

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 405**

51 Int. Cl.:
C07D 207/22 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06806110 .0**
96 Fecha de presentación: **06.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1934177**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.06.2008**

54 Título: **Derivados de prolinamida como moduladores del canal de sodio**

30 Prioridad:
10.10.2005 GB 0520581
11.11.2005 GB 0523045
27.02.2006 GB 0603900
18.09.2006 GB 0618336

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.09.2012

73 Titular/es:
Convergence Pharmaceuticals Limited
90 High Holborn
London WC1V 6XX, GB

72 Inventor/es:
ALVARO, Giuseppe;
BERGAUER, Markus;
GIOVANNINI, Riccardo y
PROFETA, Roberto

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 387 405 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

Derivados de prolinamida como moduladores del canal de sodio.

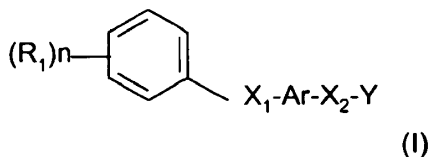
La presente invención se refiere a un derivado de α -aminocarboxiamida, sales y solvatos del mismo, y al uso de este derivado, sus sales y solvatos en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por la modulación de canales de sodio con apertura por voltaje dependientes del uso. Además, la invención se refiere a composiciones que contienen este derivado, sales y solvatos del mismo, y a procedimientos para su preparación.

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

La familia de canales de sodio con apertura por voltaje está formada por 10 subtipos, cuatro de los cuales son específicos del cerebro, Nav1.1, 1.2, 1.3 y 1.6. De los otros subtipos, Nav1.4 se encuentra sólo en el músculo esquelético, Nav1.5 es específico del músculo cardíaco, y Nav1.7, 1.8 y 1.9 se encuentran predominantemente en neuronas sensoriales. El sitio de unión hipotético para los bloqueantes del canal de sodio dependiente del uso está altamente conservado entre todos los subtipos. Como resultado, los fármacos tales como lidocaína, lamotrigina y carbamazepina no distinguen entre los subtipos. Sin embargo, puede lograrse una selectividad como resultado de las diferentes frecuencias en las que funcionan normalmente los canales.

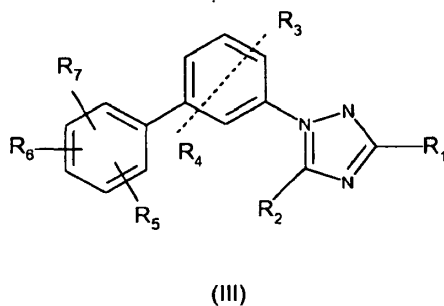
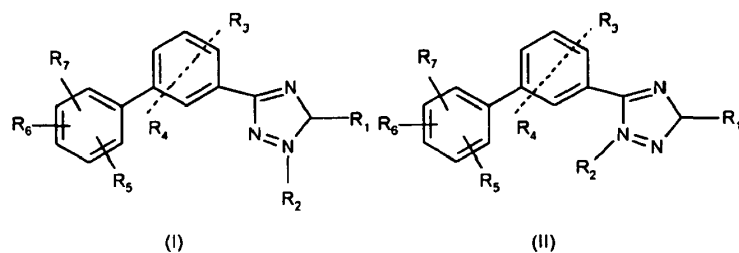
Los fármacos que bloquean los canales de sodio con apertura por voltaje de una manera dependiente del uso también se emplean en el tratamiento del trastorno bipolar, para reducir los síntomas de la manía o la depresión, o como estabilizadores anímicos para evitar la aparición de episodios anímicos. Las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

La solicitud de patente internacional publicada WO05/000309 (Ionix Pharmaceuticals Limited) describe el uso de compuestos de fórmula (I), en donde R_1 es un sustituyente orgánico, X_1 y X_2 son enlaces directos o restos espaciadores, Ar es arilo o heteroarilo e Y es un grupo aminoalquilo sustituido o un resto que contiene heteroarilo, heterociclilo o fenilo:



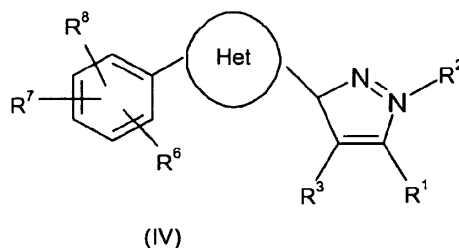
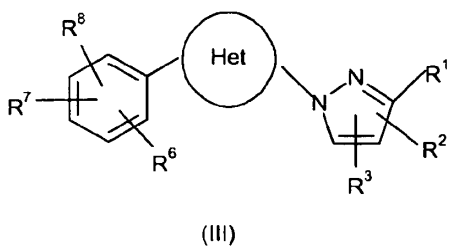
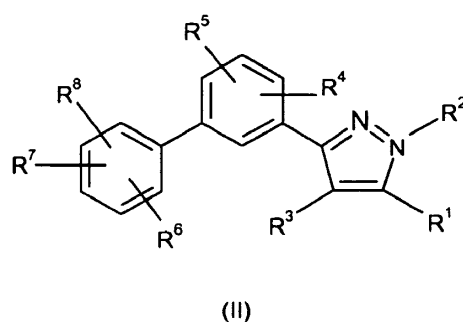
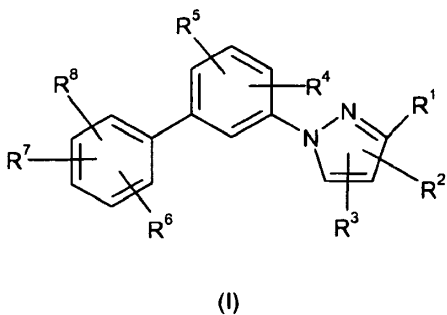
Estos compuestos son inhibidores de los canales de sodio específicos de neuronas sensoriales, y se dice que son útiles en el tratamiento del dolor crónico y agudo, tinnitus, trastornos intestinales, disfunción de la vejiga y enfermedades desmielinizantes.

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



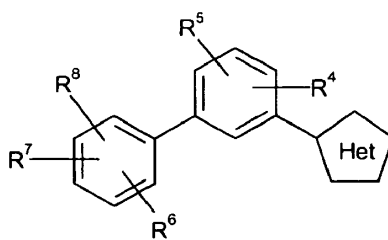
5 Se dice que estos compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con la actividad del canal de sodio que incluyen, por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, epilepsia, síndrome del intestino irritable, depresión y otros.

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



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

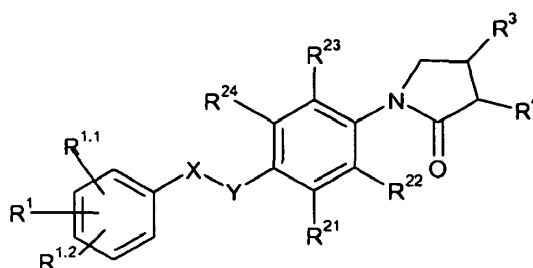
La solicitud de patente internacional publicada WO04/094395 (Merck & Co.) describe tiazoles, oxazoles e imidazoles sustituidos con biarilo de fórmula (I) como bloqueantes del canal de sodio:



(I)

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

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



(I)

El documento EP 1 524 265 describe una serie de derivados de prolinamida como bloqueantes del canal de sodio y/o calcio o inhibidores MAO-B selectivos.

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

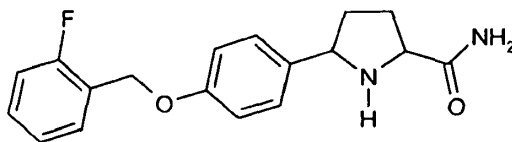
El objeto de la presente invención es identificar un compuesto que modula los canales del sodio con apertura por voltaje.

En una realización, el compuesto será un inhibidor del canal de sodio dependiente del uso.

En otra realización, el compuesto será un inhibidor dependiente del uso del canal de sodio de subtipo NaV1.3.

15 Otro objeto de la invención es identificar un inhibidor del canal de sodio dependiente del uso que tiene un perfil de capacidad de desarrollo adecuado, por ejemplo, en términos de exposición (Cmax) y/o biodisponibilidad en la administración oral.

Según un primer aspecto, la invención proporciona la 5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)prolinamida de fórmula (I),



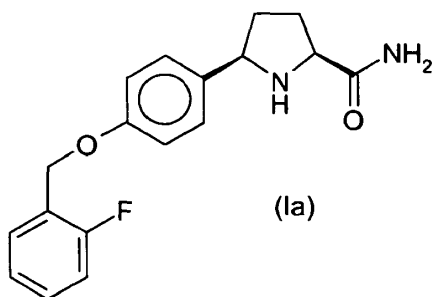
(I)

20 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

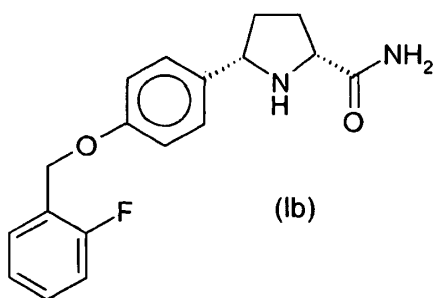
En lo sucesivo, el compuesto de fórmula (I), sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, definidos en cualquier aspecto de la invención (excepto los compuestos intermedios en los procedimientos químicos) se denominan como "los compuestos de la invención".

25 Los expertos en la técnica apreciarán que el compuesto de fórmula (I) puede existir como cuatro diastereoisómeros posibles. En una realización adicional, el compuesto de la invención se selecciona de la lista que consiste en:

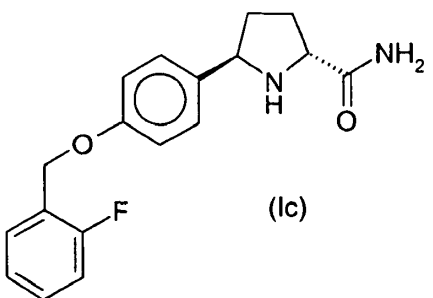
(5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida (Ia),



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

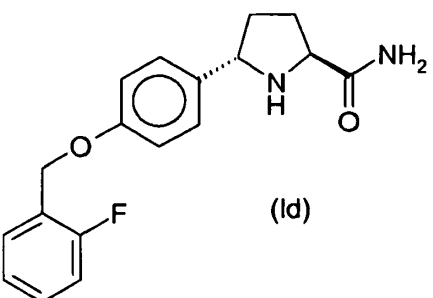


5 (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-D-prolinamida (Ic)



y

(5S)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida (Id)



10 y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de (Ia), (Ib), (Ic) o (Id).

En una realización adicional el compuesto de la invención es (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida (Ia) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 Los diastereoisómeros del compuesto de fórmula (I) pueden obtenerse según métodos muy conocidos en la bibliografía, por ejemplo mediante HPLC preparativa o mediante purificaciones cromatográficas. Una mezcla racémica puede separarse usando una HPLC preparativa y una columna con una fase estacionaria quiral o puede resolverse para producir los enantiómeros individuales empleando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Además, los compuestos intermedios quirales pueden resolverse y usarse para preparar los compuestos quirales de la invención.

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

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

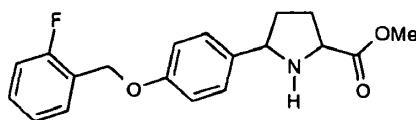
Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen los hidratos de los mismos.

También se incluyen dentro del alcance de los compuestos de la invención los polimorfos de los mismos.

20 Los compuestos de la invención pueden existir en una o más formas tautómeras. Todos los tautómeros y mezclas de los mismos se incluyen en el alcance de la presente invención.

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

Según un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



(II)

con una disolución de amoníaco en un disolvente adecuado.

40 En una realización, el disolvente es metanol. En una realización adicional, la disolución de amoníaco en metanol está concentrada, por ejemplo, una disolución 7 N o 11,2 M.

En otra realización, la reacción se realiza a temperatura ambiente.

Como se trata anteriormente, se cree que los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por la modulación de los canales de sodio con apertura por voltaje.

45 Por lo tanto, según un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la invención para su uso como un medicamento, preferiblemente un medicamento para seres humanos.

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

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

- 5
- i) Depresión y trastornos anímicos, que incluyen Episodio Depresivo Principal, Episodio Maníaco, Episodio Mixto y Episodio Hipomaniaco; Trastornos Depresivos, que incluyen Trastorno Depresivo Principal, Trastorno Distímico (300.4), Trastorno Depresivo No Especificado de Otra Manera (311); Trastornos Bipolares, que incluyen Trastorno Bipolar I, Trastorno Bipolar II (Episodios Depresivos Recurrentes Principales con Episodios Hipomaniacos) (296.89), Trastorno Ciclotímico (301.13) y Trastorno Bipolar No Especificado de Otra Manera (296.80); Otros Trastornos Anímicos, que incluyen Trastornos Anímicos Debidos a un Trastorno Médico Generalizado (293.83) que incluye los subtipos Con Características Depresivas, Con Episodios de tipo Depresivo Principal, con Características Maníacas y Con Características Mixtas), Trastorno Anímico Inducido por Sustancias (que incluyen los subtipos Con Características Depresivas, Con Características Maníacas y Con Características Mixtas) y Trastorno Anímico No Especificado de Otra Manera (296.90):
- 10
- ii) Esquizofrenia, que incluye los subtipos Tipo Paranoide (295.30), Tipo Desorganizado (295.10), Tipo Catatónico (295.20), Tipo No Diferenciado (295.90) y Tipo Residual (295.60); Trastorno Esquizofreniforme (295.40); Trastorno Esquizoafectivo (295.70), que incluye los subtipos Tipo Bipolar y Tipo Depresivo; Trastorno Delirante (297.1), que incluye los subtipos Tipo Erotomaniaco, Tipo Delirio de Grandeza, Celotipia, Tipo Persecutorio, Tipo Somático, Tipo Mixto y Tipo No Especificado; Trastorno Psicótico Breve (298.8); Trastorno Psicótico Compartido (297.3); Trastorno Psicótico Debido a un Trastorno Médico Generalizado, que incluye los subtipos Con Delirios y Con Alucinaciones; Trastorno Psicótico Inducido por Sustancias, que incluye los subtipos Con Delirios (293.81) y Con Alucinaciones (293.82); y Trastorno Psicótico No Especificado de Otra Manera (298.9).
- 20
- iii) Trastornos de Ansiedad, que incluyen Ataque de Pánico; Trastorno de Pánico, que incluye Trastorno de Pánico sin Agorafobia (300.01) y Trastorno de Pánico con Agorafobia (300.21); Agorafobia; Agorafobia Sin Antecedentes de Trastorno de Pánico (300.22), Fobia Específica (300.29, antes Fobia Simple), que incluye los subtipos Tipo Animal, Tipo Ambiental, Tipo Sangre-Inyección-Daño, Tipo Situacional y de Otro Tipo), Fobia Social (Trastorno de Ansiedad Social, 300.23), Trastorno Obsesivo-Compulsivo (300.3), Trastorno de Estrés Postraumático (309.81), Trastorno de Estrés Agudo (308.3), Trastorno de Ansiedad Generalizado (300.02), Trastorno de Ansiedad Debido a un Trastorno Médico General (293.84), Trastorno de Ansiedad Inducido por Sustancias, Trastorno de Ansiedad por Separación (309.21), Trastornos de Adaptación con Ansiedad (309.24) y Trastorno de Ansiedad No Especificado de Otra Manera (300.00):
- 25
- iv) Trastornos relacionados con sustancias, que incluyen Trastornos por Uso de Sustancias, tales como Dependencia de Sustancias, Ansia de Sustancias y Abuso de Sustancias; Trastornos Inducidos por Sustancias, tales como Intoxicación por Sustancias, Abstinencia de Sustancias, Delirio Inducido por Sustancias, Demencia Persistente Inducida por Sustancias, Trastorno Amnésico Persistente Inducido por Sustancias, Trastorno Psicótico Inducido por Sustancias, Trastorno Anímico Inducido por Sustancias, Trastorno de Ansiedad Inducido por Sustancias, Disfunción Sexual Inducida por Sustancias, Trastorno del Sueño Inducido por Sustancias y Trastorno con Percepción Alucinógena Persistente (Escenas Retrospectivas); Trastornos Relacionados con el Alcohol, tales como Dependencia del Alcohol (303.90), Alcoholismo (305.00), Intoxicación Etilica (303.00), Abstinencia de Alcohol (291.81), Delirio por Intoxicación de Alcohol, Delirio por Abstinencia de Alcohol, Demencia Persistente Inducida por Alcohol, Trastorno Amnésico Persistente Inducido por Alcohol, Trastorno Psicótico Inducido por Alcohol, Trastorno Anímico Inducido por Alcohol, Trastorno de Ansiedad Inducido por Alcohol, Disfunción Sexual Inducida por Alcohol, Trastorno del Sueño Inducido por Alcohol y Trastorno No Especificado de Otra Manera Relacionado con el Alcohol (291.9); Trastornos Relacionados con Anfetaminas (o Similares a Anfetaminas), tales como Dependencia de Anfetaminas (304.40), Abuso de Anfetaminas (305.70), Intoxicación por Anfetaminas (292.89), Abstinencia de Anfetaminas (292.0), Delirio por Intoxicación de Anfetaminas, Trastorno Psicótico Inducido por Anfetaminas, Trastorno Anímico Inducido por Anfetaminas, Trastorno de Ansiedad Inducido por Anfetaminas, Disfunción Sexual Inducida por Anfetaminas, Trastorno del Sueño Inducido por Anfetaminas y Trastorno No Especificado de Otra Manera Relacionado con Anfetaminas (292.9); Trastornos Relacionados con la Cafeína, tales como Intoxicación por Cafeína (305.90), Trastorno de Ansiedad Inducido por Cafeína, Trastorno del Sueño Inducido por Cafeína y Trastorno No Especificado de Otra Manera Relacionado con la Cafeína (292.9); Trastornos Relacionados con el Cannabis, tales como Dependencia del Cannabis (304.30), Abuso de Cannabis (305.20), Intoxicación por Cannabis (292.89), Delirio por Intoxicación por Cannabis, Trastorno Psicótico Inducido por Cannabis, Trastorno de Ansiedad Inducido por Cannabis y Trastorno Relacionado con el Cannabis No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con la Cocaína, tales como Dependencia de la Cocaína (304.20), Abuso de Cocaína (305.60), Intoxicación por Cocaína (292.89), Abstinencia de Cocaína (292.0), Delirio por Intoxicación por Cocaína, Trastorno Psicótico Inducido por Cocaína, Trastorno Anímico Inducido por Cocaína, Trastorno de Ansiedad Inducido por Cocaína, Disfunción Sexual Inducida por Cocaína, Trastorno del Sueño Inducido por Cocaína y Trastorno Relacionado con la Cocaína No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Alucinógenos, tales como Dependencia de Alucinógenos (304.50), Abuso de Alucinógenos (305.30), Intoxicación por Alucinógenos (292.89), Trastorno Persistente de la Percepción por Alucinógenos (Escenas Retrospectivas) (292.89), Delirio por
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

- Intoxicación con Alucinógenos, Trastorno Psicótico Inducido por Alucinógenos, Trastorno Anímico Inducido por Alucinógenos, Trastorno de Ansiedad Inducido por Alucinógenos y Trastorno Relacionado con Alucinógenos No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Inhaladores, tales como Dependencia de Inhaladores (304.60), Abuso de Inhaladores (305.90), Intoxicación con Inhaladores (292.89), Delirio por Intoxicación con Inhaladores, Demencia Persistente Inducida por Inhaladores, Trastorno Psicótico Inducido por Inhaladores, Trastorno Anímico Inducido por Inhaladores, Trastorno de Ansiedad Inducido por Inhaladores y Trastorno Relacionado con Inhaladores No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con la Nicotina, tales como Dependencia de la Nicotina (305.1), Abstinencia de Nicotina (292.0) y Trastorno Relacionado con la Nicotina No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Opiáceos, tales como Dependencia de Opiáceos (304.00), Abuso de Opiáceos (305.50), Intoxicación con Opiáceos (292.89), Abstinencia de Opiáceos (292.0), Delirio por Intoxicación con Opiáceos, Trastorno Psicótico Inducido por Opiáceos, Trastorno Anímico Inducido por Opiáceos, Disfunción Sexual Inducida por Opiáceos, Trastorno del Sueño Inducido por Opiáceos y Trastorno Relacionado con Opiáceos No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con la Fenciclidina (o Similares a la Fenciclidina), tales como Dependencia de la Fenciclidina (304.60), Abuso de la Fenciclidina (305.90), Intoxicación por Fenciclidina (292.89), Delirio por Intoxicación con Fenciclidina, Trastorno Psicótico Inducido por Fenciclidina, Trastorno Anímico Inducido por Fenciclidina, Trastorno de Ansiedad Inducido por Fenciclidina y Trastorno Relacionado con Fenciclidina No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, tales como Dependencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (304.10), Abuso de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (305.40), Intoxicación con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (292.89), Abstinencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (292.0), Delirio por Intoxicación con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Delirio por Abstinencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Demencia Persistente por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno Amnésico Persistente por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno Psicótico Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno Anímico Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno de Ansiedad Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Disfunción Sexual Inducida por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno del Sueño Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos y Trastorno Relacionado con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastorno Relacionado con Polisustancias, tal como Dependencia de Polisustancias (304.80); y Trastornos Relacionados con Otras Sustancias (o Desconocidas), tales como Esteroides Anabólicos, Inhaladores de Nitrato y Óxido Nitroso:
- v) Potenciación de la cognición, incluyendo el tratamiento del deterioro de la cognición en otras enfermedades, tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psiquiátricos y trastornos psicóticos asociados con un deterioro cognitivo, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer:
- vi) Trastornos del sueño, que incluyen trastornos del sueño primario, tales como Disomnias, tal como Insomnio Primario (307.42), Hipersomnia Primaria (307.44), Narcolepsia (347), Trastornos del Sueño Relacionados con la Respiración (780.59), Trastornos del Sueño del Ritmo Circadiano (307.45) y Disomnia No Especificada de Otra Manera (307.47); trastornos del sueño primario, tales como Parasomnias, tal como Trastorno por Pesadillas (307.47), Trastorno por Terrores Nocturnos (307.46), Trastorno por Sonambulismo (307.46) y Parasomnias No Especificadas de Otra Manera (307.47); Trastornos del Sueño Relacionados con Otro Trastorno Mental, tales como Insomnio Relacionado con Otro Trastorno Mental (307.42) e Hipersomnia Relacionada con Otro Trastorno Mental (307.44); Trastorno del Sueño Debido a un Trastorno Médico Generalizado, en particular alteraciones del sueño asociadas a dichas enfermedades tales como trastornos neurológicos, dolor neuropático, síndrome de piernas inquietas, enfermedades cardíacas y pulmonares; y Trastorno del Sueño Inducido por Sustancias, que incluye los subtipos de Tipo Insomnio, Tipo Hipersomnia, Tipo Parasomnia y Tipo Mixto; apnea del sueño y síndrome del desfase horario:
- vii) Trastornos alimentarios, tales como Anorexia Nerviosa (307.1), que incluye los subtipos de Tipo Restrictivo y Tipo Atracón/Vómito; Bulimia Nerviosa (307.51), que incluye los subtipos de Tipo con Vómito y Tipo sin Vómito; Obesidad; Trastorno de Alimentación Compulsiva; Trastorno por Atracón; y Trastorno Alimentario No Especificado de Otra Manera (307.50):
- viii) Trastornos del Espectro del Autismo, que incluyen Trastorno Autista (299.00), Trastorno de Asperger (299.80), Trastorno de Rett (299.80), Trastorno Desintegrante de la Infancia (299.10) y Trastorno Dominante No Especificado de Otra Manera (299.80, que incluye Autismo Atípico).
- ix) Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad, que incluye los subtipos de Tipo Combinado de Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad (314.01), Tipo Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad Predominantemente con Falta de Atención (314.00), Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad de Tipo Hiperactivo-Impulsivo (314.01) y Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad No Especificado de Otra Manera (314.9); Trastorno Hiperactivo; Trastornos del Comportamiento Disruptivo, tales como Trastorno de la Conducta que incluye los subtipos de Tipo de Aparición en la Infancia (321.81), Tipo de Aparición en la Adolescencia (312.82) y de Aparición No Especificada (312.89), Trastorno Provocativo con Resistencia (313.81) y Trastorno del Comportamiento Disruptivo No Especificado de Otra Manera; y Trastornos con Tics, tales como el Trastorno de Tourette (307.23):
- x) Trastornos de la Personalidad, que incluyen los subtipos de Trastorno de Personalidad Paranoide (301.0), Trastorno de Personalidad Esquizoide (301.20), Trastorno de Personalidad Esquizotípico (301.22), Trastorno de

Personalidad Antisocial (301.7), Trastorno Límite de la Personalidad (301.83), Trastorno de Personalidad Histriónico (301.50), Trastorno de Personalidad Narcisista (301.81), Trastorno de Personalidad Evasiva (301.82), Trastorno de Personalidad Dependiente (301.6), Trastorno de Personalidad Obsesivo-Compulsivo (301.4) y Trastorno de Personalidad No Especificado de Otra Manera (301.9): y

- 5 xi) Disfunciones sexuales, que incluyen Trastornos del Deseo Sexual, tales como Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo (302.71) y Trastorno de Aversión Sexual (302.79); trastornos de la excitación sexual, tal como el Trastorno de la Excitación Sexual Femenina (302.72) y Trastorno Eréctil Masculino (302.72); trastornos del orgasmo, tales como el Trastorno del Orgasmo Femenino (302.73), Trastorno del Orgasmo Masculino (302.74) y la Eyaculación Precoz (302.75); trastorno del dolor sexual, tal como la Dispareunia (302.76) y Vaginismo (306.51);
 10 Disfunción Sexual No Especificada de Otra Manera (302.70); parafilias, tales como el Exhibicionismo (302.4), Fetichismo (302.81), Frotadorismo (302.89), Pedofilia (302.2), Masoquismo Sexual (302.83), Sadismo Sexual (302.84), Fetichismo Travésico (302.3), Voyeurismo (302.82) y Parafilias No Especificadas de Otra Manera (302.9); trastornos de identidad sexual, tales como el Trastorno de Identidad Sexual en Niños (302.6) y Trastorno de Identidad Sexual en Adolescentes o Adultos (302.85); y Trastorno Sexual No Especificado de Otra Manera (302.9).
- 15 xii) Trastorno de control de impulsos, que incluye: Trastorno Explosivo Intermitente (312.34), Cleptomanía (312.32), Ludopatía (312.31), Piromanía (312.33), Tricotilomanía (312.39), Trastornos de Control de Impulsos No Especificados de Otra Manera (312.3), Atracones, Compras Compulsivas, Comportamiento Sexual Compulsivo y Acumulación de Objetos Compulsiva.

20 En otra realización, las enfermedades o trastornos que pueden mediarse mediante la modulación de los canales de sodio con apertura por voltaje son la depresión o los trastornos anímicos.

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

25 En una realización adicional, las enfermedades o trastornos que pueden mediarse mediante la modulación de los canales de sodio con apertura por voltaje son Trastornos Bipolares (que incluyen Trastorno Bipolar I, Trastorno Bipolar II (es decir, Episodios Depresivos Principales Recurrentes con Episodios Hipomaniacos) (296.89), Trastorno Ciclotímico (301.13) o Trastorno Bipolar No Especificado de Otra Manera (296.80)).

30 En una realización aún adicional; las enfermedades o trastornos que pueden mediarse por modulación de los canales de sodio con apertura por voltaje son Trastornos Relacionados con la Nicotina, tales como Dependencia de la Nicotina (305.1), Abstinencia de la Nicotina (292.0) o Trastorno Relacionado con la Nicotina No Especificado de Otra Manera (292.9).

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

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

55 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la mejoría de trastornos inflamatorios, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos de la piel (por ejemplo, quemaduras solares, quemaduras, eccema, dermatitis, psoriasis); enfermedades oftálmicas; trastornos pulmonares (por ejemplo, asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, rinitis no alérgica, tos, síndrome de insuficiencia respiratoria, enfermedad del amante de las palomas, pulmón del granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo,

enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileitis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastroesofágico); otros trastornos con un componente inflamatorio, tales como migraña, esclerosis múltiple, isquemia miocárdica.

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

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

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

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

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

20 Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos. Por tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la invención, un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente terapéutico adicional.

25 Cuando un compuesto de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en combinación con un segundo agente activo terapéutico contra el mismo estado de enfermedad, la dosis de cada compuesto puede ser diferente de la empleada cuando el compuesto se usa solo. Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por los expertos en la técnica. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención necesaria para usar en un tratamiento variará dependiendo de la naturaleza del trastorno que se está tratando, y la edad y la condición del paciente y, en último término, se dejará a discreción del médico o veterinario encargado del tratamiento. Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros [fármacos
30 antitrombóticos, tales como inhibidores de trombina, antagonistas del receptor de tromboxano, miméticos de prostaciclina, inhibidores de fosfodiesterasa, antagonistas del fibrinógeno, fármacos trombolíticos, tales como activador de plasminógeno de tejidos y estreptoquinasa, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, y similares].

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

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

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

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

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con antidepresivos para tratar o prevenir la depresión y los trastornos anímicos.

55 Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la enfermedad bipolar: i) estabilizantes anímicos; ii) antipsicóticos y iii) antidepresivos.

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

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

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

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

15 Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir trastornos del sueño: i) benzodiazepinas, por ejemplo temazepam, lormetazepam, estazolam y triazolam; ii) hipnóticos no benzodiazepínicos, por ejemplo zolpidem, zopiclona, zaleplona e indiplona; iii) barbituratos, por ejemplo aprobarbital, butabarbital, pentobarbital, secobarbital y fenobarbital; iv) antidepresivos; v) otros sedantes-hipnóticos, por ejemplo de hidrato de cloral y clormetiazol.

20 Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con los siguientes agentes para tratar la anorexia: i) estimulantes del apetito, por ejemplo, ciproheptidina; ii) antidepresivos; iii) antipsicóticos; iv) zinc; y v) agentes premenstruales, por ejemplo, piridoxina y progesteronas.

25 Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la bulimia: i) antidepresivos; ii) antagonistas del receptor de opiáceos; iii) antieméticos, por ejemplo, ondansetrona; iv) antagonistas del receptor de testosterona, por ejemplo, flutamida; v) estabilizantes anímicos; vi) zinc; y vii) agentes premenstruales.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir el autismo: i) antipsicóticos; ii) antidepresivos; iii) ansiolíticos; y iv) estimulantes, por ejemplo, metilfenidato, formulaciones de anfetamina y pemolina.

30 Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir ADHD: i) estimulantes, por ejemplo, metilfenidato, formulaciones de anfetamina y pemolina; y ii) no estimulantes, por ejemplo, inhibidores de la reabsorción de norepinefrina (tal como atomoxetina), agonistas del adrenoceptor alfa 2 (tal como clonidina), antidepresivos, modafinilo, e inhibidores de colinesterasa (tales como galantamina y donezepilo).

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con los siguientes agentes para tratar trastornos de personalidad: i) antipsicóticos; ii) antidepresivos; iii) estabilizantes anímicos; y iv) ansiolíticos.

35 Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la disfunción sexual masculina: i) inhibidores de fosfodiesterasa V, por ejemplo, vardenafilo y sildenafil; ii) agonistas de dopamina/inhibidores del transporte de dopamina, por ejemplo, apomorfina y bupropiona; iii) antagonistas del adrenoceptor alfa, por ejemplo, fentolamina; iv) agonistas de prostaglandina, por ejemplo, alprostadilo; v) agonistas de testosterona, tales como testosterona; vi) inhibidores del transporte de serotonina, por ejemplo, inhibidores de la reabsorción de serotonina; v) inhibidores del transporte de noradrenalina, por ejemplo, reboxetina y vii) agonistas de 5-HT1A, por ejemplo, flibanserina.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con los mismos agentes especificados para la disfunción sexual masculina para tratar o prevenir la disfunción sexual femenina, y además un agonista de estrógeno tal como estradiol.

45 Los fármacos antipsicóticos incluyen Antipsicóticos Típicos (por ejemplo, clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina, tiotixina, haloperidol, molindona y loxapina); y Antipsicóticos Atípicos (por ejemplo, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona y amisulprida).

50 Los fármacos antidepresivos incluyen los inhibidores de la reabsorción de serotonina (tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina); los inhibidores duales de la reabsorción de serotonina/noradrenalina (tales como venlafaxina, duloxetina y milnaciprano); los inhibidores de la reabsorción de noradrenalina (tales como reboxetina); antidepresivos tricíclicos (tales como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina y trimipramina); inhibidores de monoamina oxidasa (tales como isocarboxazida, moclobemida, fenzelina y tranilcipromina); y otros (tales como bupropiona, mianserina, mirtazapina, nefazodona y trazodona).

55

Los fármacos estabilizantes anímicos incluyen litio, valproato sódico/ácido valproico/divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato y tiagabina.

Los ansiolíticos incluyen benzodiazepinas tales como alprazolam y lorazepam.

5 Se apreciará que las referencias en este documento a "tratamiento" se extienden a la profilaxis, prevención de la recurrencia y supresión o mejora de los síntomas (ya sean leves, moderados o graves), así como al tratamiento de trastornos establecidos.

El compuesto de la invención puede administrarse como el producto químico en bruto, aunque el ingrediente activo se presenta preferiblemente como una formulación farmacéutica.

10 Según un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, en asociación con uno o más vehículo(s), diluyente(s) y/o excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s). El vehículo, diluyente y/o excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición y no ser perjudicial para el receptor del mismo.

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

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse para la administración mediante cualquier ruta, e incluyen aquellos que están en una forma adaptada para la administración oral, tópica o parenteral a mamíferos, incluyendo los seres humanos.

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

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

Las formulaciones también pueden contener vehículos convencionales compatibles, tales como bases de crema o pomada y etanol o alcohol oleílico para las lociones. Dichos vehículos pueden estar presentes desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 98% de la formulación. De forma más habitual constituirán hasta aproximadamente 80% de la formulación.

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

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

Para la administración parenteral, las formas de dosificación unitarias fluidas se preparan utilizando el compuesto y un vehículo estéril, prefiriéndose agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración usada, puede o suspenderse o disolverse en el vehículo. En la preparación de disoluciones, el compuesto puede disolverse en agua para inyección y esterilizarse por filtración antes de cargarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo.

50 De forma ventajosa, en el vehículo se pueden disolver agentes tales como un anestésico local, conservantes y agentes tamponantes. Para potenciar la estabilidad, la composición se puede congelar después de cargarla en el vial y el agua se puede eliminar al vacío. El polvo liofilizado seco se sella entonces en el vial y se puede proporcionar un vial acompañante de agua para la inyección, para reconstituir el líquido antes de su uso. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera, excepto que el compuesto se pone en suspensión en el vehículo en lugar de disolverse y la esterilización no puede conseguirse mediante 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.

5 Las composiciones pueden contener de 0,1% en peso, por ejemplo de 10-60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá, por ejemplo, de 5-1000 mg del ingrediente activo. La dosificación empleada para el tratamiento de un adulto humano puede variar de 10 a 3000 mg diarios, dependiendo de la ruta y frecuencia de la administración. Para la administración oral, una dosis típica puede estar en el intervalo de 50 a 1500 mg diarios, por ejemplo de 120 a 800 mg diarios.

10 Un experto en la técnica reconocerá que la cantidad óptima y el espaciado de las dosificaciones individuales de un compuesto de la invención vendrán determinados por la naturaleza y extensión del trastorno que se está tratando, la forma, ruta y punto de administración, y el mamífero particular que se está tratando, y que dichas cantidades óptimas pueden determinarse mediante técnicas convencionales. Un experto en la técnica también apreciará que el tratamiento óptimo, es decir el número de dosis de un compuesto de la invención administradas al día durante un
15 número definido de días, puede determinarse por los expertos en la técnica usando ensayos de determinación del tratamiento convencionales.

Todas las publicaciones, que incluyen, aunque sin limitarse a ellas, las patentes y solicitudes de patentes citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan en este documento por referencia como si cada publicación individual se indicara específica e individualmente para incorporarse por referencia en este documento como si fuera expuesta en su totalidad.
20

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

25 i) Un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por la modulación de canales de sodio con apertura por voltaje.

ii) El uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por la modulación de canales de sodio con apertura por voltaje.

iii) El uso de un compuesto de la invención para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por la modulación de canales de sodio con apertura por voltaje.

30 Parte experimental

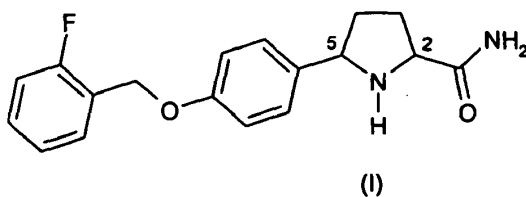
La invención se ilustra mediante los Ejemplos descritos a continuación.

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

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

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

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

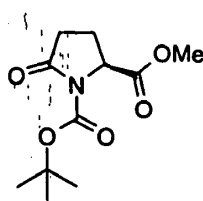


45 Los compuestos se nombran usando el programa informático de nomenclatura química ACD/Name PRO 6.02 (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canadá).

- Los espectros de Resonancia Magnética de Protón (RMN) se registraron, de forma típica, en instrumentos Varian a 300, 400, 500 o 600 MHz, o en un instrumento Bruker a 300 MHz y 400 MHz. Los desplazamientos químicos se presentan en ppm (δ) usando la línea de disolvente residual como patrón interno. Los patrones de disgregación se denominan s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuádruplete; m, múltiplete; b, ancho. Los espectros de RMN se registraron a una temperatura que oscila de 25 a 90°C. Cuando se detectó más de un conformero, se indican los desplazamientos químicos para el más abundante.
- 5 El análisis de HPLC indicado mediante R_t (HPLC): x min, se llevó a cabo en un instrumento Agilent serie 1100 usando una columna Luna 3u C18(2) 100A (50 x 2,0 mm) (fase móvil: de 100% [agua + TFA al 0,05%] a 95% [acetronitrilo + TFA al 0,05%] en 8 min, flujo = 1 ml/min, longitud de onda de detección 220 nm).
- 10 Los espectros de masas (MS) se toman típicamente en un Espectrómetro de Masas de triple cuádrupolo 4 II (Micromass UK) o en un Espectrómetro de Masas Agilent MSD 1100, que funciona en el modo de ionización ES (+) y ES (-), o en un Espectrómetro de Masas Agilent LC/MSD 1100, que funciona en un modo de ionización ES (+) y ES (-) acoplado con un instrumento de HPLC Agilent serie 1100 [LC/MS - ES (+): análisis realizado en un Supelcosil ABZ +Plus (33 x 4,6 mm, 3 μ m) (fase móvil: 100% [agua + HCO₂H al 0,1%] durante 1 min, después de 100% [agua + HCO₂H al 0,1%] a 5% [agua + HCO₂H al 0,1%] y 95% [CH₃CN] en 5 min, y por último, en estas condiciones durante 2 min; T=40°C; flujo = 1 mL/min; LC/MS-ES (-): análisis realizado en un Supelcosil ABZ +Plus (33 x 4,6 mm, 3 μ m) (fase móvil: 100% [agua + NH₃ al 0,05%] durante 1 min, después de 100% [agua + NH₃ al 0,05%] a 5% [agua + NH₃ al 0,05%] y 95% de [CH₃CN] en 5 min, y por último en estas condiciones durante 2 min; T=40°C; flujo = 1 mL/min). En los espectros de masas sólo se presenta un pico en el grupo de iones moleculares.
- 15
- 20 La rotación óptica se midió en un polarímetro digital JASCO DIP-360 (λ = 589 nm, T = 20°C, c = 1 en MeOH).
- La cromatografía en gel de sílice en columna rápida se realizó típicamente en malla 230-400 de gel de sílice (suministrado por Merck AG Darmstadt, Alemania), o sobre cartuchos Varian Mega Be-Si precargados, o sobre cartuchos de sílice Biotage precargados.
- Los cartuchos SPE-SCX son columnas de extracción en fase sólida de intercambio iónico suministradas por Varian. El eluyente usado con los cartuchos SPE-SCX es metanol seguido de una disolución de amoníaco 2 N en metanol.
- 25 En una serie de preparados, la purificación se realizó usando sistemas de cromatografía de columna rápida manual Biotage (Flash+) o de cromatografía de columna rápida automática (Horizon). Todos estos instrumentos funcionan con un cartucho Biotage Silica.
- Los cartuchos SPE-Si son columnas de extracción en fase sólida de sílice suministrados por Varian.
- 30 Se reconocerá que los datos de espectros y de difracción variarán ligeramente según diversos factores, tales como temperatura, concentración e instrumentación usada. El experto reconocerá que las posiciones del pico XRPD están afectadas por las diferencias en la altura de la muestra. Las posiciones de los picos indicados en este documento están sometidas por tanto a una variación de +/- 0,15 grados 2-teta.
- Difracción de Rayos X en Polvo*
- 35 El análisis por Difracción de Rayos X en Polvo (XRPD) se realizó en un Bruker D5005, usando un detector Sol-X. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu K α , tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 50 mA, ángulo inicial: 2,0 °2 θ , ángulo final: 45,0 °2 θ , tamaño de paso: 0,02 °2 θ , tiempo por paso: 1 segundo. La muestra se preparó en un soporte de muestra con un valor de fondo cero.
- Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC):* Debería reconocerse que el pico endotermo como se mide es dependiente de un número de factores que incluyen la máquina empleada, la velocidad de calentamiento, el patrón de calibración, la humedad y la pureza de la muestra usada.
- 40 Los puntos de fusión indicados en la parte experimental están estimados en base a la aparición de los picos endotermos registrados durante el análisis DSC.
- La siguiente tabla enumera las abreviaturas usadas:
- 45 BOC2O dibarbonato de bis(1,1-dimetiletilo)
- DCM - diclorometano
- DIPEA - diisopropiletilamina
- DMAP - 4-(dimetilamino)piridina
- DMF - dimetilformamida
- 50 O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

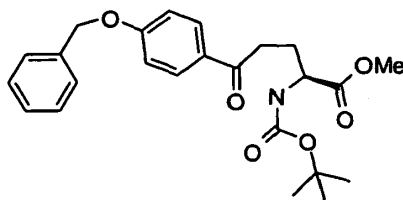
TBTU -	tetrafluoroborato
THF-	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
MTBE	metil- <i>t</i> -butil-éter
5 Et2O	Dietiléter
AcOEt	Acetato de etilo
MeOH	Alcohol metílico
DMSO	Sulfóxido de dimetilo

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



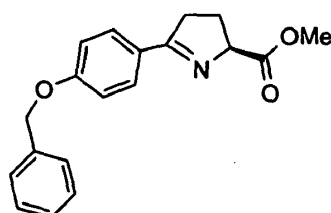
10 A una disolución de 5-oxo-L-prolinato de metilo disponible comercialmente (20 g, 140 mmoles) en DCM (200 ml) se añadió trietilamina (19,6 ml, 140 mmoles), DMAP (17,2 g, 140 mmoles) y después en gotas una disolución de BOC₂O (61 g, 280 mmoles) en DCM (100 ml). La mezcla roja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después el disolvente se eliminó a presión reducida, y el material en bruto se purificó mediante cromatografía
15 en gel de sílice, eluyendo con ciclohexano / acetato de etilo (de 7:3 a 4:6) para producir (después de una trituración en hexano / dietiléter 1:1) el compuesto del título como un sólido blanco (32,4 g, 96%); R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 65:35): 0,21; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,62 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Descripción 2: (2S)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-5-oxo-5-(4-((fenilmetil)oxi)fenil)pentanoato de metilo (D2):



20 Se añadió una disolución de *n*-butil-litio 1,6 M en hexanos (0,88 ml, 1,4 mmoles) en gotas a una disolución de 1-bromo-4-((fenilmetil)oxi)benceno disponible comercialmente (390 mg, 1,48 mmoles) en THF seco (2 ml) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a -78°C durante 40 minutos, y después se añadió en gotas a una disolución de (2S)-5-oxo-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (D1, 300 mg, 1,23 mmoles) en THF seco (2,4 ml) previamente enfriado a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 40 minutos y a -
25 40°C durante 1 h, y después se extinguió a -40°C con una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica entonces se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó a presión reducida para dar el material en bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ciclohexano / acetato de etilo (95:5), produciendo así el compuesto del título como un sólido blanco (170 mg, 32%); R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 8:2): 0,30; ¹HRMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,95 (d, 2H), 7,50-7,33 (m, 5H), 7,03 (d, 2H), 5,20 (bs, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,15-2,95 (m, 2H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

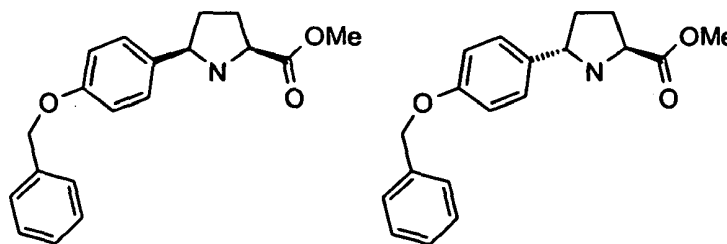
Descripción 3: (2S)-5-(4-((fenilmetil)oxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D3):



A una disolución de (2S)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-5-oxo-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}pentanoato de metilo (D2, 323 mg, 0,75 mmoles) en DCM seco (4 ml) a 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) en gotas. La disolución de color rosa pálido resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora, después se evaporó a presión reducida produciendo el compuesto del título (D7, 291 mg, 0,68 mmoles, 91%) como un aceite verdoso que puede usarse en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional; Rt (HPLC): 3,69 min; MS: (ES/+) m/z: 310 [MH⁺] C₁₉H₁₉NO₃ necesita 309.

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

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



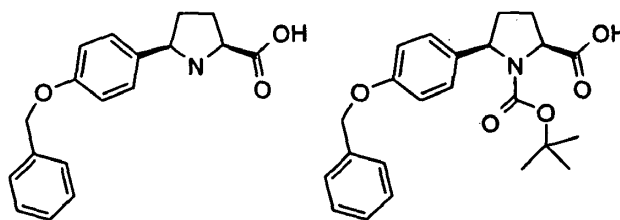
A una disolución de (2S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D3, 13,7 g, 32,4 mmoles) en MeOH (200 ml) se añadió PtO₂ (240 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (2 atmósferas) durante 6 horas. Después el catalizador se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite rojo que se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una disolución de NaHCO₃. El material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ciclohexano / acetato de etilo (9:1 a 8:2) para producir los compuestos del título:

D4, 4,15 g, 13,3 mmoles, R = 41%. MS: (ES/+) m/z: 312 [MH⁺]. C₁₉H₂₁NO₃ requiere 311. Rt (HPLC): 3,80 min. Rf (ciclohexano:acetato de etilo = 7:3): 0,18. ¹HRMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,40 (d, 2H); 7,35 (t, 2H); 7,33 (d, 2H); 7,29 (t, 1H); 6,93 (d, 2H); 5,03 (s, 2H); 4,23 (dd, 1H); 4,00 (dd, 1H); 3,71-3,79 (m, 3H); 2,18-2,30 (m, 1H); 2,09-2,18 (m, 2H); 1,67-1,78 (m, 1H). Podría observarse NOE entre el protón en C2 y el protón en C5.

D5, 0,6 g, 1,9 mmoles, R = 6%. MS: (ES/+) m/z: 312 [MH⁺]. C₁₉H₂₁NO₃ requiere 311; Rt (HPLC): 3,73 min. Rf (ciclohexano:acetato de etilo = 7:3): 0,32. ¹HRMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,40 (d, 2H); 7,35 (t, 2H); 7,29 (d, 2H); 7,28 (t, 1H); 6,91 (d, 2H); 4,97-5,07 (m, 2H); 4,29 (dd, 1H); 4,09 (dd, 1H); 3,71-3,75 (m, 3H); 2,29-2,42 (m, 1H); 2,09-2,20 (m, 1H); 1,90-2,02 (m, 1H); 1,69-1,82 (m, 1H). No se observó NOE entre el protón en C2 y el protón en C5.

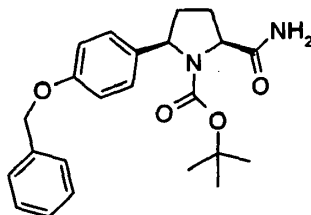
Descripción 6: (5R)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolina (D6):

Descripción 7: (5R)-1-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolina (D7):



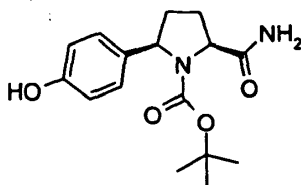
A una disolución de (5R)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinato de metilo (D4, 120 mg, 0,38 mmoles) en THF (2,3 ml) se le añadió monohidrato de LiOH (26 mg, 0,61 mmoles) disuelto en agua (1,1 ml), seguido de metanol (1,1 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, después se dejó toda la noche a -18°C. Después el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida, manteniendo la temperatura a 38°C, y el residuo acuoso que contiene el intermedio ácido (D6, Rt (HPLC) = 3,63 min. MS: (ES/+) m/z: 298 [MH⁺]; C₁₈H₁₉NO₃ necesita 297) se trató con BOC₂O (168 mg, 0,77 mmoles) disuelto en THF (1,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El disolvente orgánico se evaporó y la disolución acuosa básica se aciduló a 0°C con disolución acuosa de HCl 1 N hasta pH = 3, y esta disolución acuosa ácida se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La fase orgánica seca sobre Na₂SO₄ y evaporada a presión reducida dio un sólido, que se trituró en n-hexanos (3 x 6 ml), produciendo el compuesto del título como un polvo blanco (D7, 137 mg, 90% para dos etapas); Rt (HPLC): 5,81 min; Rf (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,34; MS: (ES/+) m/z: 420 [M+Na⁺] C₂₃H₂₇NO₅ requiere 397; MS: (ES/-) m/z: 396 [M-H] C₂₃H₂₇NO₅ necesita 397; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,5-7,3 (m, 5H), 7,10 (bm, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,65 (bm, 1H), 4,50 (bm, 1H), 2,58 (bm, 1H), 2,31 (bm, 1H), 2,11-1,90 (m, 2H), 1,16 (s, 9H).

Descripción 8: (2*S*,5*R*)-2-(aminocarbonil)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D8):



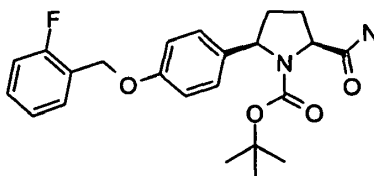
A una disolución de (5*R*)-1-[[1,1-dimetiletilo]oxi]carbonil]-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolina (D7, 1,44 g, 3,62 mmoles) en DMF seco (20 ml) se añadió DIPEA (1,26 ml, 7,24 mmoles), después TBTU (1,23 g, 3,98 mmoles) y después de 20 minutos, 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,15 ml, 5,43 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se trató con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (30 ml) y se agitó durante 30 minutos más. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó entonces dos veces con salmuera/hielo, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar un aceite incoloro. Este material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ciclohexano / acetato de etilo (7:3 a 5:5) para producir el compuesto del título (1,25 g, 87%); R_t (HPLC): 5,51 min; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,29. MS: (ES/+) m/z: 419 [M+Na⁺]; C₂₃H₂₈N₂O₄ requiere 396.

Descripción 9: (2*S*,5*R*)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D9):



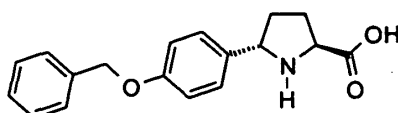
A una disolución de (2*S*,5*R*)-2-(aminocarbonil)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D8, 1,2 g, 3,02 mmoles) en metanol (25 ml) se le añadió Pd/C al 10% en peso (210 mg), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 6 horas. El catalizador se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco (870 mg, 94%); R_t (HPLC): 3,61 min; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,18; MS: (ES/+) m/z: 329 [M+Na⁺] C₁₆H₂₂N₂O₄ necesita 306; ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 9,15 (bs, 1H); 7,40 (bm, 2H); 7,30 (s, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,65 (d, 2H); 4,50-4,80 (m, 1H); 4,05-4,28 (m, 1H); 2,07-2,24 (m, 1H); 1,95-2,07 (m, 1H); 1,60-1,89 (m, 2H); 1,00-1,45 (m, 9H).

Descripción 10: (2*S*,5*R*)-2-(aminocarbonil)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D10):



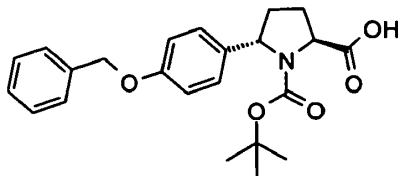
Se añadió 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (30 µl, 0,220 mmoles) a una disolución de (2*S*,5*R*)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D9, 45 mg, 0,146 mmoles) y carbonato de potasio (30 mg, 0,217 mmoles) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de que la reacción finalizase, como se muestra por TLC, se añadieron acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó entonces con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, usando ciclohexano / acetato de etilo (7:3 a 6:4) para producir el compuesto del título (51 mg, 85%); R_t (HPLC): 5,56 min; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 1:1): 0,28; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,56-7,48 (m, 1H); 7,37-7,28 (m, 1H); 7,24-7,06 (m, 5H); 6,93 (d, 2H); 5,45-5,37 (br. s, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,73-4,60 (m, 1H); 4,53-4,45 (m, 1H); 2,58-2,48 (m, 1H); 2,34-2,25 (m, 1H); 2,09-1,93 (m, 2H); 1,28-1,13 (br. s, 9H).

Descripción 11: (5*S*)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolina (D11):



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la Descripción 6, comenzando a partir de (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolinato de metilo (D5, 600 mg, 1,92 mmoles); Rt (HPLC): 3,66 min; MS: (ES/-) m/z: 296 [M-H]; MS: (ES/+) m/z: 298 [M+H]; C₁₈H₁₉NO₃ requiere 297.

Descripción 12: (5S)-1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolina (D12):

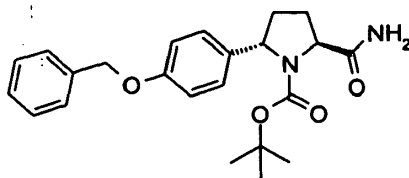


5

El compuesto del título se sintetizó (695 mg, 90% en dos etapas) siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la Descripción 7, comenzando a partir de (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolina (D11). El material en bruto puede usarse sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa; R_t (HPLC): 5,72 min; MS: (ES/-) m/z: 396 [M-H]; MS: (ES/+) m/z: 420 [M+Na⁺], C₂₃H₂₇NO₅ necesita 397, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,70-12,42 (br. s, 1H); 7,47-7,42 (m, 2H); 7,42-7,35 (m, 2H); 7,35-7,29 (m, 1H); 7,13-7,07 (m, 2H); 6,98-6,92 (m, 2H); 5,08 y 5,06 (s, s, 2H); 4,96-4,91 y 4,86-4,81 (m, m, 1 H); 4,44-4,40 y 4,39-4,34 (m, m, 1H); 2,36-2,13 (m, 2H); 1,90-1,80 (m, 1H); 1,69-1,57 (m, 1H); 1,33 y 1,09 (s, s, 9H).

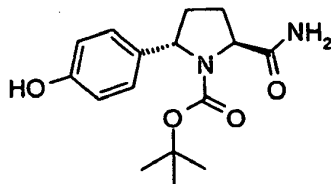
10

Descripción 13: (2S,5S)-2-(aminocarbonil)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D13):



15 El compuesto del título se sintetizó (600 mg, 87%) siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la Descripción 8, comenzando a partir de (5S)-1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-L-prolina (D12, 690 mg, material en bruto); R_t (HPLC): 5,23 min; MS: (ES/+) m/z: 419 [M+Na⁺]; C₂₃H₂₈N₂O₄ requiere 396.

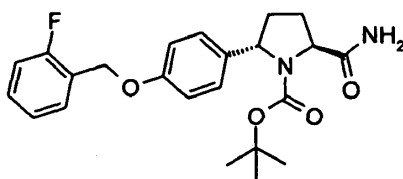
Descripción 14: (2S,5S)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D14):



20 El compuesto del título se sintetizó (400 mg, 94%) siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la Descripción 9, comenzando a partir de (2S,5S)-2-(aminocarbonil)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D13, 550 mg, 1,38 mmoles); Rt (HPLC): 3,14 min; MS: (ES/+) m/z: 329 [M+Na⁺], C₁₆H₂₂N₂O₄ necesita 306; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,21 (br. s, 1H); 7,40-7,30 (br. s, 1H); 6,96-6,90 (m, 2H); 6,90-6,84 (br. s, 1H); 6,71-6,64 (m, 2H); 4,90 y 4,80 (d, d, 1H); 4,32 y 4,25 (d, d, 1H); 2,37-2,02 (m, 2H); 1,78-1,70 (m, 1H); 1,61-1,46 (m, 1H); 1,32 y 1,09 (s, s, 9H).

25

Descripción 15: (2S,5S)-2-(aminocarbonil)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D15):

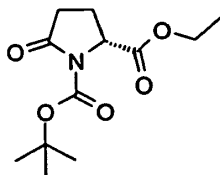


30 Se añadió 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (30 µl, 0,244 mmoles) a una disolución de (2S,5S)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D14, 50 mg, 0,163 mmoles) y carbonato de potasio (34 mg, 0,244 mmoles) en acetonitrilo (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después se añadieron acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando ciclohexano /

acetato de etilo (7:3 a 6:4) para producir el compuesto del título (65 mg, 97%); R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 7:3): 0,19; MS: (ES/+) m/z : 437 $[M+Na^+]$; $C_{23}H_{27}FN_2O_4$ requiere 414; R_t (HPLC): 5,28 min; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,54-7,44 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 2H), 7,24-7,11 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 2H), 6,96-6,79 (m, 3H), 5,10-5,00 (m, 2H), 4,91 y 4,81 (d, d, 1H), 4,29 y 4,24 (d, d, 1H), 2,35-2,18 (m, 1H), 2,17-1,97 (m, 1H), 1,78-1,62 (m, 1H), 1,58-1,43 (m, 1H), 1,28 y 1,03 (s, s, 9H).

5

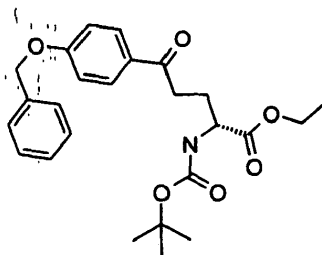
Descripción 16: (2R)-5-oxo-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-etilo (D16):



El compuesto del título se sintetizó (14 g, 71%) siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la Descripción 1, comenzando a partir de 5-oxo-D-prolinato de etilo (12 g, 75,6 mmoles) disponible comercialmente; R_f (ciclohexano:acetato de etilo = 7:3): 0,25; R_t (HPLC) 3,94 min; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4,61 (dd, 1H); 4,25 (q, 2H); 2,58-2,69 (m, 1H); 2,44-2,55 (m, 1H); 2,26-2,38 (m, 1H); 2,00-2,08 (m, 1H); 1,50 (s, 9H); 1,31 (t, 3H).

10

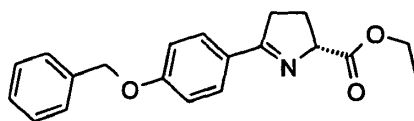
Descripción 17: (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-5-oxo-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}pentanoato de etilo (D17):



El compuesto del título se sintetizó (2,9 g, 16%) siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la Descripción 2, comenzando a partir de (2R)-5-oxo-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-etilo (D16, 10,5 g, 40,8 mmoles) y 4-yodofenil-fenilmetil-éter (13,34 g, 43 mmoles); R_t (HPLC): 6,37 min; MS: (ES/+) 464 m/z : $[M+Na^+]$, $C_{25}H_{31}NO_6$ necesita 441; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,92 (d, 2H); 7,29-7,45 (m, 5H); 6,99 (d, 2H); 5,18 (bs, 1H); 5,12 (s, 2H); 4,29-4,4 (bm, 1H); 4,20 (q, 2H); 2,94-3,16 (m, 2H); 2,22-2,33 (m, 1H); 2,00-2,15 (m, 1H); 1,39 (s, 9H); 1,28 (t, 3H).

15

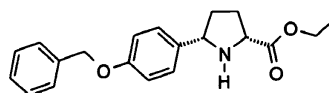
Descripción 18: (2R)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo (D18):



El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la Descripción 3, comenzando a partir de (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-5-oxo-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}pentanoato de etilo (D17, 2,9 g, 6,57 mmoles). El material en bruto puede usarse sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa; R_t (HPLC): 3,80 min; MS: (ES/+) 324 m/z : $[MH^+]$. $C_{20}H_{21}NO_3$ necesita 323.

25

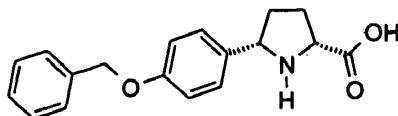
Descripción 19: (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-D-prolinato de etilo (D19):



El compuesto del título se sintetizó (1,84 g, 86% en dos etapas) siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la Descripción 4, usando el material en bruto obtenido en la Descripción 18; R_t (HPLC): 4,03 min; MS: (ES/+) 326 m/z : $[MH^+]$, $C_{20}H_{23}NO_3$ necesita 325; 1H RMN (500 MHz, $CHCl_3$ - d) δ (ppm): 7,30 - 7,47 (m, 7H), 6,96 (d, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,23 (q, 2H), 4,15 (dd, 1H), 3,90 (dd, 1H), 2,17 - 2,28 (m, 1H), 2,07 - 2,17 (m, 2H), 1,61 - 1,76 (m, 1H), 1,31 (t, 3H).

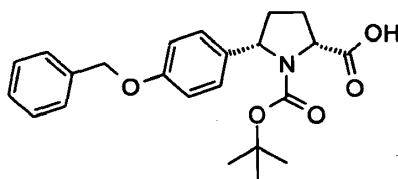
30

Descripción 20: (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-D-prolina (D20):



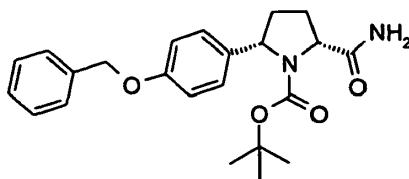
El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la Descripción 6, comenzando a partir de (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-D-prolinato de etilo (D19, 340 mg, 1,045 mmoles); R^t (HPLC): 3,62 min; MS: (ES/+) 298 m/z: $[MH^+]$, $C_{18}H_{19}NO_3$ requiere 297.

5 Descripción 21: (5S)-1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-D-prolina (D21):



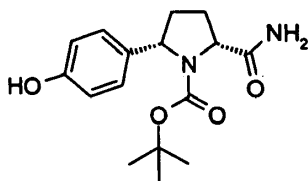
10 El compuesto del título se sintetizó (440 mg, cuant. en dos etapas) siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la Descripción 7, comenzando a partir de (5S)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-D-prolina (D20); R^t (HPLC): 5,77 min; MS: (ES/+) 420 m/z: $[M+Na^+]$, $C_{23}H_{27}NO_5$ necesita 397; 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 12,55 (br.s, 1H); 6,65-6,78 (m, 7H); 6,95 (d, 2H); 5,10 (s, 2H); 4,60-4,84 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 2,10-2,30 (m, 2H); 1,63-1,95 (m, 2H); 1,05-1,39 (m, 9H).

Descripción 22: (2R,5S)-2-(aminocarbonil)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D22):



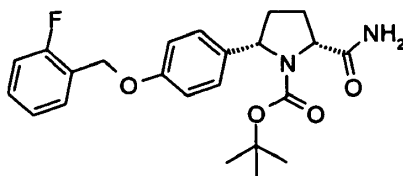
15 El compuesto del título se sintetizó (250 mg, 56%) siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la Descripción 8, comenzando a partir de (5S)-1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-D-prolina (D21, 440 mg, 1,11 mmoles); R^t (HPLC): 5,52 min; MS: (ES/+) 419 m/z: $[M+Na^+]$; $C_{23}H_{28}N_2O_4$ requiere 396.

Descripción 23: (2R,5S)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D23):



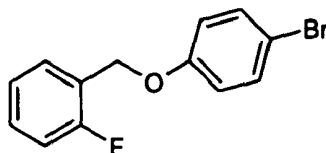
20 El compuesto del título se sintetizó (135 mg, cuant.) siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la Descripción 9, comenzando a partir de (2R,5S)-2-(aminocarbonil)-5-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D22, 175 mg, 0,44 mmoles); R^t (HPLC): 3,63 min; MS: (ES/+) m/z: 329 $[M+Na^+]$ $C_{16}H_{22}N_2O_4$ necesita 306; 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 9,15 (bs, 1H); 7,40 (bm, 2H); 7,30 (s, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,65 (d, 2H); 4,50-4,80 (m, 1H); 4,05-4,28 (m, 1H); 2,07-2,24 (m, 1H); 1,95-2,07 (m, 1H); 1,60-1,89 (m, 2H); 1,00-1,45 (m, 9H).

25 Descripción 24: (2R,5S)-2-(aminocarbonil)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D24):



El compuesto del título se sintetizó (145 mg, 79%) siguiendo un procedimiento similar al indicado anteriormente en la Descripción 10, comenzando a partir de (2R,5S)-2-(aminocarbonil)-5-(4-hidroxifenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D23, 130 mg, 0,44 mmoles) y 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (166 mg, 0,88 mmoles); Rt (HPLC): 5,55; MS: (ES/+) 437 m/z: [M+Na⁺], C₂₃H₂₇FN₂O₄ necesita 414; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,48-7,63 (m, 3H); 4,30-4,45 (m, 2H); 4,18-4,29 (m, 2H); 6,90-7,06 (m, 3H); 5,10 (s, 2H); 4,56-4,82 (m, 1H); 4,10-4,18 (m, 1H); 2,12-2,26 (m, 1H); 1,98-2,12 (m, 1H); 1,60-1,95 (m, 2H); 0,98-1,42 (m, 9H).

Descripción 25: 1-[(4-bromofenoxi)metil]-2-fluorobenceno (D25)

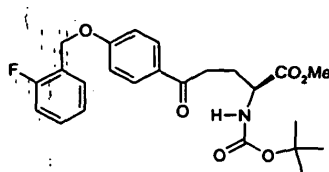


Procedimiento 1: A una disolución de 4-bromofenol (502,08 g) disuelto en acetona (7322 mL) se añadió K₂CO₃ (570 g) y después bromuro de bencilo (523 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces a 25°C, se filtró y la torta del filtro se lavó con MTBE (1046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

También se obtuvo D25 como sigue:

Procedimiento 2: Una mezcla agitada de 4-bromofenol (19,22 g, 111 mmoles), bromuro de ortofluorobencilo (20 g, 105,8 mmoles) y carbonato de potasio (21,9 g, 158,4 mmoles) en acetona (280 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, lavando el sólido con TBME (40 ml). El filtrado combinado y los lavados se concentraron al vacío hasta un volumen final de aproximadamente 40 ml. La disolución resultante se diluyó con TBME (160 ml) y se lavó con hidróxido sódico 1M y salmuera, después se concentró al vacío hasta un aceite que solidificó lentamente para dar el compuesto del título (28,9 g). ¹H RMN (300 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 5,10 (s, 2H), 6,86 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,38 (m, 1H).

Descripción 26: (2S)-2-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-5-oxopentanoato de metilo (D26)



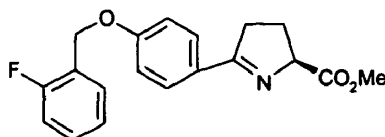
Procedimiento 1: A una suspensión agitada de magnesio metálico (90 g) en THF seco (600 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió yodo (0,3 g). La mezcla se calentó hasta una temperatura interna de 64 +/- 2°C. Se añadió una disolución de 1-[(4-bromofenoxi)metil]-2-fluorobenceno (D25) (693 g) en THF (1500 mL) en dos cargas. En primer lugar se añadieron 45 mL. En segundo lugar se añadió el resto de la disolución (1455 mL) en gotas. Después de la adición, la reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Esta mezcla de reacción se añadió entonces lentamente a una disolución de (2S)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-2-metilo (300 g) disponible comercialmente en THF (1500 mL) enfriada a -60°C, manteniendo la temperatura interna por debajo de -60°C. La adición se completó en 2 horas. La mezcla de reacción se agitó durante unos 15 minutos más después de la adición. Entonces se añadió en gotas alcohol isopropílico (300 mL) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -60°C. Se añadió una mezcla de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio/disolución acuosa saturada de cloruro sódico (2/1; 900 mL) mientras se mantenía la temperatura a -50°C. Se añadió agua (600 mL) para disolver el precipitado amarillo. La fase orgánica se separó y se lavó con una disolución acuosa de NaCl al 13% (600 mL). La fase orgánica se concentró hasta sequedad. Entonces se añadió EtOAc (1500 mL) y la disolución se evaporó a presión reducida para eliminar el agua. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ciclohexano / acetato de etilo (90:10 a 8:2) para proporcionar el compuesto del título (287 g); ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,93 (d, 2H); 7,57 (td, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,27 (m, 3H); 7,14 (d, 2H); 5,24 (s, 2H); 4,04 (m, 1H); 3,61 (s, 3H); 3,03 (m, 2H); 1,94 (m, 2H); 1,38 (s, 9H).

También se obtuvo D26 como sigue:

Procedimiento 2: A una mezcla de virutas de magnesio (12,79 g, 533 moles), se añadió una traza de yodo y 1,2-dibromoetano en THF (86 ml) a 70-75°C, una disolución de (4-bromofenil-(2-fluorofenil)metil-éter) (D25, 100 g, 355,6 mmoles) en THF (216,25 ml) durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se calentó durante 2 horas más a 70-75°C y después se enfrió a temperatura ambiente para dar una disolución del reactivo de Grignard. Una disolución de (2S)-5-oxo-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletil)-2-metilo (43,25 g, 177,8 mmoles) en THF (216,25 ml) se enfrió a -60°C y se añadió la disolución del reactivo de Grignard durante 1 hora, después la mezcla se agitó durante 3 horas a -60°C. Se añadió isopropanol (43,25 ml) en gotas, seguido de cloruro de amonio saturado acuoso (86,5 ml) y salmuera (43,25 ml), después la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Se añadió agua (173 ml) y ácido acético al 50% (50 ml) a pH 6-7, seguido de acetato de etilo (129,7 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 129,7 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y después se concentraron al vacío. El residuo se agitó con hexano (216,2 ml), después el sólido se filtró y se lavó con hexano. Al sólido resultante se añadió isopropanol (432,5 ml) y la mezcla se agitó a 45°C durante 15 minutos, después se enfrió a 5-10°C y se agitó durante 2 horas. El sólido se filtró, se lavó con isopropanol y se secó para dar el compuesto del título como un sólido.

¹H RMN (300 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm): 1,42 (s, 9H); 2,04 (m, 1H); 2,28 (m, 1H); 3,03 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 4,37 (m, 1H); 5,19 (b, 1H); 5,20 (s, 2H); 7,02 (d, 2H); 7,11 (t, 1H); 7,17 (t, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,48 (t, 1H); 7,94 (d, 2H).

Descripción 27: (2S)-5-[4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil]-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D27)



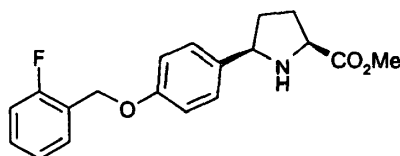
Procedimiento 1: A una disolución de (2S)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-5-oxopentanoato de metilo (D26) (243 g) en DCM seco (2430 mL) a 0°C se añadió TFA (461 mL) en gotas. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El disolvente y el exceso de TFA se eliminaron al vacío y el aceite oscuro resultante se destiló con EtOAc (2 x 1215 mL) y se dejó toda la noche a un vacío elevado. El compuesto del título (392 g) se obtuvo como un aceite rojo y se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,16 (m, 2H); 7,60 (td, 1H); 7,46 (m, 1H); 7,34 (m, 2H); 7,27 (m, 2H); 5,32 (s, 2H); 5,25 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,57 (m, 2H); 2,60 (m, 1H); 2,34 (m, 1H).

También se obtuvo D27 como sigue:

Procedimiento 2: Una disolución de (2S)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-5-oxopentanoato de metilo (D26, 46 g, 103 mmoles) en DCM (437 ml) se trató en gotas con ácido trifluoroacético (87,4 ml) a 0-5°C, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La disolución se enfrió a 0-5°C y se añadió una disolución de hidróxido sódico hasta un pH final de aproximadamente 7. La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (13 ml), después las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, después se concentraron al vacío para dar el compuesto del título como un sólido (33,3 g).

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

Descripción 28: (5R)-5-[4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil]-1-L-prolinato de metilo (D28)



Procedimiento 1: Se disolvió (2S)-5-[4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil]-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (D27) (392 g) en EtOAc (3160 mL) en un reactor de hidrogenación. Se añadió platino al 5% en carbono (código Engelhard 44379, contenido en humedad de aproximadamente 50%, 15,8 g), el reactor se llenó con gas hidrógeno a una presión de 2 atm y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1,5 horas. El reactor se despresurizó y el catalizador gastado se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc (2 x 500 mL, después 200 mL más). Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (600 mL) al filtrado, seguido de una disolución acuosa de Na₂CO₃ al 13% en p/p (hasta pH = 9, 1000 mL). La mezcla se agitó durante 10 minutos y entonces se dejó que las fases se separasen. La fase acuosa se eliminó y después la fase orgánica se lavó una vez con salmuera (600 mL). La disolución resultante se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (1:1) para proporcionar el compuesto del título (133 g); ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,55 (dt, 1H); 7,41 (m, 1H); 7,34 (m, 2H); 7,23 (m, 2H); 6,97 (m, 2H); 5,12 (s, 2H); 4,09 (dd, 1H); 3,83 (dd, 1H); 3,66 (s, 3H); 2,97 (bs, 1H); 2,04 (m, 2H); 1,94 (m, 1H); 1,52 (m, 1H).

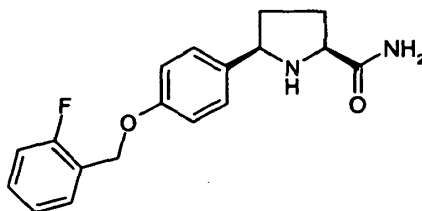
También se preparó D28 como sigue:

Procedimiento 2: Una disolución de (2*S*)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-3,4-dihidro-2*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (D27, 34 g, 103,5 mmoles) en acetato de etilo (272 ml) se colocó en un autoclave y se trató con ácido trifluoroacético (7,2 ml). Se transfirió catalizador de platino al 5% en carbono (1,7g) como una suspensión con acetato de etilo (68 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente con una presión de hidrógeno de 50 psi durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de Hyflo, lavando con acetato de etilo (272 ml), después el filtrado se lavó con una disolución acuosa de carbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, después se concentró al vacío, y el residuo se secó para dar el compuesto del título como un aceite en bruto (que también contenía algo del anti-isómero),

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

Ejemplos

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



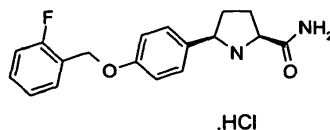
Procedimiento 1: Una disolución de (5*R*)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinato de metilo (D28, 32,5 g, 98,6 mmoles) en metanol (65 ml) se enfrió a 0-10°C. Se añadió una disolución de amoniaco en metanol (aproximadamente 11,2 M) en cuatro partes durante 11 horas (175,4 ml, 43,8 ml, 43,8 ml, 43,8 ml), después la reacción se agitó a 15-20°C durante 22 horas. El amoniaco y el metanol se eliminaron al vacío, después se añadió tolueno (65 ml) y la mezcla se calentó a 60-65°C para dar una disolución, que entonces se concentró al vacío y el residuo se secó a 60°C. Se añadió tolueno (130 ml) y metanol (0,32 ml) al residuo y la mezcla se calentó a 70-75°C. La disolución resultante entonces se enfrió a 15-20°C y se agitó durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con tolueno y se secó a 45-50°C para dar el compuesto del título (21,8 g) como un sólido.

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

También se preparó E1 como sigue:

Procedimiento 2: Se disolvió (5*R*)-5-(4-[[[(2-fluorobencil)oxi]fenil]-L-prolinato de metilo (D28) (127 g) en una disolución de NH₃ 7N en MeOH (1016 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió más disolución de NH₃ 7N en MeOH (63 mL) y la mezcla se agitó durante 15 horas más. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió MeOH (635 mL). La disolución se evaporó hasta sequedad y el sólido blanco obtenido se dejó a un vacío elevado durante el fin de semana. El sólido blanco se suspendió en una mezcla de MTBE/tolueno 1:1 (254 mL) a 20°C y se agitó durante 1 h. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con MTBE (254 mL). El sólido blanco se secó a 40°C toda la noche al vacío para proporcionar 122,4 g de material. Este material se suspendió de nuevo en una mezcla de MTBE/tolueno 1:1 (245 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con MTBE (245 mL). El sólido blanco obtenido se secó a 40°C toda la noche al vacío para dar el compuesto del título (109 g). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,54 (td, 1H); 7,41 (m, 1H); 7,38 (m, 2H); 7,34 (d, 2H); 7,24 (m, 2H); 7,13 (bs, 1H); 6,96 (d, 2H); 5,12 (s, 2H); 4,09 (dd, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,24 (bs, 1H); 2,07 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,85 (m, 1H); 1,40 (m, 1H).

Ejemplo 2: Hidrocloruro de (5*R*)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida (E2):



Procedimiento 1: A una disolución de (2*S*,5*R*)-2-(aminocarbonil)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D10, 51 mg, 0,123 mmoles) en una mezcla de acetato de etilo (0,9 ml) y metanol (1 ml) se añadió cloruro de acetilo (28 μl, 2,5 eq.) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1,5 h y lentamente se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente, el residuo se trituró con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco (42 mg, cuant.); HPLC quiral: Columna: Chiralcel DE 10 um, 250 x 4,6 mm; Fase móvil: A: n-Hexano; B: Etanol; Gradiente: isocrático, B al 30%; Caudal: 0,8 ml/min; Intervalo de

longitud de onda UV: 200-400 nm; Tiempo de análisis: 22 min; Tiempo de retención: 12,0 min. $[\alpha]_D = -30,5^\circ$. MS: (ES/+) m/z: 315 $[MH^+]$, $C_{18}H_{19}FN_2O_2$ necesita 314; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,19 (br. s, 1H), 8,13 (br. s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60 - 7,77 (m, 1H), 7,51 (dt, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,34 - 7,41 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,05 (d, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,49 - 4,60 (m, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 1H), 2,17 - 2,38 (m, 2H), 2,05 - 2,16 (m, 1H), 1,92 - 2,03 (m, 1H).

También se preparó el ejemplo 2 como sigue:

Procedimiento 2: Se disolvió ((5R)-5-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-L-prolinamida (E1, 109 g) en DCM (654 mL) y se añadió Et₂O (654 mL) a temperatura ambiente. Se añadió HCl 1N en Et₂O (380,4 mL) en gotas a temperatura ambiente. La suspensión se enfrió a 0°C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. El sólido se filtró, se lavó con Et₂O (2 x 327 mL) y se secó a 40°C al vacío toda la noche para proporcionar cristales de Forma 1 del compuesto del título (121,24 g). 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,72 (bs, 1H); 8,10 (bs, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,56 (td, 1H); 7,49 (d, 2H); 7,43 (qd, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,10 (d, 2H); 5,17 (s, 2H); 4,61 (dd, 1H); 4,30 (dd, 1H); 2,32 (m, 2H); 2,16 (m, 1H); 2,02 (m, 1H).

Procedimiento 3: Se disolvió ((5R)-5-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-L-prolinamida (E1, 10 g, 31,8 mmoles) en DCM (50 ml) y se agitó con carbón (1 g), después se filtró lavando con DCM (30 ml). El residuo se concentró al vacío, eliminando aproximadamente 20 ml de DCM. Se añadió éter (60 ml), seguido de una disolución de HCl en éter (0,84 N, 40 ml), y la mezcla entonces se agitó a 20-25°C durante 30 min, después se enfrió a 0-5°C y agitó durante 2 horas. El sólido se filtró, se lavó con éter, después se secó a temperatura ambiente para dar cristales de la Forma 1 del compuesto del título (10,25 g). 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,04 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 2,32 (m, 2H); 4,34 (m, 1H); 4,64 (m, 1H); 5,18 (s, 2H); 7,10(d, 2H); 7,25 (m, 2H); 7,40-7,60 (m, 4H); 7,77 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 11,03 (b, 1H).

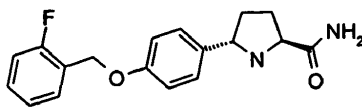
Procedimiento 4: En un matraz de fondo redondo, se trató una disolución de ((5R)-5-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-L-prolinamida (E1, 1,4 g, 4,45 mmoles) en acetato de etilo (14 ml) y MeOH (2,5 ml) a 0°C con HCl 1M en dietiléter (1,1 eq, 4,89 ml). La precipitación se dio bastante pronto y la mezcla se agitó a 0°C durante 1h. La mezcla entonces se diluyó con éter dietílico seco (10 ml) y después se filtró en un filtro Gooch (porosidad 4, diámetro 5 cm). La torta se lavó sobre el filtro con éter dietílico seco (2 x 20 ml) y el sólido blanco así obtenido se transfirió a un matraz de fondo redondo, se secó a vacío elevado a 40°C durante 2 h y después a temperatura ambiente durante 18 horas. Se obtuvo un sólido blanco (1,51 g) de cristales de Forma 1 del compuesto del título.

Procedimiento 5: Se disolvió ((5R)-5-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-L-prolinamida (E1, 25 g, 79,5 mmoles) en acetato de etilo (750 ml) y se agitó con carbón (2,5 g), después se filtró, lavando con acetato de etilo (125 ml). Al filtrado y los lavados se añadió una disolución de HCl en éter (1N, 103 ml) durante 30 minutos a 20-25°C y la mezcla entonces se agitó a 20-25°C durante 30 min, después se enfrió a 0-5°C y se agitó durante 2 horas. El sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo (2 x 70 ml), después se secó a temperatura ambiente para dar cristales de Forma 1 del compuesto del título (25,5 g).

Se han identificado los picos exclusivos y discriminantes de la Forma 1 del compuesto del título del Ejemplo 2 y se ilustran en la tabla a continuación:

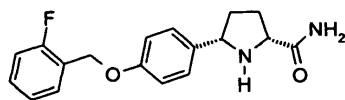
Posición [$^{\circ}2\theta$.]	espaciado d [Å]
4,7	18,6
9,5	9,3
12,6	7,0
14,3	6,2
19,2	4,6
20,3	4,4
20,9	4,2
24,0	3,7
26,4	3,4

Punto de fusión: 230°C.

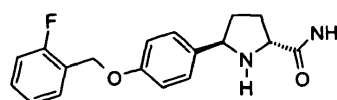
Ejemplo 3: Hidrocloruro de (5S)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida (E3):

.HCl

El compuesto del título se sintetizó (51 mg, 100%) siguiendo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2, Procedimiento 1, a partir de (2S,5S)-2-(aminocarbonil)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D15, 62 mg, 0,15 mmoles); R_t (HPLC): 3,54 min; HPLC quiral: Columna: Chiralpak AD-H 5 μ m, 250 x 4,6 mm; Fase móvil: A: n-Hexano; B: Isopropanol. Gradiente: isocrático, B al 30%; Caudal: 0,8 ml/min; intervalo de longitud de onda UV: 200-400 nm. Tiempo de análisis: 15 min. Tiempo de retención: 10,4 min; MS: (ES/+) m/z: 315 [MH⁺], C₁₈H₁₉FN₂O₂ necesita 314; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,37-9,13 (br. s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,08 (d, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,62 (dd, 1H), 4,31 (t, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 1H).

10 Ejemplo 4: Hidrocloruro de (5S)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-D-prolinamida (E4):Ejemplo 5: Hidrocloruro de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-D-prolinamida (E5):

.HCl



.HCl

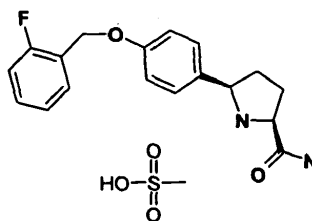
A una disolución de (2R,5S)-2-(aminocarbonil)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D24, 145 mg, 0,37 mmoles) en DCM (6 ml) se añadió TFA (1,5 ml) en gotas a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h bajo estas condiciones. Después de evaporar el disolvente, el material en bruto resultante se purificó mediante un cartucho SCX, para producir los compuestos del título (100 mg, 92%) como una mezcla de diastereoisómeros.

Los diastereoisómeros se separaron utilizando HPLC semipreparativa quiral: Columna: Chiralpak AD-H; Fase móvil: n-Hexano: Etanol = 70/30; Caudal: 13 ml/min; Intervalo de longitud de onda UV: 225 nm; Tiempo de análisis: 25 min.

20 Condiciones cromatográficas analíticas: HPLC quiral: Columna: Chiralpak AD-H 5 μ m, 250 x 4,6 mm; Fase móvil: A: n-Hexano; B: Etanol; Gradiente: isocrático, B al 30%; Caudal: 0,8 ml/min; Intervalo de longitud de onda UV: 200-400 nm; Tiempo de análisis: 30 min; R_t : 14,02 min (E4); R_t : 16,12 min (E3).

25 E4 (69,5 mg): R_t (HPLC): 3,60 min. HPLC quiral: Columna: Chiralcel DE 10 μ m, 250 x 4,6 mm; Fase móvil: A: n-Hexano; B: Etanol; Gradiente: isocrático, B al 30%; Caudal: 0,8 ml/min; Intervalo de longitud de onda UV: 200-400 nm; Tiempo de análisis: 22 min; R_t : 17,6 min. $[\alpha]_D^{25} = +30,7^\circ$. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,19 (br.s, 1H); 8,13 (br.s, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,60-7,77 (m, 1H); 7,51 (dt, 1H); 7,43(d, 2H); 7,34-7,41 (m, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,18 (dd, 1H); 7,05 (d, 2H); 5,13 (s, 2H); 4,49-4,60 (m, 1H); 4,19-4,28 (m, 1H); 2,17-2,38 (m, 1H); 2,05-2,16 (m, 1H); 1,92-2,03 (m, 1H).

30 E5 (32 mg): R_t (HPLC): 3,55 min. HPLC quiral: Columna: Chiralpak AD-H 5 μ m, 250 x 4,6 mm; Fase móvil: A: n-Hexano; B: Isopropanol; Gradiente: isocrático, B al 30%; Caudal: 0,8 ml/min; Intervalo de longitud de onda UV: 200-400 nm; Tiempo de análisis: 15 min; R_t : 8,4 min. $[\alpha]_D^{25} = +24,3^\circ$. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,25 (br.s, 2H); 8,01 (s, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,49 (d, 2H); 7,37-7,45 (m, 1H); 7,20-7,29 (m, 2H); 7,08 (d, 2H); 5,17 (s, 2H); 4,62 (dd, 1H); 4,31 (t, 1H); 2,50-2,59 (m, 1H); 2,26-2,37 (m, 1H); 2,03-2,18 (m, 1H); 1,88-2,01 (m, 1H).

Ejemplo 6: Metanosulfonato de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida (E6):

35 Se añadió EtOAc (6 ml) a (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida (E1, 300 mg) y ésta se calentó a 60°C durante una hora para disolver el compuesto. Después se añadió ácido metanosulfónico (65 μ l, 1,05 eq) a la disolución y en cuanto se añadió el ácido, la disolución se volvió turbia. Entonces se dejó a temperatura del ciclo (0-

40°C) durante 2 días. El compuesto se aisló mediante filtración como un sólido blanco, se lavó con EtOAc y se secó *al vacío* a 40°C durante el fin de semana para proporcionar 335 mg del compuesto del título.

Punto de fusión: 192°C.

Ensayo biológico

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

Biología celular

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

20 *Preparación de las células*

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

- 25 en 3 ml de PBS.

Electrofisiología

- 30 Las corrientes se registraron a temperatura ambiente (21-23°C) usando la tecnología de electrofisiología de disposición planar IonWorksHT (Molecular Devices Corp.). Los protocolos de estimulación y la adquisición de datos se realizaron usando un microordenador (Dell Pentium 4). Para determinar las resistencias de hueco de electrodo planar (R_p), a 10 mV, se aplicó una diferencia de potencial de 160 ms a través de cada hueco. Estas medidas se realizaron antes de la adición celular. Después de la adición celular se realizó un ensayo de sellado antes de la circulación del antibiótico (anfotericina) para lograr el acceso intracelular. Se llevó a cabo la resta de las pérdidas en todos los experimentos aplicando un prepulso hiperpolarizante de 160 ms (10 mV) 200 ms antes de los pulsos de ensayo para medir la conductancia de las pérdidas. Los pulsos de ensayo que avanzan desde el potencial de cebado de -90 mV a 0 mV se aplicaron durante 20 ms y se repitieron 10 veces con una frecuencia de 10 Hz. En todos los experimentos, el protocolo de pulsos de ensayo se realizó en ausencia (lectura previa) y en presencia (lectura posterior) de un compuesto. Las lecturas anteriores y posteriores se separaron mediante la adición de un compuesto seguido de una incubación de 3-3,5 min.

40 *Disoluciones y fármacos*

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

Análisis de los datos

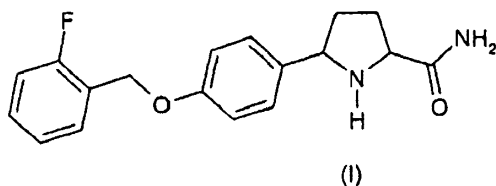
- 50 Los registros se analizaron y se filtraron utilizando la resistencia de sellado (>40 MΩ) y la amplitud de corriente del pico (>200 pA) en ausencia del compuesto, para eliminar a las células no adecuadas del análisis adicional. Se utilizaron comparaciones apareadas entre las adiciones previas al fármaco y posteriores al fármaco para determinar el efecto inhibitor de cada compuesto. Se determinaron las concentraciones de compuestos necesarias para inhibir en 50% la corriente producida por el 1° pulso despolarizante (pIC₅₀ tónico) ajustando la ecuación de Hill a los datos de concentración-respuesta. Además, se determinaron las propiedades inhibitoras dependientes del uso de los

compuestos evaluando el efecto de los compuestos en el 10º pulso despolarizante frente al 1º. La relación entre el 10º pulso al 1º pulso se calculó en ausencia y presencia del fármaco, y se calculó el % de inhibición dependiente del uso. Los datos se ajustaron utilizando la misma ecuación que para el pIC_{50} tónico y se calculó la concentración que produce el 15% de inhibición (pUD_{15} dependiente del uso).

- 5 Los compuestos de los ejemplos 2 a 5 se ensayaron en el anterior ensayo y dieron unos valores pUD_{15} mayores que 5,0.

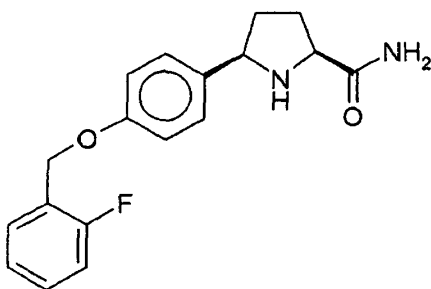
REIVINDICACIONES

1. 5-(4-[[2-Fluorofenil]metil]oxi}fenil)-prolinamida de fórmula (I),



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, que es (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida.

10 4. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es hidrocloreuro de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, que está sustancialmente en forma cristalina.

15 6. El compuesto según la reivindicación 5 caracterizado por un patrón XRPD que tiene picos característicos en las siguientes posiciones: $4,7 \pm 0,15$ ($^{\circ} 2\theta$), $9,5 \pm 0,15$ ($^{\circ} 2\theta$), $12,6 \pm 0,15$ ($^{\circ} 2\theta$), $14,3 \pm 0,15$ ($^{\circ} 2\theta$), $19,2 \pm 0,15$ ($^{\circ} 2\theta$), $20,3 \pm 0,15$ ($^{\circ} 2\theta$), $20,9 \pm 0,15$ ($^{\circ} 2\theta$), $24,0 \pm 0,15$ ($^{\circ} 2\theta$), $26,4 \pm 0,15$ ($^{\circ} 2\theta$), donde el análisis XRPD se lleva a cabo bajo las siguientes condiciones de adquisición: radiación: Cu K α , tensión de generador: 40 kV, corriente de generador: 50 mA, ángulo inicial: $2,0^{\circ} 2\theta$, ángulo final: $45,0^{\circ} 2\theta$, tamaño de paso: $0,02^{\circ} 2\theta$, tiempo por paso: 1 segundo.

20 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en terapia.

25 9. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento o prevención de depresión o un trastorno anímico, o un trastorno relacionado con una sustancia.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en donde la depresión o trastorno anímico es un trastorno bipolar.

30 11. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento o prevención de trastorno alimenticio compulsivo o trastorno por atracón.

12. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento o prevención de la epilepsia.

35 13. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento o prevención del dolor inflamatorio o dolor neuropático.

14. El uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la depresión o un trastorno anímico, o un trastorno relacionado con una sustancia.

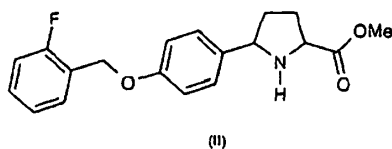
15. El uso según la reivindicación 14, en donde la depresión o trastorno anímico es un trastorno bipolar.

5 **16.** El uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el trastorno de alimentación compulsiva o el trastorno por atracón.

10 **17.** El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la epilepsia.

18. El uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención del dolor inflamatorio o el dolor neuropático.

15 **19.** Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



con una disolución de amoníaco en un disolvente adecuado.

20. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 4, y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 **21.** El uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, en donde el compuesto es según la reivindicación 4.

22. El compuesto según la reivindicación 4 para su uso en terapia.