es *N*-{[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-1-metil-5-oxo-L-prolinamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
7. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, según la reivindicación 1, que es *N*-{[(2,4-diclorofenil)metil]-1-metil-5-oxoprolinamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
8. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, según la reivindicación 1, que es *N*-{[(2,4-diclorofenil)metil]-1-metil-5-oxo-L-prolinamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en terapia.
11. Un compuesto, o una de sus sales, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el
- 15 tratamiento o la prevención de dolor, inflamación o una enfermedad neurodegenerativa.
12. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



(I)

donde:

- 20 R^1 representa alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilmetil - C_{3-6} o piridinilmetil-, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; o fenilo o bencilo no sustituido;
- 25 R^2 y R^3 independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , arilmetil-, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} o cicloalquilmetil- C_{3-6} ; y cualquiera de dichos alquilo C_{1-6} , arilmetil-, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} o cicloalquilmetil- C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno;
- R^4 , R^5 y R^6 independientemente representan hidrógeno o flúor; y
- 30 R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} independientemente representan hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo; y cualquiera de dichos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; o R^{10} y R^{11} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de benceno que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno;
- con la condición de que cuando R^7 y R^{11} independientemente se seleccionan ambos de hidrógeno o flúor, por lo menos uno de R^8 , R^9 y R^{10} es un átomo de halógeno, o R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y CF_3 y uno, pero no más de uno, de R^8 , R^9 y R^{10} es CF_3 ,
- 35 para uso en el tratamiento o la prevención de dolor, inflamación o una enfermedad neurodegenerativa.

13. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales, para uso en el tratamiento o prevención de dolor, inflamación o una enfermedad neurodegenerativa según la reivindicación 12, en donde

R¹ representa alquilo C₁₋₄ no sustituido, alqueno C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, piridinilmetil-, fenilo o bencilo;

R² y R³ representan ambos hidrógeno;

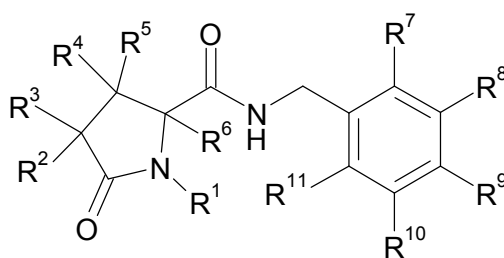
5 R⁴, R⁵ y R⁶ independientemente representan hidrógeno o metilo; y

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ independientemente representan hidrógeno, cloro, flúor, bromo, metilo o trifluorometilo.

14. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales, para uso en el tratamiento o la prevención de dolor, inflamación o una enfermedad neurodegenerativa, según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde el uso para el tratamiento o la prevención de dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor visceral, o para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

10

15. Uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



(I)

donde:

15 R¹ representa alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilmetil- C₃₋₆, o piridinilmetil-, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; o fenilo o bencilo no sustituido;

20 R² y R³ independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, arilmetil-, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o cicloalquilmetil- C₃₋₆; y cualquiera de dichos alquilo C₁₋₆, arilmetil-, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o cicloalquilmetil- C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno;

R⁴, R⁵ y R⁶ independientemente representan hidrógeno, flúor o metilo; y

25 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ independientemente representan hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo; y cualquiera de dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; o R¹⁰ y R¹¹ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de benceno que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno;

con la condición de que cuando R⁷ y R¹¹ independientemente se seleccionan ambos de hidrógeno o flúor, por lo menos uno de R⁸, R⁹ y R¹⁰ es un átomo de halógeno, o R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y CF₃ y uno, pero no más de uno, de R⁸, R⁹ y R¹⁰ es CF₃,

30 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de dolor, inflamación o una enfermedad neurodegenerativa.