

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 866**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2009** **E 09745725 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013** **EP 2300452**

54 Título: **5-[5-[2-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoilmetilamino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)]-2-piridinil-2-alquil-prolinamida como antagonistas del receptor nk1**

30 Prioridad:

14.05.2008 GB 0808747

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.03.2014

73 Titular/es:

**NERRE THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
Stevenage Bioscience Catalyst, Office F25
Incubator Building, Gunnels Wood Road
Stevenage Herts SG1 2FX, GB**

72 Inventor/es:

**ALVARO, GIUSEPPE y
MARASCO, AGOSTINO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 446 866 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).

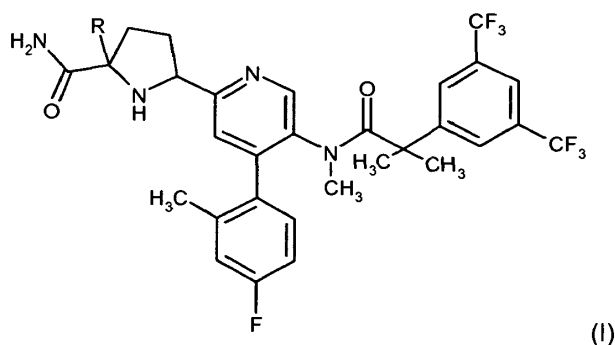
DESCRIPCIÓN

5-[5-[2-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoilmetilamino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)]-2-piridinil-2-alkil-prolinamida como antagonistas del receptor nk1

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de piridil-prolinamida con actividad farmacológica, a los procedimientos para su preparación, a las composiciones que los contienen y a sus usos médicos.

Los documentos WO 2005/002577 (F. Hoffmann-La Roche AG), WO 2006/013050 (F. Hoffmann-La Roche AG) y WO 2007/028654 (SmithKline Beecham Corporation) describen series de derivados de piridina que se reivindican como antagonistas duales de NK1/NK3 para tratar la esquizofrenia. El documento WO 02/16324 (F. Hoffmann-La Roche AG) describe derivados de 4-fenil piridina como antagonistas del receptor NK1.

La presente invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde R es alquilo C1-4 .

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácidos con ácidos, tales como ácidos farmacéuticamente aceptables convencionales, por ejemplo, ácido maleico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, acético, fumárico, salicílico, sulfato, cítrico, láctico, mandélico, tartárico, p-toluenosulfónico, benzoico y metanosulfónico.

Algunos de los compuestos de esta invención se pueden cristalizar o recrystalizar en disolventes, tales como disolventes acuosos y orgánicos. En estos casos se pueden formar solvatos. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos incluyendo hidratos, así como compuestos que contienen cantidades variables de agua que se pueden producir mediante procesos tales como la liofilización.

Por tanto, las sales, solvatos e hidratos de los compuestos de fórmula (I) forman un aspecto de la invención.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "sal" se refiere a cualquier sal de un compuesto según la presente invención, preparada a partir de un ácido o una base inorgánica u orgánica, sales de amonio cuaternario y sales formadas internamente. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para las aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto a los compuestos parentales. Dichas sales deben tener claramente un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Adecuadamente, la sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la presente invención incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y con ácidos orgánicos, tales como ácidos tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, maleico, succínico, canforsulfúrico, isotiónico, mícico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, esteárico, sulfinílico, algínico, galacturónico y arilsulfónico, por ejemplo bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; Las sales que tienen un anión que no es farmacéuticamente aceptable están dentro del alcance de la invención como intermediarios útiles para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables y/o para uso en situaciones no terapéuticas, por ejemplo, in vitro.

La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser obtenidos como formas cristalinas.

Hay que entender que estas formas cristalinas o una mezcla de las mismas están abarcadas dentro del alcance de la invención.

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la fórmula (I) pueden existir como polimorfos, los

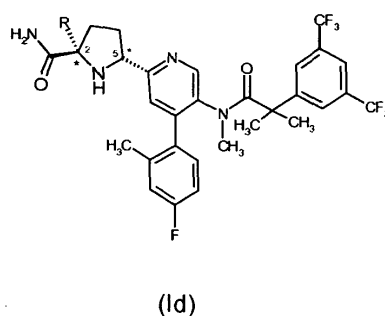
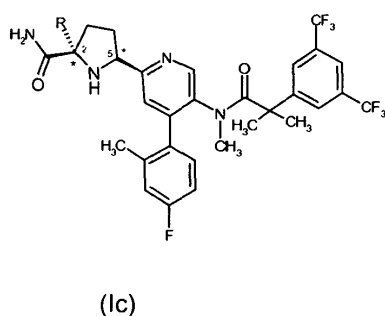
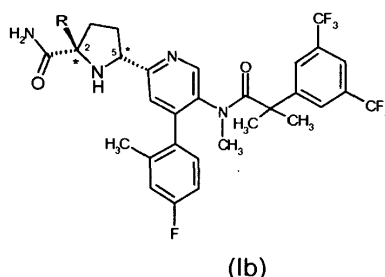
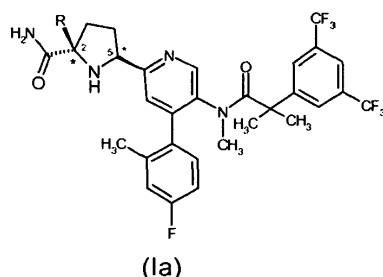
cuales están incluidos en la presente invención.

En lo sucesivo, los compuestos de fórmula (I), sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables y las formas cristalinas de las mismas definidas en cualquier aspecto de la invención (excepto los compuestos intermedios en los procesos químicos) se denominan "compuestos de la invención".

- 5 La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los enumerados en la fórmula (I), excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra corrientemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo, y cloro, tales como 2H , 3H , 11C , 13C , 14C , 15N , 17O , 18O , 31P , 32P , 35S , 18F , 36Cl , 123I y 125I .

- 15 Los compuestos de la invención que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como 3H , 14C , son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir 3H , y carbono-14, es decir, 14C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos 11C y 18F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos 125I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de un solo fotón), todos útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir 2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas debidas a una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse, en general, realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se muestran a continuación, utilizando un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible en vez de un reactivo no marcado con isótopos.

- 25 Los expertos en la técnica se darán cuenta de que los compuestos de fórmula (I) contienen dos átomos de carbono asimétricos (a saber, los átomos de carbono marcados con * en las fórmulas (Ia) a (Id)).



- 30 El enlace en forma de cuña indica que el enlace está por encima del plano del papel y se dice que tiene la configuración β . El enlace de trazo discontinuo indica que el enlace está por debajo del plano del papel y está en la configuración α .

La configuración en el carbono 5 del anillo de pirrolidina es S para los compuestos (Ia) y (Ic) y R para los compuestos (Ib) y (Id).

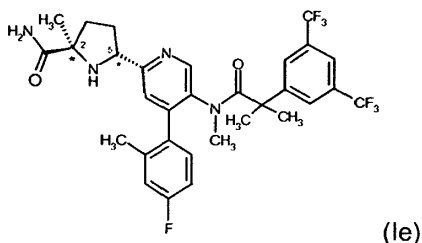
La asignación de la configuración R o S en la posición se ha efectuado de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog, Experientia 1956, 12, 81.

- 35 Se entenderá que la invención abarca todos los diastereoisómeros o enantiómeros anteriores del compuesto de fórmula (I) y sus mezclas, incluyendo los racematos, y la referencia a un compuesto de fórmula (I) incluye todas las formas estereoisómeras citadas salvo indicación en contrario.

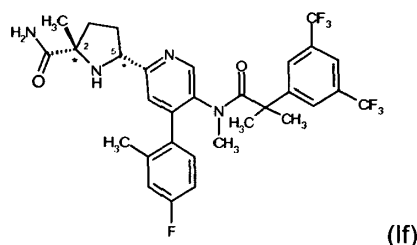
En una realización de la invención, R es metilo.

En otra realización, el compuesto de la invención se selecciona de una lista que consiste en:

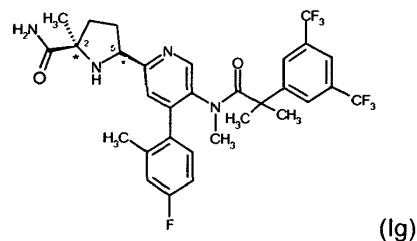
(5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida (Ie);



(5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-L-prolinamida (If);



(5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida (Ig);



o una sal farmacéuticamente aceptable de (Ie), (If) o (Ig).

En una realización adicional, el compuesto de la presente invención es

(5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida (Ie) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional, el compuesto de la presente invención es

(5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida (Ie).

Aún en una realización adicional, el compuesto de la invención es la sal hidrocloruro de (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida (Ie).

Aún en una realización adicional, el compuesto de la invención es la sal bis-hidrocloruro de (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida (Ie).

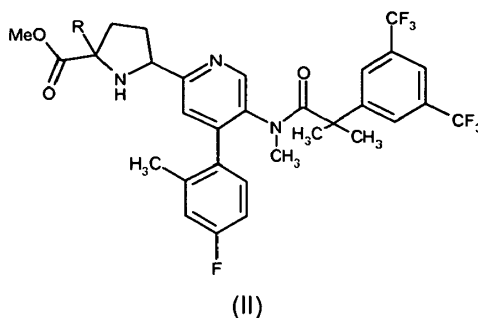
Aún en una realización adicional, el compuesto de la invención es la sal tartrato de (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida (Ie).

En una realización adicional, el compuesto de la invención es la sal benzoato de (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida (Ie).

En una realización adicional, el compuesto de la invención es la sal fumarato de (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida (Ie).

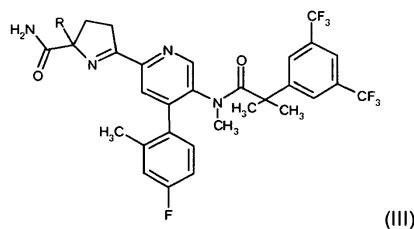
En una realización adicional, el compuesto de la invención es la sal citrato de (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida (Ie).

- 5 La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, procedimiento que comprende: hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II), en donde R es alquilo C1-4,

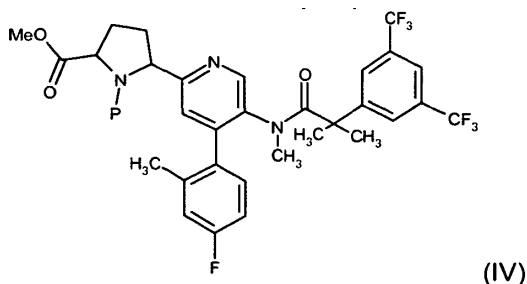


- 10 con amoníaco en un disolvente adecuado tal como metanol a una temperatura adecuada tal como 20-70°C y opcionalmente, a continuación, convertir el producto en una sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional, los compuestos de la invención se pueden preparar por un procedimiento que comprende reducir un compuesto de fórmula (III),



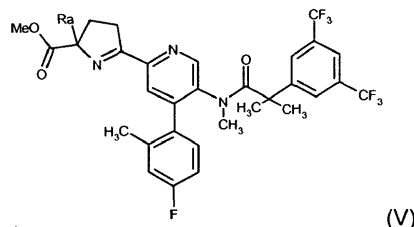
- 15 en donde R es alquilo C1-4, usando un agente reductor adecuado, tal como NaBH₄ en un disolvente adecuado, tal como THF, o metanol a una temperatura adecuada en el intervalo de 0°C a temperatura ambiente o con una solución del complejo formado por borano y tetrahidrofurano en un disolvente adecuado como THF a una temperatura en el intervalo de -78°C a t.a. o con cianoborohidruro de sodio o con triacetoxiborohidruro de sodio en presencia de ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura adecuada tal como t.a., y opcionalmente, a continuación, convertir el producto en una sal farmacéuticamente aceptable.
- 20 El compuesto de fórmula (II) se puede preparar por alquilación de un compuesto de fórmula (IV),



- 25 en donde P es un grupo protector adecuado, seguida de la separación del grupo protector P. La reacción de alquilación típicamente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con una base adecuada tal como bis(trimetilsilil)amido de litio en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura adecuada en el intervalo de -78°C a temperatura ambiente durante un tiempo en el intervalo de unos minutos a horas, y seguidamente añadir in situ un electrófilo adecuado R-X en donde R es alquilo de 1-4 C y X es un grupo saliente adecuado tal como halógeno (i.e. yodo), mesilo, tosilo, trifluorometanosulfonilo a una temperatura adecuada en el intervalo de -78°C a temperatura elevada. La separación del grupo protector P se puede efectuar usando los procedimientos bien conocidos para la separación de grupos protectores de N.
- 30 Así, por ejemplo, cuando P representa Boc, dicha reacción de desprotección se puede efectuar con ácido

trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente.

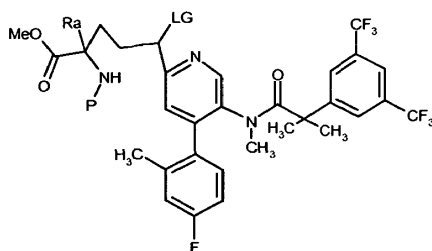
En una realización adicional de la invención, los compuestos de fórmula (II) o (IV) se pueden preparar por reducción de un compuesto imina de fórmula (V),



(V)

en donde Ra es hidrógeno o alquilo C1-4, usando un agente reductor adecuado, tal como NaBH₄, en un disolvente adecuado, tal como THF o metanol a una temperatura adecuada en el intervalo de 0°C a temperatura ambiente o con una solución del complejo formado por borano y tetrahidrofurano en un disolvente adecuado como THF a una temperatura en el intervalo de -78°C a t.a. o con cianoborohidruro de sodio en presencia de una solución saturada de NH₄Cl en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo a una temperatura adecuada tal como t.a., opcionalmente seguida de protección del N amínico con un grupo protector P.

En una realización adicional de la invención los compuestos de fórmula (II) o (IV) se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula (VI), en donde Ra es hidrógeno o alquilo C1-4 C,

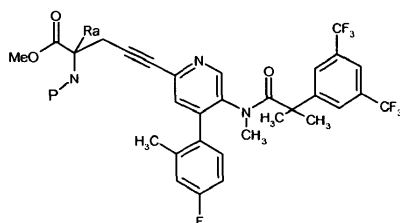


(VI)

LG es un grupo saliente adecuado tal como mesilato o tosilato y P es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como terc-butiloxycarbonilo (Boc), que comprende separar el grupo P protector de nitrógeno y, seguidamente, someter el intermedio desprotegido resultante a una reacción de ciclación in situ para formar el derivado de prolina para después, opcionalmente, proteger el N amínico con un grupo protector P para obtener (II) o (IV).

Así, por ejemplo, Cuando P representa Boc, dicha reacción de desprotección típicamente puede comprender hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con una mezcla de diclorometano y ácido trifluoroacético. La ciclación in situ se puede efectuar durante las operaciones de aislamiento del producto usando carbonato de sodio acuoso a temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula (V) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VII),



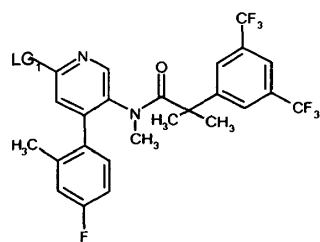
(VII)

en donde Ra es hidrógeno o alquilo C1-4 C, P es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como terc-butiloxycarbonilo (Boc), que comprende separar el grupo P protector de nitrógeno y después someter el aminoéster libre resultante a una ciclación intramolecular in situ catalizada con un metal para formar el compuesto (V).

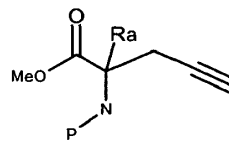
Por ejemplo, cuando P representa Boc, dicha reacción de desprotección típicamente puede comprender hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con ácido trifluoroacético en diclorometano. Después, el intermedio desprotegido se puede someter a ciclación usando un catalizador metálico adecuado tal como un catalizador de Ag(I) p.ej. AgOTf en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo a t.a.

Otros catalizadores metálicos adecuados para dicha reacción de ciclación incluyen, por ejemplo, catalizadores de Pd(II), tales como PdCl₂(MeCN)₂, véase Bart C.J.van Esseveldt et al J.Org. Chem 2005, 70, 1791-1795.

Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar por acoplamiento de Sonogashira de un compuesto de fórmula (VIII), en donde LG1 es un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno (p.ej.. cloro),



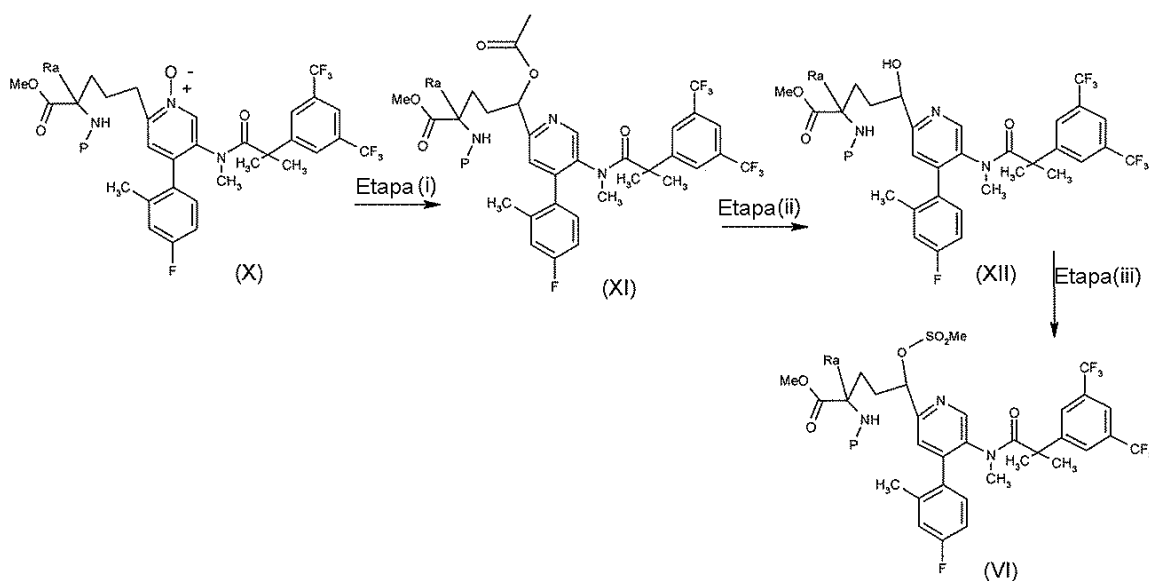
(VIII)



(IX)

con un acetilenoéster (IX), en donde P es un grupo protector de nitrógeno y Ra es hidrógeno o alquilo C1-4, en presencia de CuI. Esta reacción se puede efectuar en un disolvente inerte, en presencia de paladio (0). Ejemplos de catalizadores adecuados de paladio incluyen, aunque no son limitan a ellos, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). También es posible generar el catalizador de paladio (0) in situ usando fuentes de paladio (II). Los ejemplos de fuentes adecuadas de paladio (II) incluyen, aunque sin limitarse a ellos, acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), y dicloruro de bis(difenilfosfinoferroceno)paladio (II). Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen aunque no se limitan a ellos, trietilamina, diisopropilamina, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, benceno, 1,2-dimetoxietano, y 1-metil-2-pirrolidinona. Se pueden incluir bases y fosfinas en la reacción como aditivos, si se desea. Ejemplos de bases adecuadas incluyen trialquilaminas tales como por ejemplo trietilamina, diisopropilamina y mezclas de las mismas. Ejemplos de aditivos fosfina adecuados incluyen, aunque no se limitan a ellos, trifenilfosfina, tributilfosfina y etilen-bis(difenilfosfina).

Los compuestos de fórmula (VI), en donde LG es un grupo mesilato, se pueden obtener de acuerdo con el esquema siguiente:

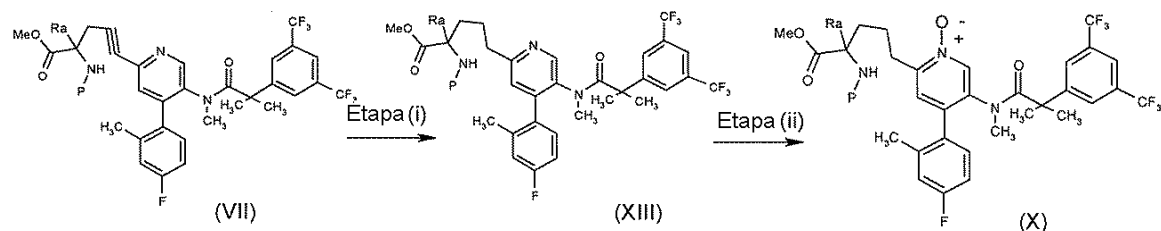


La etapa (i) típicamente comprende hacer reaccionar un N-óxido de fórmula (X), en donde Ra es hidrógeno o alquilo C1-4 y P es un grupo protector de nitrógeno, con anhídrido acético a 100°C véase V. Boekelheide Journal of American Chemical Society 1954, vol 76 págs. 1286-1291.

La etapa (ii) típicamente comprende la hidrólisis catalizada por una base de un compuesto de fórmula (XI) con Na₂CO₃ en presencia de un disolvente adecuado tal como un alcohol i.e. metanol.

La etapa (iii) comprende típicamente la reacción de un compuesto de fórmula (XII) con cloruro de metanosulfonyl de fórmula (XIV) en presencia de un disolvente adecuado, tal como diclorometano y una base adecuada, tal como trietilamina.

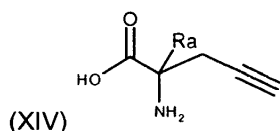
Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:



La etapa (i) típicamente comprende la reducción de un acetilnaminoéster (VII), en donde Ra es hidrógeno o alquilo C1-4 y P es a grupo protector de nitrógeno, utilizando técnicas de reducción convencionales adecuadas para estos compuestos. Las condiciones de reducción adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica de la síntesis orgánica y pueden incluir, por ejemplo, paladio sobre carbono en una atmósfera de hidrógeno.

La etapa (ii) típicamente comprende la oxidación de (XIII) empleando un agente oxidante adecuado tal como ácido 3-cloroperoxibenzoico (m-CPBA), en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura adecuada, tal como la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar a partir del correspondiente derivado de propargilglicina (XIV), en donde Ra es hidrógeno o alquilo C1-4, usando la técnica convencional conocida por el experto en la técnica para obtener el éster a partir del ácido y para proteger el grupo nitrógeno, véase Floris P.J.T. Rutjes, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 346(7), 823-834; 2004.

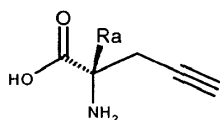


Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (V), en donde Ra es alquilo C1-4 con amoníaco en un disolvente adecuado tal como metanol a una temperatura adecuada tal como 20-70°C.

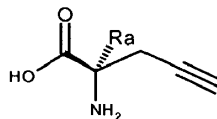
Cuando se desea aislar el compuesto de fórmula (I) en forma de una sal, por ejemplo de una sal farmacéuticamente aceptable, esto se puede conseguir haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) en forma de base libre con una cantidad apropiada del ácido adecuado y en un disolvente adecuado tal como un alcohol (por ejemplo etanol o metanol), un éster (por ejemplo acetato de etilo) o un éter (por ejemplo éter dietílico o tetrahidrofurano).

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse también a partir de otras sales, incluyendo otras sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de fórmula (I) utilizando métodos convencionales.

Cuando se requiere un enantiómero o diastereoisómero concreto del compuesto de fórmula (I), éste se puede obtener, por ejemplo, a partir del material de partida ópticamente activo (XIV) apropiado, i.e. un derivado de L-propargilglicina (XIVa) y un derivado de D-propargil glicina (XIVb), en donde Ra es hidrógeno o es alquilo C1-4, usando cualquiera de los procedimientos generales descritos en esta memoria.



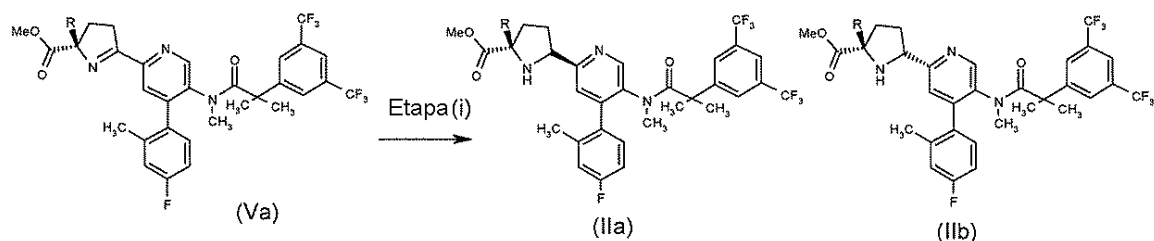
(XIVa)



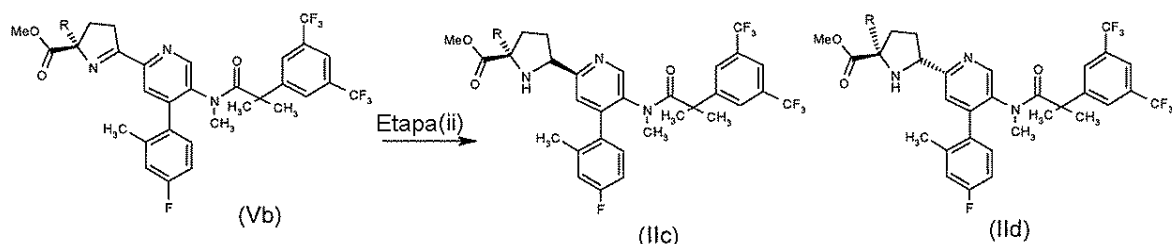
(XIVb)

Así, por ejemplo, los diastereoisómeros (Ia) y (Ib) se pueden obtener partiendo de (XIVa), en donde Ra es alquilo C1-4, y los diastereoisómeros (Ic) y (Id) se pueden obtener partiendo de (XIVb), en donde Ra es alquilo C1-4, usando los procedimientos generales descritos en esta memoria y seguidamente por separación de la mezcla de diastereoisómeros en cualquier punto conveniente del procedimiento. Alternativamente los diastereoisómeros (Ia) (Ib) (Ic) y (Id) se pueden obtener, por ejemplo, partiendo de (XIVa) o (XIVb), en donde Ra es hidrógeno, usando los procedimientos generales descritos en esta memoria y seguidamente por separación de la mezcla de diastereoisómeros en cualquier punto conveniente del procedimiento.

Así, los diastereoisómeros de fórmula (II) a saber (IIa) y (IIb) se pueden obtener a partir del intermedio (Va), en donde R es alquilo C1-4, de acuerdo con el esquema siguiente,

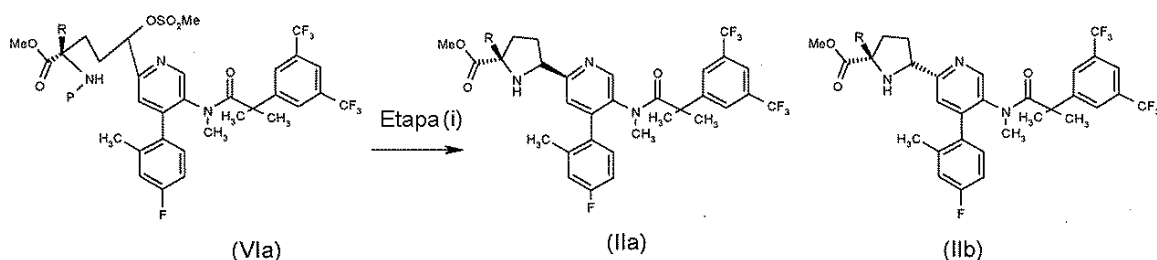


y los diastereoisómeros (IIc) y (IId) se pueden obtener a partir del intermedio (Vb), en donde R es alquilo C1-4, de acuerdo con el esquema siguiente.

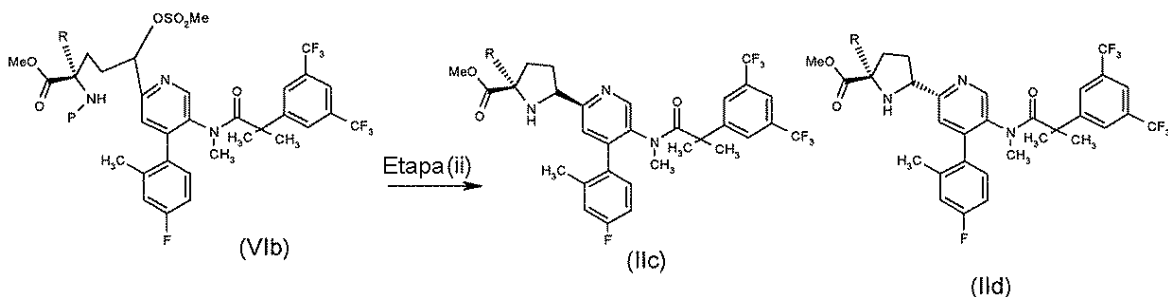


5 Las etapas (i) y (ii) comprenden la reducción para obtener una mezcla de dos diastereoisómeros (IIa) y (IIb), y una mezcla de dos diastereoisómeros (IIc) y (IId) respectivamente, usando el mismo procedimiento que se ha descrito en esta memoria para preparar los compuestos (II) a partir de los compuestos (V), y seguidamente por separación de dicha mezcla de diastereoisómeros en el diastereoisómero individual por medios convencionales tales como cromatografía o cristalización.

10 En una realización adicional de la invención los diastereoisómeros (IIa) y (IIb) se pueden obtener a partir del intermedio (VIa), en donde R es alquilo C1-4, de acuerdo con el esquema siguiente,



y los diastereoisómeros (IIc) y (IId) se pueden obtener a partir del intermedio (VIb), en donde R es alquilo C1-4, de acuerdo con el esquema siguiente.

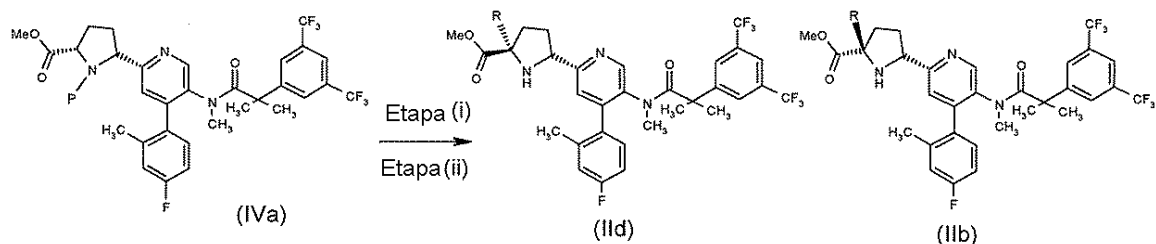


15 Las etapas (i) y (ii) comprenden la ciclación para obtener una mezcla de dos diastereoisómeros (IIa) y (IIb), y una mezcla de dos diastereoisómeros (IIc) y (IId), usando el mismo procedimiento que se ha descrito en esta memoria para preparar los compuestos (II) a partir de los compuestos (VI), y seguidamente por separación de dicha mezcla de diastereoisómeros por medios convencionales tales como cromatografía o cristalización.

20 Las etapas (i) y (ii) también comprenden la separación del grupo protector P.

En una realización adicional de la invención los diastereoisómeros (IId) y (IIb) se pueden obtener a partir del

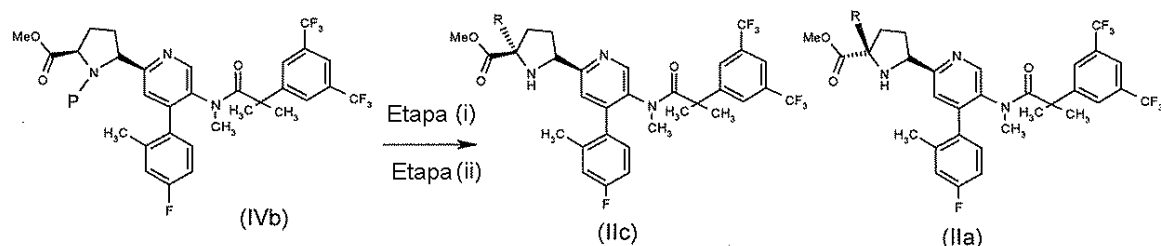
intermedio (IVa) de acuerdo con el esquema siguiente.



La etapa (i) comprende la reacción de alquilación con un electrófilo R-X adecuado, en donde R es alquilo C1-4 y X es un grupo saliente adecuado, para obtener una mezcla de dos diastereoisómeros N-protectados (IIId) y (IIb), usando el mismo procedimiento que se ha descrito en esta memoria para preparar los compuestos (II) a partir de los compuestos (IV), y seguidamente por separación de dicha mezcla de diastereoisómeros por medios convencionales tales como cromatografía o cristalización.

La etapa (ii) comprende la separación del grupo protector P.

En una realización adicional de la invención los diastereoisómeros (IIa) y (IIc) se pueden obtener a partir del intermedio (IVb) de acuerdo con el esquema siguiente.

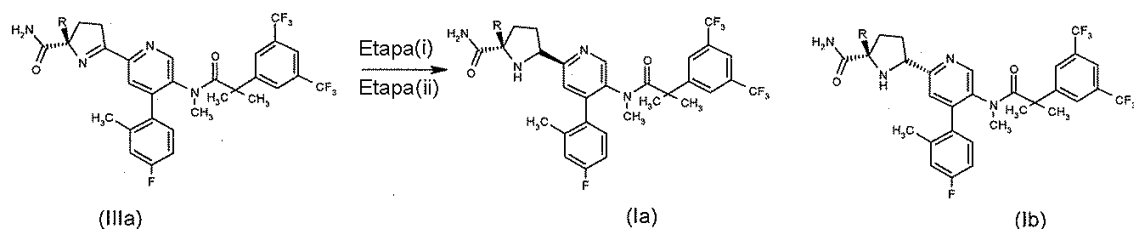


La etapa (i) comprende la reacción de alquilación con un electrófilo R-X adecuado, en donde R es alquilo C1-4 y X es un grupo saliente adecuado, para obtener una mezcla de dos diastereoisómeros N-protectados (IIc) y (IIa), usando el mismo procedimiento que se ha descrito en esta memoria para preparar el compuesto (II) a partir del compuesto (IV), y seguidamente la separación de dicha mezcla de diastereoisómeros por medios convencionales tales como cromatografía o cristalización.

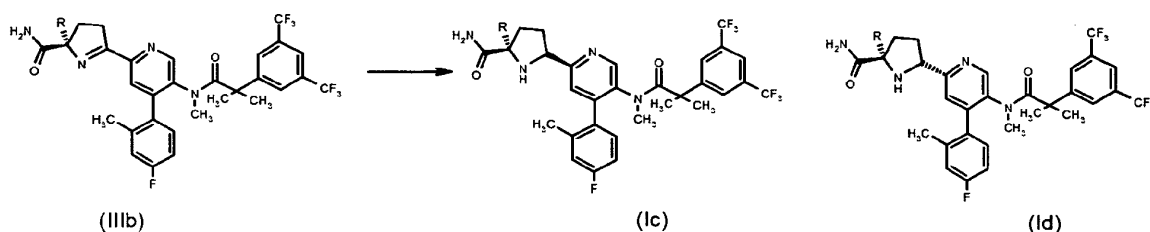
La etapa (ii) comprende la separación del grupo protector P.

Los compuestos (IIa),(IIb),(IIc) y (IIId) se pueden convertir en (Ia),(Ib),(Ic) y (Id) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en esta memoria para obtener un compuesto de fórmula (I) a partir de (II).

En una realización adicional los diastereoisómeros de fórmula (I) a saber (Ia) y (Ib) se pueden obtener a partir del diastereoisómero (IIIa), en donde R es alquilo C1-4, de acuerdo con el esquema siguiente por reducción para obtener una mezcla de dos diastereoisómeros (Ia) y (Ib), usando el mismo procedimiento que se ha descrito en esta memoria para preparar el compuesto (I) a partir del compuesto (III), y seguidamente por separación de dicha mezcla de diastereoisómeros por medios convencionales tales como cromatografía o cristalización.



Así diastereoisómeros de fórmula (I) a saber (Ic) y (Id) se pueden obtener a partir del diastereoisómero (IIIb), en donde R es alquilo C1-4, de acuerdo con el esquema siguiente por reducción para obtener una mezcla de dos diastereoisómeros (Ic) y (Id), usando el mismo procedimiento que se ha descrito en esta memoria para preparar el compuesto (I) a partir del compuesto (III), y seguidamente por separación de dicha mezcla de diastereoisómeros por medios convencionales tales como cromatografía o cristalización.



Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse siguiendo los métodos proporcionados en el documento de patente WO 2005/002577.

El compuesto (XIV) es un compuesto conocido (Martin, et al. *Angewandte Chemie, International Edition* (2006), 45(9), 1439-1442.).

Los compuestos de fórmula (XIVa) o (XIVb) se pueden obtener a partir el compuesto racemato (XIV) usando un método convencional conocido para separar enantiómeros de una mezcla racémica.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (XIVa) o (XIVb), en donde Ra es hidrógeno son obtenibles en el mercado por ejemplo a partir de Bachem AG, CSPS Pharmaceuticals, In y Nagase & Co., Ltd.. Los compuestos de fórmula (XIVb) en donde Ra es metilo son obtenibles en el mercado a partir de Nagase & Co., Ltd. .

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen afinidad por y son antagonistas específicos de taquiquininas, incluyendo la sustancia P y otras neuroquininas.

Las taquiquininas son una familia de péptidos que comparten una secuencia (Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂) común carboxilo terminal. Están involucradas activamente en la fisiología tanto de las formas vivas inferiores como de las avanzadas. En las formas vivas de mamíferos las taquiquininas principales son la sustancia P (SP), Neuroquinina A (NKA) y Neuroquinina B (NKB) que actúan como neurotransmisores y neuromoduladores. Las taquiquininas de mamíferos pueden contribuir a la patofisiología de varias enfermedades humanas.

Se han identificado tres tipos de receptores de taquiquininas, a saber NK1 (SP-preferente), NK2 (NKA-preferente) y NK3 (NKB-preferente) que están ampliamente distribuidos en todo el sistema nervioso central (CNS) y en el sistema nervioso periférico.

Particularmente, los compuestos de la invención son antagonistas selectivos del receptor NK1.

La selectividad de los compuestos de la invención sobre el receptor NK1 es 100 veces mayor que sobre los receptores NK2 y NK3.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de afecciones para las que es beneficioso el antagonismo del receptor NK1.

En el contexto de la presente invención, los términos que describen las indicaciones utilizadas en la presente memoria se clasifican en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición, publicado por la American Psychiatric Association (DSM-IV) y/o por la International Classification of Diseases, 10ª edición (ICD-10). Los diversos subtipos de trastornos mencionados en la presente memoria se contemplan como parte de la presente invención. Los números entre paréntesis después de las enfermedades enumeradas a continuación se refieren al código de clasificación en DSM-IV.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden servir también para el tratamiento de los siguientes trastornos:

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

Trastornos de ansiedad, incluyendo ataque de pánico; trastorno de pánico, que incluye trastorno de pánico sin agorafobia (300.01) y trastorno de pánico con agorafobia (300.21); agorafobia; agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico (300.22), fobia específica (300.29, antes fobia simple) incluyendo los subtipos de tipo animal, de tipo ambiental, de tipo sangre-inyección-lesión, de tipo situacional y de otros tipos), 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 una enfermedad 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).

Trastornos relacionados con sustancias incluyendo los trastornos por uso de sustancias tales como la dependencia de sustancias, adicción a sustancias y abuso de sustancias; trastornos inducidos por sustancias, tales como la intoxicación por sustancias, abstinencia de sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia persistente inducida por sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del estado emocional inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno con percepción alucinógena persistente (escenas retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol tales como la dependencia al alcohol (303.90), abuso del alcohol (305.00), intoxicación por alcohol (303.00), abstinencia de alcohol (291.81), delirio por intoxicación de alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, trastorno del estado emocional inducido por alcohol, trastorno de ansiedad inducido por alcohol, disfunción sexual inducida por alcohol, trastorno del sueño inducido por alcohol y trastorno no especificado de otra manera relacionado con el alcohol (291.9); trastornos relacionados con las anfetaminas (o sustancias similares a anfetaminas) tales como la dependencia de las anfetaminas (304.40), adicción a las anfetaminas (305.70), intoxicación por anfetaminas (292.89), abstinencia de anfetaminas (292.0), delirio por intoxicación de anfetaminas, trastorno psicótico inducido por anfetaminas, trastorno del estado emocional inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, disfunción sexual inducida por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas y trastorno no especificado de otra manera relacionado con las anfetaminas (292.9); trastornos relacionados con la cafeína, tales como la intoxicación por cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño inducido por cafeína y trastorno no especificado de otra manera relacionado con la cafeína (292.9); trastornos relacionados con la marihuana, tales como la dependencia de la marihuana (304.30), abuso de marihuana (305.20), intoxicación con marihuana (292.89), delirio por intoxicación con marihuana, trastorno psicótico inducido por marihuana, trastorno de ansiedad inducido por marihuana y trastorno relacionado con la marihuana no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la cocaína, tales como la dependencia de la cocaína (304.20), abuso de cocaína (305.60), intoxicación por cocaína (292.89), abstinencia de cocaína (292.0), delirio por intoxicación con cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína, trastorno del estado emocional inducido por cocaína, trastorno de ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, trastorno del sueño inducido por cocaína y trastorno relacionado con la cocaína no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con alucinógenos, tales como la dependencia de alucinógenos (304.50), abuso de alucinógenos (305.30), intoxicación con alucinógenos (292.89), trastorno alucinógeno con percepción persistente (escenas retrospectivas) (292.89), delirio por intoxicación con alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos, trastorno del estado emocional inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos y trastorno relacionado con alucinógenos no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con inhaladores tales como la dependencia de inhaladores (304.60), adicción a inhaladores (305.90), intoxicación con inhaladores (292.89), delirio por intoxicación con inhaladores, demencia persistente inducida por inhaladores, trastorno psicótico inducido por inhaladores, trastorno del estado emocional inducido por inhaladores, trastorno de ansiedad inducido por inhaladores y trastorno relacionado con inhaladores no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la nicotina tales como la dependencia de la nicotina (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) y trastorno relacionado con la nicotina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con opioides, tales como la dependencia de opioides (304.00), abuso de opioides (305.50), intoxicación con opioides (292.89), abstinencia de opioides (292.0), delirio de intoxicación con opioides, trastorno psicótico inducido por opioides, trastorno del estado emocional inducido por opioides, disfunción sexual inducida por opioides, trastorno del sueño inducido por opioides y trastorno relacionado con opioides no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la fenciclidina (o análogos de fenciclidina) tales como dependencia de la fenciclidina (304.60), abuso de la fenciclidina (305.90), intoxicación con fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación con fenciclidina, trastorno psicótico inducido por fenciclidina, trastorno del estado emocional inducido por fenciclidina, trastorno de ansiedad inducido por fenciclidina y trastorno relacionado con fenciclidina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, tales como la dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (304.10), abuso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0), delirio por intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del estado emocional inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos y trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos no especificado de otra manera (292.9); trastorno relacionado con polifármacos tal como la dependencia de polifármacos (304.80); y otros trastornos relacionados con sustancias (o desconocidos) tales como esteroides anabólicos, inhaladores de nitrato y óxido nítrico.

trastornos del sueño incluyendo los trastornos primarios del sueño como por ejemplo los disomnias tales como el

- insomnio primario (307.42), hipersomnio primario (307.44), narcolepsia (347), trastornos del sueño relacionados con la respiración (780.59), trastorno del ritmo circadiano del sueño (307.45) y disomnio no especificado de otra manera (307.47); trastornos primarios del sueño, tales como parasomnias como el trastorno de las pesadillas (307.47), trastorno de terrores nocturnos (307.46), trastorno del sonambulismo (307.46) y parasomnias no especificados de otra manera (307.47); trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental, como el insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) y el hipersomnio relacionado con otro trastorno mental (307.44); trastorno del sueño debido a un trastorno médico generalizado, en particular las alteraciones del sueño asociadas con enfermedades tales como los trastornos neurológicos, dolor neuropático, síndrome de piernas inquietas, enfermedades cardíacas y pulmonares; y trastorno del sueño inducido por sustancias, que incluye los subtipos de tipo insomnio, de tipo hipersomnio, de tipo parasomnia y de tipo mixto; apnea del sueño y síndrome de jet-lag.
- trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa (307.1) incluyendo los subtipos de tipo restrictivo y de tipo comer en exceso/vomitarse; bulimia nerviosa (307.51), que incluye los subtipos de tipo con vómito y de tipo sin vómito; obesidad; trastorno de la alimentación compulsiva; trastorno por atracón; y trastorno de la alimentación no especificado de otra manera (307.50).
- Los trastornos del espectro autista, incluyendo el trastorno autista (299.00), el trastorno de Asperger (299.80), el trastorno de Rett (299.80), el trastorno desintegrativo infantil (299.10) y el trastorno general del desarrollo no especificado (299.80, incluyendo el autismo atípico).
- Trastorno de falta de atención/hiperactividad incluyendo los subtipos del trastorno de tipo combinado de falta de atención/hiperactividad (314.01), el trastorno de falta de atención/hiperactividad predominantemente de tipo de falta de atención (314.00), el trastorno de falta de atención/hiperactividad de tipo impulso hiperactivo (314.01) y trastorno de falta de atención/hiperactividad no especificado de otra manera (314.9); trastorno hiperactivo; trastornos del comportamiento destructivo, tales como el trastorno de la conducta que incluye los subtipos del tipo de aparición en la infancia (321.81), del 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 destructivo no especificado de otra manera; y Trastornos con Tics, tales como el Trastorno de Tourette (307.23):
- Trastornos de personalidad incluyendo los subtipos del trastorno de personalidad paranoide (301.0), trastorno de personalidad esquizoide (301.20), trastorno de personalidad de tipo esquizoide (301.22), trastorno de personalidad antisocial (301.7), trastorno de personalidad ambigua (301.83), trastorno de personalidad histriónica (301.50), trastorno de personalidad narcisista (301.81), trastorno de personalidad huida (301.82), trastorno de personalidad dependiente (301.6), trastorno de personalidad obsesiva-compulsiva (301.4) y trastorno de personalidad no especificado de otra manera (301.9);
- Los compuestos de la invención pueden ser de utilidad en el tratamiento de disfunciones sexuales incluyendo trastornos del deseo sexual tales como trastorno del deseo sexual hipoactivo (302.71) y trastorno de aversión sexual (302.79); trastorno de la excitación sexual, tales como el trastorno de la excitación sexual femenina (302.72) y trastorno eréctil masculino (302.72); trastornos del orgasmo, tales como el trastorno del orgasmo femenino (302.73), trastorno del orgasmo masculino (302.74) y eyaculación precoz (302.75); trastorno sexual por dolor, tal como la dispareunia (302.76) y el vaginismo (306.51); disfunción sexual no especificada de otra manera (302.70); parafilias, tales como el exhibicionismo (302.4), fetichismo (302.81), frotadorismo (302.89), pedofilia (302.2), masoquismo sexual (302.83), sadismo sexual (302.84), fetichismo travéstico (302.3), voyeurismo (302.82) y parafilias no especificadas de otra manera (302.9); trastornos de identidad sexual, tales como el trastorno de identidad sexual en los niños (302.6) y el trastorno de identidad sexual en los adolescentes o en los adultos (302.85); y trastorno sexual no especificado de otra manera (302.9).
- Los compuestos de la invención también pueden ser útiles como agentes antiinflamatorios. En particular, pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación en el asma, gripe, bronquitis crónica y artritis reumatoide; en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino y lesión inducida por antiinflamatorios no esteroideos; enfermedades inflamatorias de la piel, tales como herpes y eccema; enfermedades inflamatorias de la vejiga, tales como cistitis, vejiga superactiva e impulsos de incontinencia; e inflamación ocular y dental.
- Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos alérgicos, en particular trastornos alérgicos de la piel, tales como la urticaria, y de trastornos alérgicos de las vías respiratorias, tales como la rinitis.
- Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de emesis, es decir náuseas, esfuerzos para vomitar y vómitos. La emesis comprende emesis aguda, emesis retardada y emesis anticipadora. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de emesis provocada, no obstante. Por ejemplo, la emesis puede ser inducida por fármacos, tales como agentes quimioterapéuticos del cáncer, tales como agentes alquilantes, por ejemplo ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clorambucilo; antibióticos citotóxicos, por ejemplo dactinomomicina, doxorubicina, mitomicina- y bleomicina; antimetabolitos, por ejemplo citarabina, metotrexato y 5-fluorouracilo; vinca-alcaloides, por ejemplo etopósido, vimblastina y vincristina; y otros tales como cisplatina, dacarbazina, procarbazina e hidroxiurea; y sus combinaciones; enfermedad por radiación; terapia de radiación, por ejemplo por irradiación del

tórax o el abdomen, tal como en el tratamiento del cáncer; venenos; toxinas, tales como las toxinas provocadas por trastornos metabólicos o por infección, por ejemplo gastritis, o liberadas durante una infección gastrointestinal bacteriana o vírica; embarazo; trastornos vestibulares tales como mareo por movimiento, vértigo, desvanecimiento y enfermedad de Meniere; enfermedades postoperatorias; obstrucción gastrointestinal; motilidad gastrointestinal reducida; dolor visceral, por ejemplo infarto de miocardio o peritonitis; migrañas; aumento de la presión intracraneal; disminución de la presión intracraneal (por ejemplo, mal de altura); analgésicos opioides, tales como morfina; y enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) tales como GERD erosiva y GERD sintomática o GERD no erosiva, indigestión ácida, consumo excesivo de alimento o bebidas, acidez de estómago, ardor de estómago, sialorrea/regurgitación, acidez gástrica, tal como acidez gástrica episódica, acidez gástrica nocturna y acidez gástrica inducida por comida, dispepsia y dispepsia funcional.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos gastrointestinales tales como síndrome del intestino irritable, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) tal como GERD erosiva y GERD sintomática o GERD no erosiva, indigestión ácida, consumo excesivo de alimentos o bebidas, acidez de estómago, ardor de estómago, sialorrea/regurgitación, acidez gástrica, tal como acidez gástrica episódica, acidez gástrica nocturna y acidez gástrica inducida por comida, dispepsia y dispepsia funcional (tal como dispepsia de tipo úlcera, dispepsia de tipo dismotilidad y dispepsia no especificada) y estreñimiento crónico; trastornos cutáneos, tales como psoriasis, pruritis y quemaduras solares; enfermedades vasoespásticas, tales como angina, cefalea vascular y enfermedad de Reynaud; isquemia cerebral, tal como vasoespasmo cerebral tras una hemorragia subaracnoide; enfermedades fibrosantes y del colágeno, tales como escleroderma y fascioliasis eosinófila; trastornos relacionados con una potenciación o supresión inmunológica, tales como lupus eritematoso sistémico y enfermedades reumáticas, tales como fibrositis; y tos. En el contexto de la presente invención, la expresión "dolor" incluye: dolor inflamatorio crónico (p.ej. dolor asociado con artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil); dolor musculoesquelético; dolor lumbar y cervical; torceduras y esguinces; dolor neuropático; dolor mantenido por el simpático; miositis; dolor asociado con cáncer y fibromialgia; dolor asociado con migraña; dolor de cabeza diario crónico y en racimo; 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 esquemia de miocardio; dolor postoperatorio; dolor de cabeza; dolor de muelas dismenorrea; neuralgia; síndrome de fibromialgia; síndrome de dolor regional complejo (CRPS tipos I y II); síndromes de dolor neuropático (incluyendo la neuropatía diabética; dolor neuropático inducido por la quimioterapia; ciática; dolor lumbar no específico; dolor de esclerosis múltiple; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia postherpética; neuralgia trigeminal); y dolor debido a un traumatismo físico, amputación, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en caquexia, incluyendo caquexia sistémica, caquexia secundaria a una infección o enfermedad maligna y caquexia secundaria a SIDA, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca e insuficiencia pulmonar.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para el tratamiento de pacientes que padecen síndrome de anorexia-caquexia, que es una afección debilitante que caracteriza la trayectoria clínica de pacientes que sufren enfermedades crónicas incluyendo cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tuberculosis, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiente renal en fase terminal.

Todas las diversas formas y subformas de los trastornos mencionados en la presente memoria se contemplan como parte de la presente invención.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento o la prevención de depresión, ansiedad, trastornos del sueño o emesis.

Por lo tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en terapia.

Así, la invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como sustancia terapéutica en el tratamiento o la profilaxis de los trastornos anteriores.

La invención proporciona además el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de depresión, ansiedad, trastornos del sueño o emesis.

También se describe un método de tratamiento o profilaxis de afecciones mediadas por taquiquininas en mamíferos, incluidos los seres humanos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe un método de tratamiento o profilaxis de afecciones en las que es beneficioso el antagonismo del receptor NK1 en mamíferos, incluyendo seres humanos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe un método de tratamiento o profilaxis de los trastornos anteriores en mamíferos, incluidos los seres humanos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de

fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe un método de tratamiento o profilaxis de depresión, ansiedad, trastornos del sueño o emesis en mamíferos, incluidos los seres humanos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de afecciones mediadas por taquiquininas.

- 10 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de las afecciones para las que es beneficioso el antagonismo del receptor NK1.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de los trastornos anteriores.

- 15 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de depresión, ansiedad, trastornos del sueño o emesis.

Cuando se usan en terapia, los compuestos de la presente invención (I) suelen formularse en una composición farmacéutica convencional. Estas composiciones se pueden preparar utilizando procedimientos convencionales.

- 20 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de los trastornos anteriores, que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 25 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir trastornos psicóticos: 1) antipsicóticos; 2) fármacos para los efectos secundarios extrapiramidales, por ejemplo anticolinérgicos (tales como benztropina, biperideno, prociclidina y trihexifenidilo), antihistamínicos (tales como difenhidramina) y dopaminérgicos (tales como amantadina); 3) antidepresivos; 4) ansiolíticos; y 5) potenciadores cognitivos, por ejemplo, inhibidores de colinesterasa (tales como tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina).

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

Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con un analgésico opioide para tratar y prevenir la depresión y los trastornos del estado emocional.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la enfermedad bipolar: 1) estabilizantes del estado emocional; 2) antipsicóticos; y iii) antidepresivos.

- 35 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir trastornos de ansiedad: 1) ansiolíticos; y ii) antidepresivos.

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

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

- 45 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para mejorar la abstinencia de opioides y reducir las ansias de opioides: i) agonista del receptor mu de opioides/antagonista del receptor kappa de opioides, por ejemplo buprenorfina; ii) antagonistas del receptor opioide, por ejemplo naltrexona y iii) antihipertensivos vasodiladores, por ejemplo lofexidina. Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir trastornos del sueño: i) benzodiazepinas, por ejemplo temazepam, lormetazepam, estazolam y triazolam; ii) hipnóticos no benzodiazepínicos, por ejemplo zolpidem, zopiclona, zaleplona e indiplona; iii) barbituratos, por ejemplo aprobarbital, butabarbital, pentobarbital, secobarbital y fenobarbital; iv) antidepresivos; v) otros sedantes-hipnóticos, por ejemplo de hidrato de cloral y clormetiazol.

- 50 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar la anorexia:

i) estimulantes del apetito, por ejemplo, ciproheptidina; ii) antidepresivos; iii) antipsicóticos; iv) cinc; y v) agentes premenstruales, por ejemplo piridoxina y progesteronas.

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

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir el autismo: 1) antipsicóticos; ii) antidepresivos; iii) ansiolíticos; y iv) estimulantes, por ejemplo, metilfenidato, formulaciones de anfetamina y pemolina.

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

15 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar trastornos de personalidad: 1) antipsicóticos; ii) antidepresivos; iii) estabilizantes del estado emocional; y iv) ansiolíticos.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la disfunción sexual masculina: 1) inhibidores de fosfodiesterasa V, por ejemplo, vardenafilo y sildenafil; 2) agonistas de dopamina/inhibidores del transporte de dopamina, por ejemplo, apomorfina y bupropión; iii) antagonistas del adrenorreceptor alfa, por ejemplo, fentolamina; iv) agonistas de prostaglandinas, por ejemplo, alprostadilo; v) agonistas de testosterona, tales como testosterona; vi) inhibidores del transporte de serotonina, por ejemplo, inhibidores de la recaptación de serotonina; v) inhibidores del transporte de noradrenalina, por ejemplo, reboxetina y vii) agonistas de 5-HT1A, por ejemplo, flibanserina.

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

Los fármacos antipsicóticos comprenden antipsicóticos típicos (por ejemplo, clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina, tiotixina, haloperidol, molindona y loxapina); y antipsicóticos atípicos (por ejemplo, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona y amisulprida).

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

Los fármacos estabilizantes del estado emocional comprenden litio, valproato de sodio/ácido valproico/divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato y tiagabina.

40 Los ansiolíticos comprenden benzodiazepinas tales como alprazolam y lorazepam.

Los analgésicos opioides incluyen alfentanil, buprenorfina, butorfanol, carfentanil, codeína, diacetilmorfina, dihidrocodeína, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, lofentanil, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifenem, remifentanil y sufentanil.

45 Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con bloqueadores de los canales de Na para tratar epilepsia, depresión y trastornos del estado emocional, trastornos psicóticos o dolor.

Dentro del contexto de la combinación con bloqueadores de los canales de sodio, el término "epilepsia" pretende incluir trastornos convulsivos y síndromes epilépticos. Los diversos tipos de epilepsia y crisis convulsivas mencionados aquí en lo que sigue se contemplan como parte de la presente invención: crisis convulsivas de inicio focal (que sustituye a epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia neocortical y Rasmussen), crisis convulsivas de inicio generalizado, las crisis convulsivas del síndrome de Lennox (convulsiones tónicas, atónicas, mioclónicas, ausencia atípica y convulsiones tónico-clónicas generalizadas), síndrome de crisis de ausencia y epilepsia mioclónica juvenil.

La combinación de los compuestos de la invención con un bloqueador de canales del sodio también puede ser útil en el tratamiento y/o prevención de trastornos tratables y/o prevenibles con agentes anticonvulsivos, tales como epilepsia, que incluye epilepsia postraumática, trastornos obsesivo-compulsivos (OCD), trastornos del sueño (que

incluyen trastornos del ritmo circadiano, insomnio y narcolepsia), tics (por ejemplo, síndrome de Gilles de la Tourette), ataxias, rigidez muscular (espasticidad) y disfunción de la articulación temporomandibular.

Dentro del contexto de la combinación con bloqueadores de los canales del sodio, la expresión "trastorno psicótico" incluye:

- 5 i) Esquizofrenia que incluye los subtipos de tipo paranoide (295.30), de tipo desorganizado (295.10), de tipo catatónico (295.20), de tipo no diferenciado (295.90) y de tipo residual (295.60); trastorno esquizofreniforme (295.40); trastorno esquizoafectivo (295.70), que incluye los subtipos de tipo bipolar y de tipo depresivo; trastorno delirante (297.1) que incluye los subtipos de tipo erotomaniaco, de tipo delirio de grandeza, celotipia, de tipo persecutorio, de tipo somático, de tipo mixto y de tipo no especificado; trastorno psicótico breve (298.8); trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a una dolencia médica generalizada que incluye los subtipos con delirios y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por sustancias, que incluye los subtipos con delirios (293.81) y con alucinaciones (293.82); y trastorno psicótico no especificado de otra manera (298.9).

15 Dentro del contexto de la combinación con bloqueadores de los canales del sodio, el término "dolor" incluye: dolor inflamatorio crónico (p.ej. dolor asociado con artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil); dolor musculoesquelético; dolor lumbar y cervical; torceduras y esguinces; dolor neuropático; dolor mantenido por el simpático; miositis; dolor asociado con cáncer y fibromialgia; dolor asociado con migraña; dolor de cabeza diario crónico y en racimo; 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 esquemia de miocardio; dolor postoperatorio; dolor de cabeza; dolor de muelas dismenorrea; neuralgia; síndrome de fibromialgia; síndrome de dolor regional complejo (CRPS tipos I y II); síndromes de dolor neuropático (incluyendo la neuropatía diabética; dolor neuropático inducido por la quimioterapia; ciática; dolor lumbar no específico; dolor de esclerosis múltiple; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia postherpética; neuralgia trigeminal); y dolor debido a un traumatismo físico, amputación, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas.

25 Dentro del contexto de la combinación con bloqueadores de canales de sodio, el término "depresión y trastorno emocional" incluye depresión y trastornos emocionales que incluyen episodio depresivo mayor, episodio maniaco, episodio mixto y episodio hipomaniaco; trastornos depresivos, que incluyen trastorno depresivo principal, trastorno distímico (300.4), trastorno depresivo no especificado de otra manera (311); trastornos bipolares, que incluyen trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (episodios depresivos recurrentes principales con episodios hipomaniacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) y trastorno bipolar no especificado de otra manera (296.80); otros trastornos del estado emocional (incluyendo el trastorno del estado emocional debido a una afección generalizada (293.83) que comprende los subtipos con manifestaciones depresivas, con episodios de tipo depresivo mayor, con síntomas maniacos y con síntomas mixtos), trastorno del estado emocional inducido por sustancias (incluyendo los subtipos con síntomas depresivos, con síntomas maniacos y con síntomas mixtos) y trastorno del estado emocional no especificado de otra manera (296.90):

En una realización, la "depresión y trastorno emocional" que se puede tratar por administración de una combinación de compuestos de la invención con los bloqueadores de los canales de sodio es un trastorno bipolar.

40 En una realización, la combinación que se ha definido aquí más arriba comprende un bloqueador de los canales de sodio seleccionado del grupo que consiste en: fosfenitoína (Cerebyx™, Prodilantin™, Pro-Epanutin™ o Cereneu™); oxcarbazepina (Trileptal™, Oxrate™ o Wockhardt™); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro™); lidocaína (ALGRX-3268); Safinamida (NW-1015); Ralfinamida (NW-1029); Lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metoxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometilpirimidina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y (5R)-5-(4-((2-fluorofenil)metil)oxi)fenil)-L-prolinamida, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

50 En una realización adicional, la combinación que se ha definido aquí más arriba comprende un bloqueador de los canales de sodio seleccionado del grupo que consiste en fosfenitoína (Cerebyx™, Prodilantin™, Pro-Epanutin™ o Cereneu™), oxcarbazepina (Trileptal™, Oxrate™ o Wockhardt™), fenitoína, carbamazepina (Carbatrol, Equetro™), lidocaína (ALGRX-3268), Safinamida (NW-1015), Ralfinamida (NW-1029), Lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metoxi-N-(fenilmetil)propanamida), y rufinamida (RUF-331).

En una realización adicional, la combinación que se ha definido aquí más arriba comprende un bloqueador de los canales de sodio seleccionado del grupo que consiste en:

55 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina;

R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometilpirimidina;

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

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

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

o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

- 5 En otra realización adicional, la combinación que se ha definido aquí más arriba comprende un bloqueador de los canales de sodio que es 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

El compuesto 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables están descritos en la patente EP concedida EP0021121 B y en la patente de EEUU US 4,602,017. El compuesto 10 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por cualquier método descrito en EP0021121 B y US 4,602,017.

En otra realización, la combinación que se ha definido aquí más arriba comprende un bloqueador de los canales de sodio que es R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometilpirimidina o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 El compuesto R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometilpirimidina y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables están descritos en la publicación PCT nº WO 97/9317, publicada el 13 de marzo de 1997. El compuesto R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometilpirimidina y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por cualquier método descrito en WO 97/9317.

20 En otra realización adicional, la combinación que se ha definido aquí más arriba comprende un bloqueador de los canales de sodio que es (5R)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

El compuesto (5R)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables están descritos en la publicación PCT nº WO2007/042239. El compuesto (5R)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida o sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por 25 cualquier método descrito en WO2007/042239.

En otra realización adicional, la combinación que se ha definido aquí más arriba comprende un bloqueador de los canales de sodio que es (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable. El compuesto (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables están descritos en la 30 publicación PCT nº WO2007/042240. El compuesto (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por cualquier método descrito en WO2007/042240.

En una realización, la combinación de un compuesto de la invención con un bloqueador de los canales de sodio, comprende un bloqueador de los canales de sodio que es seleccionado del grupo que consiste en: fosfenitoína (Cerebyx™, Prodilantin™, Pro-Epanutin™ o Cereneu™); oxcarbazepina (Trileptal™, Oxrate™ o Wockhardt™); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro™); lidocaína (ALGRX-3268); Safinamida (NW-1015); Ralfinamida (NW-1029); Lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metoxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometilpirimidina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; 40 (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y (5R)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; y (5R)-5-[5-{2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil}(metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

45 De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

Las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar convenientemente para uso en la forma de una formulación farmacéutica, y de esta manera las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable constituyen otro 50 aspecto de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Cuando se usa un compuesto de la invención en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma patología, la dosis de cada compuesto puede diferir de la empleada cuando el compuesto se usa en solitario.

Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por los expertos en la técnica.

Así, en una realización, se proporciona una combinación de un compuesto de la invención con un bloqueador de los canales de sodio, en donde al menos uno de ellos está en una dosis subterapéutica.

- 5 Por dosis subterapéutica se pretende indicar una dosis de un fármaco por debajo de la que sería necesaria para producir un beneficio clínico significativo para el paciente cuando se administra en solitario.

En una realización, la combinación de un compuesto de la invención con un bloqueador de los canales de sodio, comprende un bloqueador de los canales de sodio, en dosis subterapéutica, que es seleccionado del grupo que consiste en: fosfenitoína (Cerebyx™, Prodilantin™, Pro-Epanutin™ o Cereneu™); oxcarbazepina (Trileptal™, Oxrate™ o Wockhardt™); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro™); lidocaína (ALGRX-3268); Safinamida (NW-1015); Ralfinamida (NW-1029); Lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metoxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometilpirimidina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y (5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; y un compuesto de la invención.

En otra realización, la combinación de un compuesto de la invención con un bloqueador de los canales de sodio, comprende un bloqueador de los canales de sodio que es seleccionado del grupo que consiste en: fosfenitoína (Cerebyx™, Prodilantin™, Pro-Epanutin™ o Cereneu™); oxcarbazepina (Trileptal™, Oxrate™ o Wockhardt™); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro™); lidocaína (ALGRX-3268); Safinamida (NW-1015); Ralfinamida (NW-1029); Lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metoxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometilpirimidina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y (5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; y un compuesto de la invención, en dosis subterapéutica.

En una realización adicional, la combinación de un compuesto de la invención con un bloqueador de los canales de sodio, comprende un bloqueador de los canales de sodio que es seleccionado del grupo que consiste en: fosfenitoína (Cerebyx™, Prodilantin™, Pro-Epanutin™ o Cereneu™); oxcarbazepina (Trileptal™, Oxrate™ o Wockhardt™); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro™); lidocaína (ALGRX-3268); Safinamida (NW-1015); Ralfinamida (NW-1029); Lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metoxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometilpirimidina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y (5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; y un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; siendo administrados dicho compuesto de fórmula (I) y el compuesto bloqueante de los canales de sodio, ambos, en dosis subterapéutica.

En una realización, la combinación de un compuesto de la invención con un bloqueador de los canales de sodio, comprende un bloqueador de los canales de sodio, en dosis subterapéutica, que es seleccionado del grupo que consiste en: fosfenitoína (Cerebyx™, Prodilantin™, Pro-Epanutin™ o Cereneu™); oxcarbazepina (Trileptal™, Oxrate™ o Wockhardt™); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro™); lidocaína (ALGRX-3268); Safinamida (NW-1015); Ralfinamida (NW-1029); Lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metoxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometilpirimidina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y (5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; y (5R)-5-[5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la combinación de un compuesto de la invención con un bloqueador de los canales de sodio, comprende un bloqueador de los canales de sodio que es seleccionado del grupo que consiste en: fosfenitoína (Cerebyx™, Prodilantin™, Pro-Epanutin™ o Cereneu™); oxcarbazepina (Trileptal™, Oxrate™ o Wockhardt™); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro™); lidocaína (ALGRX-3268); Safinamida (NW-1015); Ralfinamida (NW-1029); Lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metoxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; R(-)-2,4-

diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometilpirimidina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; y (5R)-5-[5-{2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil}(metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en dosis subterapéutica.

En una realización adicional, la combinación de un compuesto de la invención con un bloqueador de los canales de sodio, comprende un bloqueador de los canales de sodio que es seleccionado del grupo que consiste en: fosfenitoína (Cerebyx™, Prodilantin™, Pro-Epanutin™ o Cereneu™); oxcarbazepina (Trileptal™, Oxrate™ o Wockhardt™); fenitoína; carbamazepina (Carbatrol, Equetro™); lidocaína (ALGRX-3268); Safinamida (NW-1015); Ralfinamida (NW-1029); Lacosamida ((2R)-2-(acetilamino)-3-metoxi-N-(fenilmetil)propanamida); rufinamida (RUF-331); 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometilpirimidina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; y (5R)-5-[5-{2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil}(metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; siendo administrados dicho compuesto (5R)-5-[5-{2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil}(metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida y un bloqueador de los canales de sodio, ambos, en dosis subterapéutica.

Así, la invención también proporciona una combinación de un compuesto de la invención con un compuesto bloqueador de los canales de sodio, para uso en terapia.

Así, la invención también proporciona una combinación de (5R)-5-[5-{2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil}(metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable con un compuesto bloqueador de los canales de sodio que es seleccionado del grupo que consiste en: 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometilpirimidina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; para uso como sustancia terapéutica en el tratamiento o profilaxis de epilepsia, depresión y trastornos emocionales, trastornos psicóticos o dolor.

En una realización, la invención proporciona una combinación de un compuesto de la invención con un compuesto bloqueador de los canales de sodio, para uso como sustancia terapéutica en el tratamiento o profilaxis de epilepsia, depresión y trastornos emocionales, trastornos psicóticos o dolor.

En una realización, la invención proporciona una combinación de (5R)-5-[5-{2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil}(metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable con un compuesto bloqueador de los canales de sodio, que es seleccionado del grupo que consiste en: 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometilpirimidina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable, y (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable; para uso como sustancia terapéutica en el tratamiento o profilaxis de epilepsia, depresión y trastornos emocionales, trastornos psicóticos o dolor.

También se describe un método de tratamiento o profilaxis de epilepsia, depresión y trastornos emocionales, trastornos psicóticos o dolor, en mamíferos, incluidos los seres humanos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto de la invención con un compuesto bloqueador de los canales de sodio.

También se describe un método de tratamiento o profilaxis de epilepsia, depresión y trastornos emocionales, trastornos psicóticos o dolor, en mamíferos, incluidos los seres humanos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de (5R)-5-[5-{2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil}(metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable con un compuesto bloqueador de los canales de sodio, que es seleccionado del grupo que consiste en: 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometilpirimidina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable, y (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-

poliamida, o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una combinación de un compuesto de la invención con un compuesto bloqueador de los canales de sodio en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de epilepsia, depresión y trastornos emocionales, trastornos psicóticos o dolor.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una combinación de (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable con un compuesto bloqueador de los canales de sodio, que es seleccionado del grupo que consiste en: 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; R(-)-2,4-diamino-5-(2,3-diclorofenil)-6-fluorometilpirimidina, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable; (2R,5R)-2-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y (5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de epilepsia, depresión y trastornos emocionales, trastornos psicóticos o dolor.
- 10
- 15 Cuando se usan en terapia, las combinaciones de un compuesto de la invención con un compuesto bloqueador de los canales de sodio se formulan habitualmente en una composición farmacéutica clásica. Estas composiciones se pueden preparar utilizando procedimientos convencionales.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención con un compuesto bloqueador de los canales de sodio y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de epilepsia, depresión y trastornos emocionales, trastornos psicóticos o dolor que comprende combinaciones de un compuesto de la invención con un compuesto bloqueador de los canales de sodio y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar por mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y a presión atmosférica, se adapta normalmente para administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, comprimidos para chupar, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o para infusión o supositorios. Se prefieren generalmente las composiciones administrables por vía oral.

25

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

30

Las preparaciones líquidas orales pueden estar, por ejemplo, en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden estar en forma de un producto seco que se reconstituirá con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), conservantes y, si se desea, saporíferos o colorantes convencionales.

35

Para administración parenteral se preparan formas de dosificación unitaria líquidas utilizando un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración usados, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto se puede disolver para inyección y esterilizar por filtración antes de cargarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo. De manera ventajosa, se disuelven en el vehículo coadyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponantes. Para mejorar la estabilidad, se puede congelar la composición después de introducida en el vial, y se puede eliminar el agua bajo vacío. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera, con la excepción de que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no puede efectuarse por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de ser suspendido en un vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

40

45

Las composiciones adecuadas para administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches.

La composición puede contener de 0,1 % a 99 % en peso, preferiblemente de 10 % a 60 % en peso, del producto activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto usada en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente variará de manera usual con la gravedad de los trastornos, el peso del paciente, y otros factores similares. Sin embargo, como norma general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 1,0 a 200 mg, más adecuadamente 5 a 100 mg, y dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo dos o tres veces al día. Dicha terapia puede prolongarse durante varias semanas o varios meses.

50

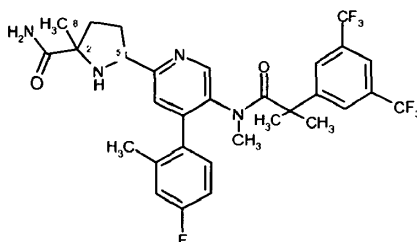
55

Parte experimental

Los siguientes Intermedios y Ejemplos ilustran la preparación de compuestos de la invención.

En los procedimientos que se muestran a continuación, después de cada material de partida, se proporciona típicamente la referencia a una descripción. Esto se proporciona meramente como ayuda para el químico especialista. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote indicado.

- 5 La configuración relativa (absoluta sobre la base de la configuración fijada del estereocentro en la posición 5 como se indica más abajo) del estereocentro en la posición 2 ha sido asignada sobre la base de experimentos de espectroscopía NMR de diferencia 2D 1H,1H-ROESY, NMR 2D 1H,1H-NOESY o NMR 1D 1H,1H-NOE.



- 10 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 rendimientos se calcularon asumiendo que los productos tenían una pureza de 100% si no se indica otra cosa.

- 15 Los espectros de resonancia magnética de protón (RMN) se registraron, de forma típica, en instrumentos Varian a 300, 400, 500 ó 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; , cuadruplete; m, multiplete; a, ancho. Los espectros de RMN se registraron a una temperatura que oscila de 25 a 90°C. Cuando se detectó más de un confórmero, se indican los desplazamientos químicos para el más abundante.

- 20 Los análisis HPLC indicados por HPLC (recurso compartido): Tr (tiempo de retención) = x min, se realizaron en un instrumento Agilent 1100 series usando una columna Luna 3u C18(2) 100A (50 x 2,0 mm, tamaño de partículas de 3 μ m) [Fase móvil y Gradiente: de 100% de (agua + TFA al 0,05%) a 95% de (acetonitrilo + TFA al 0,05%) en 8 min. T de la columna = 40°C. Caudal = 1 ml/min. detección de longitud de onda de UV = 220 nm]. La utilización de esta metodología se indica mediante "HPLC" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

- 25 La corriente iónica total (TIC) y las trazas cromatográficas de UV DAD, junto con los espectros de MS y UV asociados con los picos se tomaron también en un sistema UPLC/MS Acquity™ equipado con un detector 2996 PDA y acoplado a un espectrómetro de masas Waters Micromass ZQ™ que funciona en el modo de ionización de electrospray positiva o negativa [LC/MS - ES (+ o -): los análisis se realizaron usando una columna Acquity™ UPLC BEH C18 (50 x 2,1 mm, tamaño de partículas de 1,7 μ m). Fase móvil: A - agua + HCO₂H al 0,1%/B - CH₃CN + HCO₂H al 0,06%. Gradiente: t = 0 min 3% de B, t = 0,05 min 6% de B, t = 0,57 min 70% de B, t = 1,06 min 99% de B con una duración de 0.389 min, t = 1,45 min 3% de B, tiempo de detención 1,5 min. T de la columna = 40°C. Caudal = 1,0 ml/min. Intervalo de masas: ES (+): 100-1000 amu. ES (-): 100-800 amu. Intervalo de detección UV: 210-350 nm. El uso de esta metodología se indica por "UPLC" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

- 35 Los espectros de masas por infusión directa (MS) se realizaron en un Espectrómetro de Masas Agilent MSD 1100, que funcionaba en modo de ionización ES (+) y ES (-) [ES (+): Intervalo de masas: 100-1000 amu. Disolvente de infusión: 50/50 de agua + HCO₂H al 0,1%/CH₃CN. ES (-): Intervalo de masas: 100-1000 amu. Disolvente de infusión: agua + 0,05% de NH₄OH / CH₃CN 50/50] (el uso de esta metodología se indica por "MS" en la caracterización analítica de los compuestos descritos).

Salvo indicación en contrario, la calorimetría diferencial de barrido (DSC) se llevó a cabo en un sistema TA Q1000 a una velocidad de barrido de 10 °C por minuto, usando un tamaño de muestra entre 1 y 2 mg.

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

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

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

En varias preparaciones, la purificación se realizó usando o bien cromatografía ultrarrápida manual Biotage (Flash+) o un sistema de cromatografía ultrarrápida automática sobre SPX (Biotage) que usa cartuchos de sílice Biotage, o

cromatografía ultrarrápida automática sobre Companion CombiFlash (ISCO) usando cartuchos de sílice RediSep.

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

5 El análisis de Difracción de Rayos X a través de polvo (XRPD) se realizó en un difractómetro de polvo PANalytical X'pert Pro, Modelo PW3040/60, número de serie DY2599 usando un detector X'Celerator. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu K α , tensión de generador: 40 kV, corriente del generador: 45 mA, ángulo inicial: 2,0° 2Theta, ángulo final: 40,0° 2Theta, tamaño de paso: 0,0167° 2Theta, tiempo por paso: 31,75 segundos. Rotación de la muestra: 1s tiempo de revolución, óptica de haz incidente: filtro de níquel, rendijas Soller de 0,02 radianes, máscara de haz de 10mm, rendijas de divergencia automáticas (fijadas a una longitud irradiada de 10mm), óptica de haz difractado con cuchilla de haz: rendijas automáticas antidispersión (fijadas a una longitud irradiada de 10mm), rendijas Soller de 0,02 radianes. La muestra se presentó usando una placa de fondo cero.

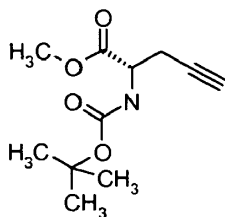
10 La siguiente tabla lista las abreviaturas utilizadas:

AgOTf	Trifluorometanosulfonato de plata (I)
BH3.THF	Complejo de borano tetrahidrofurano
BOC-anhídrido	dicarbonato de di-terc-butilo
CDCl ₃	Cloroformo-d
DCM	diclorometano
DIPA	Disopropilamina
DIPEA	diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EtOAc	acetato de etilo
HCl	Ácido clorhídrico
MeOH	Metanol
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético
TEA	Trietilamina
CD	Dicroísmo circular
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
UPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
DAD	Detector de series de diodos
TBME	Tercbutilmetiléter

H	hora
min	minuto
t.a.	temperatura ambiente

Producto intermedio 1

(2S)-2-(((1,1-Dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-4-pentinoato de metilo

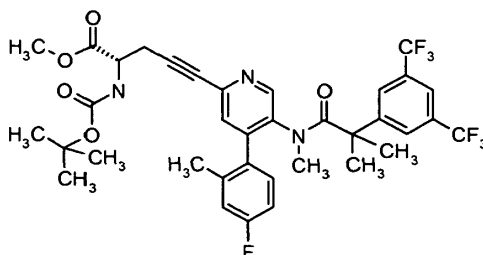


- 5 A una solución de ácido (2S)-2-amino-4-pentinoico (Bachem AG, 10 g, 88 mmol) en metanol (200 ml), se añadió gota a gota cloruro de tionilo (30 ml, 411 mmol), a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a t.a. El disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se evaporaron y el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (150 ml) / solución saturada de NaHCO₃ (100 ml); Se añadió gota a gota una solución de boc-anhídrido (22,17 ml, 95 mmol) en dioxano (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a t.a. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x200ml), las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron para dar el compuesto del título (20 g, 88 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5,35 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,47 (s, 9H). UPLC: Rt 0,65 min, m/z 228 [M+H]⁺. y 128 [M-BOC+H]⁺.

- 15 Análisis quiral, condiciones cromatográficas: [Columna Chiralcel OJ-H (25 x 0,46cm), 5μ; fase móvil: n-hexano/2-Propanol 85/15% v/v; Caudal: 1,0 ml/min; DAD 215 nm, CD 225nm] Rt 5,5 min, 100 % e.e.

Producto intermedio 2

(2S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-4-pentinoato de metilo

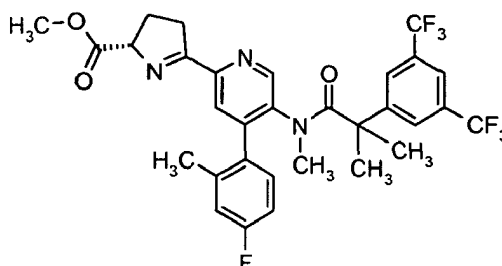


- 20 Una solución de 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-piridinil]-N,2-dimetilpropanamida (WO2005/002577 intermedio 4D, 1 g, 1,877 mmol), (2S)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-4-pentinoato de metilo (Intermedio 1, 1,279 g, 5,63 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,066 g, 0,094 mmol), yoduro de cobre(I) (0,018 g, 0,094 mmol), trifenilfosfina (0,049 g, 0,188 mmol) en trietilamina (2 ml)/diisopropilamina (8 ml) se calentó a 100 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) sobre gel de sílice usando una columna 40+M y ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 7:3 como eluyente para dar el compuesto del título (750 mg, 1,036 mmol, 55,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. UPLC: Rt 1,02 min, m/z 724 [M+H]⁺.

Producto intermedio 3

(2S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo

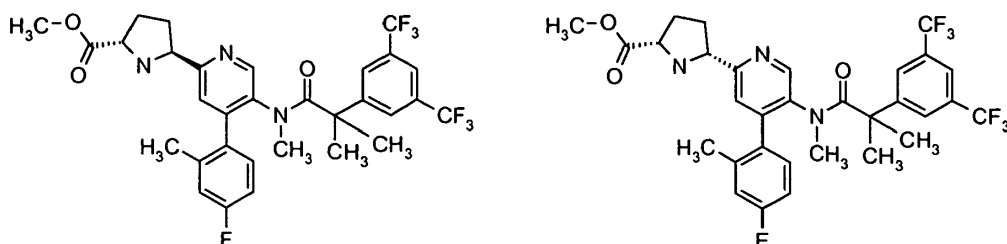
- 30



A una solución de (2S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-4-pentinoato de metilo (Intermedio 2, 750 mg, 1,036 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3 ml, 1,036 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1h a t.a. El disolvente y el exceso de ácido trifluoroacético se separaron a vacío y el residuo se purificó en un cartucho SPE-SCX (10g). El sólido amarillo claro obtenido se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se añadió AgOTf (26,6 mg, 0,104 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a t.a. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se filtró. La capa orgánica se recogió y evaporó para dar el compuesto del título (645 mg, 1,034 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. UPLC: Rt 0,95min, m/z 624 [M+H]⁺.

Intermedios 4 y 5

(5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-L-prolinato de metilo (4) y (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-L-prolinato de metilo (5).

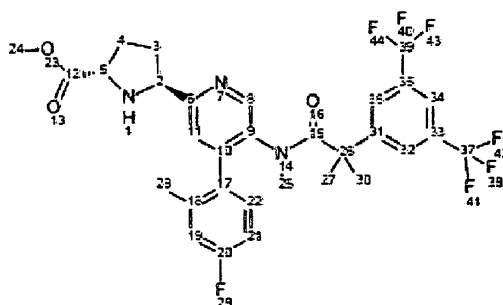


A una solución de (2S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Intermedio 3, 640 mg, 1,026 mmol) en metanol (10 ml) a 0 °, se añadió borohidruro de sodio (40,8 mg, 1,078 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. La reacción se detuvo con NaHCO₃ disuelto al 5% (1ml) y el disolvente se evaporó. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó, y el residuo se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (sistema Biotage), utilizando una columna 40+M y de ciclohexano/acetato de etilo 7:3 a acetato de etilo al 100% como eluyente.

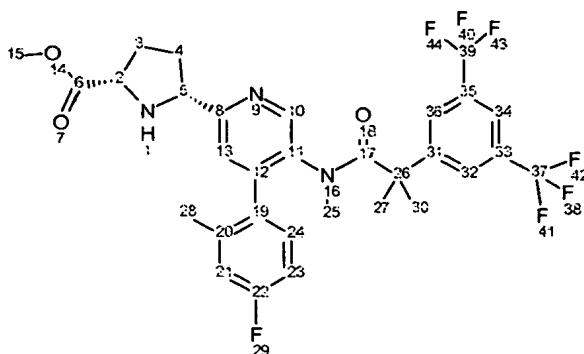
Se aislaron dos productos:

(El primero en eluir) (Intermedio 4): (5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-L-prolinato de metilo (160 mg, 0,256 mmol, 24,92 % de rendimiento) como un sólido blanco ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,30 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,75 (s ancho, 2 H) 7,39 (s, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 7,10 (s ancho, 1 H) 7,06 (s ancho, 1 H) 4,37 - 4,46 (m, 1 H) 3,91 - 3,99 (m, 1 H) 3,64 (s, 3 H) 2,29 (s ancho, 3 H) 2,18 - 2,24 (m, 1 H) 2,08 - 2,13 (m, 1 H) 2,10 (s ancho, 3 H) 1,80 - 1,91 (m, 1 H) 1,74 (s ancho, 1 H) 1,50 (s ancho, 3 H) 1,36 (s ancho, 3 H), la estereoquímica relativa se determinó por ROESY (correlación dipolar: H-11 a H-2, H-5 ; H-2 a H-11, H-3, -3', -4' ; H-5 a H-11, H-3', -4, -4').

La numeración de los átomos mostrada en la estructura siguiente se incluye exclusivamente con el fin de establecer una correlación con los datos de MNR. UPLC: Rt 0,81min (señal ancha), m/z 626 [M+H]⁺.

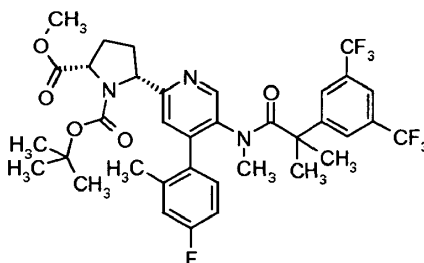


(El segundo en eluir) (Intermedio 5): (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-L-prolinato de metilo (220 mg, 0,352 mmol, 34,3 % de rendimiento) como un sólido blanco ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,30 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,76 (s ancho, 2 H) 7,57 (s ancho, 1 H) 7,19 (d, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,09 (s ancho, 1 H) 4,26 - 4,36 (m, 1 H) 3,83 - 3,92 (m, 1 H) 3,60 (s, 3 H) 2,27 (s ancho, 3 H) 2,15 - 2,23 (m, 1 H) 2,06 - 2,11 (m, 1 H) 2,08 (s ancho, 3 H) 1,84 (s ancho, 1 H) 1,66 - 1,75 (m, 1 H) 1,51 (s ancho, 3 H) 1,36 (s ancho, 3 H), la estereoquímica relativa se determinó por ROESY (correlación dipolar : H-13 a H-5 ; H-5 a H-13, H-2, H-3, -4, -4' ; H-2 a H-5, H-3, -3',4). La numeración de los átomos mostrada en la estructura siguiente se incluye exclusivamente con el fin de establecer una correlación con los datos de MNR. UPLC: Rt 0,79min (señal ancha), m/z 626 [M+H]⁺.



Intermedio 6

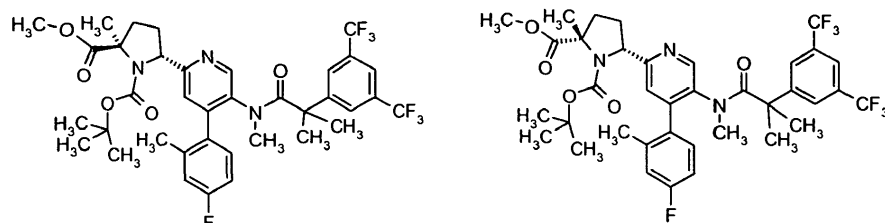
(2S,5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo



A una solución de (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-L-prolinato de metilo (Intermedio 5, 490 mg, 0,783 mmol) en DCM (10 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,200 ml, 0,862 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1h a t.a. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema Biotage; Eluyente: Ciclohexano/Acetato de etilo de 1:0 a 1:1; cartucho 25M) dando el compuesto del título (525 mg, 0,723 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,19 - 8,45 (m, 1 H) 7,94 - 8,11 (m, 1 H) 7,54 - 7,93 (m, 3 H) 6,84 - 7,30 (m, 3 H) 4,73 - 5,08 (m, 1 H) 4,23 - 4,46 (m, 1 H) 3,47 - 3,75 (m, 3 H) 0,69 - 3,40 (m, 25 H). UPLC: Rt 1,03 min, m/z 726 [M+H]⁺.

Intermedios 7 y 8

(2R,5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil}(metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-1,2-pirrolidinacarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (7) y (2S,5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil}(metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-1,2-pirrolidinacarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (8)



A una solución de (2S,5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil}(metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-1,2-pirrolidinacarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (Intermedio 6, 300 mg, 0,413 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió, a -78° , solución 1M de bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF (0,496 ml, 0,496 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a t.a. Se añadió yodometano (0,103 ml, 1,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a t.a. La reacción se detuvo con salmuera (1 ml), se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), filtraron y evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema Biotage; Eluyente: Ciclohexano/Acetato de etilo de 95:5 a 6:4; cartucho 25M).

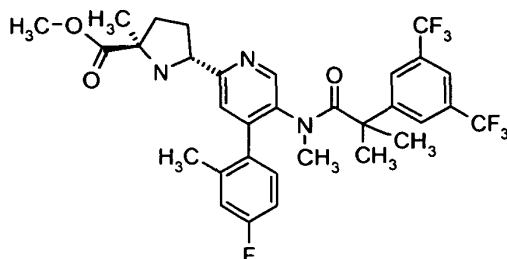
Se aislaron dos compuestos:

(el primero en eluir) (2R,5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil}(metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-1,2-pirrolidinacarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (Intermedio 7, 31 mg, 0,042 mmol, 10,14 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,29 - 8,46 (m, 1 H) 7,74 - 7,85 (m, 1 H) 7,63 - 7,75 (m, 2 H) 6,84 - 7,35 (m, 4 H) 5,10 - 5,36 (m, 1 H) 3,66 - 3,87 (m, 3 H) 0,75 - 2,73 (m, 28 H). MS: m/z 740 $[\text{M}+\text{H}]^+$ y 762 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Análisis quiral, condiciones cromatográficas: [Columna Chiralpak AD-H (25 x 0,46 cm); fase móvil: n-Hexano/2-Propanol 85/15% v/v; Caudal: 1,0 ml/min; DAD 210-340 nm; CD 230 nm] R_t 4,21 min, 94,6% e.e.

(el segundo en eluir) (2S,5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil}(metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-1,2-pirrolidinacarboxilato de 2-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (Intermedio 8, 200 mg, 0,27 mmol, 65,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,24 - 8,46 (m, 1 H) 7,59 - 7,98 (m, 4 H) 6,77 - 7,36 (m, 3 H) 5,00 - 5,27 (m, 1 H) 3,47 - 3,75 (m, 3 H) 0,83 - 2,73 (m, 28 H). MS: m/z 740 $[\text{M}+\text{H}]^+$ y 762 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Intermedio 9

(5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil}(metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinato de metilo

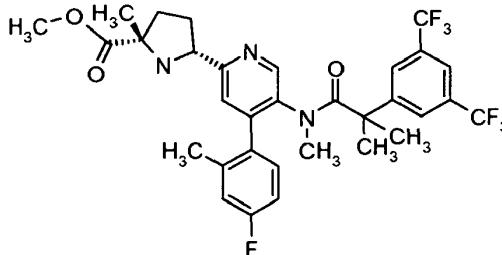


A una solución de (2R,5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil}(metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-

2-piridinil]-2-metil-1,2-pirrolidinacarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (Intermedio 7, 30 mg, 0,041 mmol) en diclorometano seco (2 ml) se añadió TFA (0,6 ml, 7,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a t.a. El disolvente y el exceso de TFA se evaporaron y el residuo se purificó en un cartucho SPE-SCX dando el compuesto del título (25 mg, 0,039 mmol, 96% de rendimiento) como un sólido blanco. HPLC: Rt 5,68 min. MS: m/z 640 [M+H]⁺.

Intermedio 10

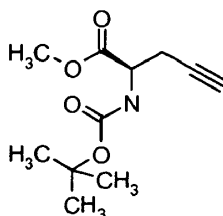
(5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-L-prolinato de metilo



A una solución de (2S,5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-1,2-pirrolidinacarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (Intermedio 8, 50 mg, 0,068 mmol) en diclorometano seco (3 ml) se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a t.a. El disolvente y el exceso de TFA se evaporaron y el residuo se purificó en un cartucho SPE-SCX dando el compuesto del título (42 mg, 0,066 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido blanco. HPLC: Rt 5,79 min. MS: m/z 640 [M+H]⁺ y 662 [M+Na]⁺.

Producto intermedio 11

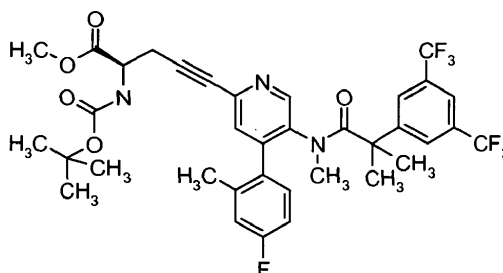
(2R)-2-(((1,1-Dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-4-pentinoato de metilo



A una solución de ácido (2R)-2-amino-4-pentinoico (5 g, 44,2 mmol) en metanol (100 ml), se añadió gota a gota cloruro de tionilo (15,00 ml, 206 mmol), a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a t.a. El disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se evaporaron y el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (75 ml) y solución saturada de NaHCO₃ (50 ml); Se añadió gota a gota una solución de boc-anhídrido (10,78 ml, 46,4 mmol) en dioxano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a t.a. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x100ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (10 g, 44,0 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5,35 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,47 (s, 9H). Análisis quiral, condiciones cromatográficas: [Columna Chiralcel OJ-H (25 x 0,46cm), 5μ; fase móvil: n-hexano/2-Propanol 85/15% v/v; Caudal: 1,0 ml/min; DAD 215 nm, CD 225nm] Rt 6,9 min, 100 % e.e.

Intermedio 12

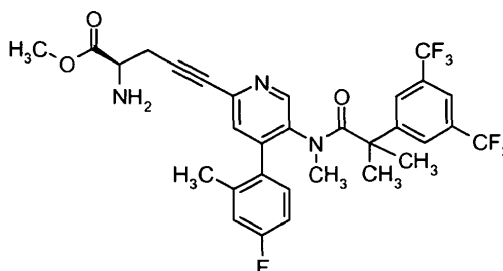
(2R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-4-pentinoato de metilo



Una solución de 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-piridinil]-N,2-dimetilpropanamida (WO2005/002577, 1,05 g, 1,97 mmol), (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino-4-pentinoato de metilo (Intermedio 11, 1,343 g, 5,91 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (69 mg, 0,098 mmol), yoduro de cobre(I) (19 mg, 0,100 mmol) y trifenilfosfina (52 mg, 0,198 mmol) en trietilamina (2 ml) / diisopropilamina (8 ml) se calentó a 100°C bajo irradiación de microondas durante 30 min. Esta reacción se llevó a cabo tres veces siempre usando las cantidades de reactivos indicadas más arriba. Las mezclas de reacción se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. La masa final de reacción se recogió en agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La purificación sobre Si (SP1, columna 65M) eluyendo con Ciclohexano/EtOAc [de Ciclohexano 100 a Ciclohexano/EtOAc 70/30 en 4CV y después Ciclohexano/EtOAc 70/30] proporcionó el compuesto del título (2,4 g, 3,32 mmol, 56,1 % de rendimiento) como un sólido pardo amarillento. UPLC: Rt 1,02 min, m/z 724 [M+H⁺]. Análisis quiral, condiciones cromatográficas: [Columna Chiralpak AD-H (25 x 0,46 cm); fase móvil: n-Hexano/Etanol al 70/30% v/v; caudal 0,8 ml/min; DAD 210-340 nm, CD 250] Rt 13,43 min, 99,2 % e.e.

Intermedio 13

(2R)-2-Amino-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-4-pentinoato de metilo

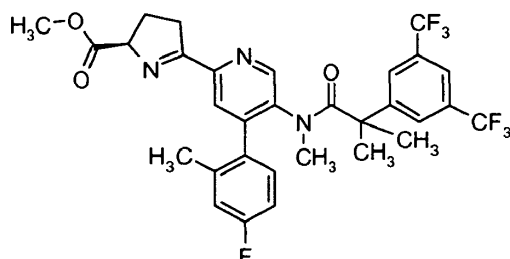


A una solución enfriada en hielo de (2R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino-4-pentinoato de metilo (Intermedio 12, 2,4 mg, 3,32 mmol) en diclorometano anhidro (45 ml) se añadió ácido trifluoroacético (15 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La materia volátil se evaporó. La masa bruta de reacción se recogió en solución acuosa saturada de NaHCO₃ [hasta pH = 7] (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para obtener el compuesto del título (1,85 g, 2,97 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido marrón. UPLC: Rt 0,78 min, m/z 624 [M+H⁺].

Intermedio 14

(2R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo

Método A



A una solución de (2R)-2-amino-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-4-pentinoato de metilo (Intermedio 13, 1,85 mg, 2,97 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de plata (0,381 g, 1,483 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La materia volátil se evaporó a vacío a temperatura ambiente. El residuo se recogió en diclorometano y se filtró a través de un lecho de celite para proporcionar 2,2 g of el compuesto del título como un sólido marrón (el material contenía algo de acetonitrilo residual, por lo que la cantidad global recuperada era mayor que la cantidad teórica).

UPLC: Rt 0,95 min, m/z 624 [M+H+].

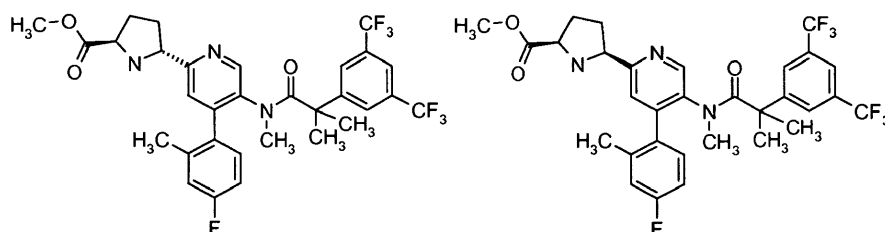
Método B:

A una solución de (2R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-[[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]amino]-4-pentinoato de metilo (Intermedio 12, 1 g, 1,382 mmol) en diclorometano (15 ml), se añadió TFA (5 ml, 64,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1h a t.a. El disolvente y el exceso de TFA se evaporaron y el residuo se purificó en un cartucho SPE-SCX para obtener Intermedio 13. Este residuo se disolvió en acetonitrilo seco (14 ml) y se añadió trifluorometanosulfonato de plata (0,036 g, 0,138 mmol); La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 6 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM (15ml) y el catalizador metálico se separó por filtración.

La solución orgánica se evaporó dando el compuesto del título (800 mg, 1,283 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido anaranjado. UPLC: Rt 0,95min, m/z 624 [M+H+].

Intermedios 15 y 16

(5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-D-prolinato de metilo (15) y (5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-D-prolinato de metilo (16).



Método A

A una solución de (2R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Intermedio 14 del Método A, 1,3 mg, 2,085 mmol) en THF (20,85 ml) a -40°C, se añadió lentamente solución 1M de BH3.THF (6,25 mg, 6,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. La reacción se detuvo con MeOH (2 ml) y se agitó a t.a. durante 2 horas. La solución se diluyó con salmuera (50ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80ml). La capa orgánica se secó (Na2SO4), se filtró y se evaporó, y el residuo se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (sistema Biotage), utilizando una columna 40+M y de ciclohexano/acetato de etilo 7:3 a acetato de etilo como eluyente para obtener dos compuestos:

(el primero en eluir) (Intermedio 15) (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-D-prolinato de metilo (350 mg, 0,559 mmol, 26,8 % de rendimiento) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 8,30 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 (s ancho, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,17 (d,

1H), 7,10 (s ancho, 1H), 7,06 (s ancho, 1H), 4,37 - 4,46 (m, 1H), 3,91 - 3,99 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,29 (s ancho, 3H), 2,18 - 2,24 (m, 1H), 2,08 - 2,13 (m, 1H), 2,10 (s ancho, 3H), 1,80 - 1,91 (m, 1H), 1,68 - 1,81 (s ancho, 1H), 1,50 (s ancho, 3H), 1,36 (s ancho, 3H). La estereoquímica relativa se asignó por comparación con el espectro NMR del enantiómero correspondiente (Intermedio 4), UPLC: Rt 0,76 min (señal ancha), m/z 626 [M+H+].

(el segundo en eluir) (Intermedio 16) (5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-D-prolinato de metilo (355 mg, 0,567 mmol, 27,2 % de rendimiento).

1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 8,30 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (s ancho, 2H), 7,57 (s ancho, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,92 - 7,26 (m, 2H), 4,26 - 4,36 (m, 1H), 3,83 - 3,92 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,20 - 2,36 (m, 3H), 2,15 - 2,24 (m, 1H), 2,03 - 2,16 (m, 4H), 1,79 - 1,90 (m, 1H), 1,66 - 1,76 (m, 1H), 1,12 - 1,57 (m, 6H). La estereoquímica relativa se asignó por comparación con el espectro NMR del enantiómero correspondiente (Intermedio 5), UPLC: Rt 0,78 min (señal ancha), m/z 626 [M+H+].

Método B:

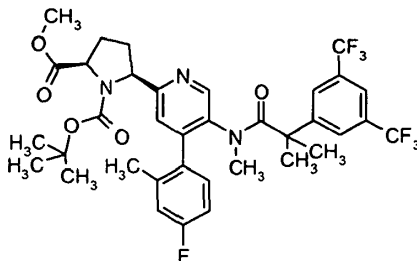
A una solución de (2R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Intermedio 14 del Método B, 650 mg, 1,042 mmol) en metanol (10 ml) a 0 °, se añadió borohidruro de sodio (43,4 mg, 1,147 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. La reacción se detuvo con NaHCO₃ disuelto al 5% (1ml) y el disolvente se evaporó. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó, y el residuo se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (sistema Biotage), utilizando una columna 40+M y de ciclohexano/acetato de etilo 7:3 a acetato de etilo como eluyente. Se aislaron dos productos diferentes:

(el primero en eluir) (Intermedio 15) (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-D-prolinato de metilo (100 mg, 0,160 mmol, 15,34 % de rendimiento) como un sólido blanco,

(el segundo en eluir) (Intermedio 16) (5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-D-prolinato de metilo (160 mg, 0,256 mmol, 24,54 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Intermedio 17

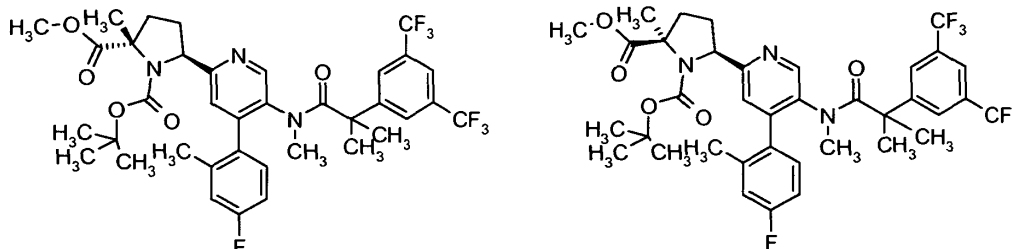
(2R,5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-1,2-pirrolidinacarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo



A una solución de (5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-D-prolinato de metilo (Intermedio 16, 700 mg, 1,119 mmol) en diclorometano seco (DCM) (11 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,286 ml, 1,231 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1h a t.a. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema Biotage; Eluyente: Ciclohexano/Acetato de etilo de 1:0 a 1:1; cartucho 25M) dando el compuesto del título (512 mg, 0,706 mmol, 63,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. UPLC: Rt 1,03 min, m/z 726 [M+H]+.

Intermedios 18 y 19

(2R,5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-1,2-pirrolidinacarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (18) y (2R,5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-1,2-pirrolidinacarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (19)



A una solución de (2S,5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-1,2-pirrolidinacarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (Intermedio 17, 150 mg, 0,207 mmol) en tetrahidrofurano (THF) seco (2 ml) se añadió, a -78°C, solución 1M de bis(trimetilsilil)amido de litio en hexanos (0,248 ml, 0,248 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -30°C. Después, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, se añadió yodometano (0,019 ml, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1h a la misma temperatura. La reacción se detuvo con salmuera (1 ml), se diluyó con agua (4 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema Biotage; Eluyente: Ciclohexano/Acetato de etilo de 1:0 a 6:4; cartucho 12M).

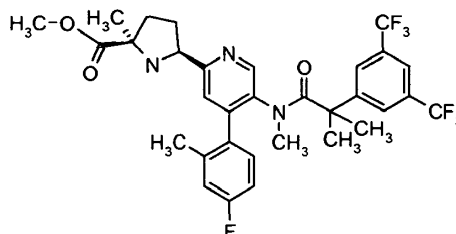
Se aislaron dos diastereoisómeros diferentes:

(el primero en eluir) (2S,5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-1,2-pirrolidinacarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (Intermedio 18, 7 mg, 9,46 µmol, 4,58 % de rendimiento). UPLC: Rt 1,09 min, m/z 740 [M+H]⁺.

(el segundo en eluir) (2R,5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-1,2-pirrolidinacarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (Intermedio 19, 70 mg, 0,095 mmol, 45,8 % de rendimiento). UPLC: Rt 1,06 min, m/z 740 [M+H]⁺.

Intermedio 20

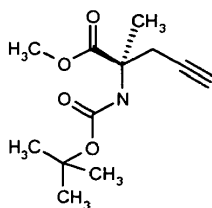
(5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinato de metilo



A una solución de (2R,5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-1,2-pirrolidinacarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 2-metilo (Intermedio 19, 70 mg, 0,095 mmol) en diclorometano seco (DCM) (2 ml) se añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas a t.a. El disolvente y el exceso de TFA se evaporaron y el residuo se purificó en un cartucho SPE-SCX para dar el compuesto del título (55 mg, 0,086 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco. UPLC: Rt 0,76 min (pico ancho), m/z 640 [M+H]⁺.

Intermedio 21

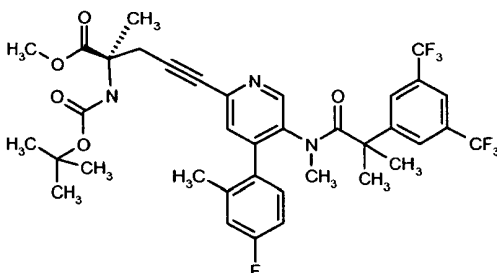
(2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-metilpent-4-inoato de metilo



Se suspendió ácido (2R)-2-amino-2-metilpent-4-inoico (1,3 kg) en metanol (6,5 L) y se enfrió a $2\pm 3^\circ\text{C}$. La mezcla se trató con cloruro de tionilo (1,48L) a $2\pm 3^\circ\text{C}$ a lo largo de al menos 30 min. La mezcla se calentó a $40\pm 3^\circ\text{C}$ durante al menos 17 horas y después se tomó una muestra para comprobar que había terminado la reacción (COR) por ^1H NMR. Una vez terminada, la mezcla se sometió a evaporación hasta que quedó un pequeño volumen (aprox. 1vol) después se destiló azeotrópicamente con tolueno (aprox. $2 \times 2,5$ L) y se evaporó hasta sequedad para proporcionar (2R)-2-amino-2-metilpent-4-inoato de metilo que después se diluyó con dioxano (9,1L). La suspensión se trató con carbonato de potasio acuoso (2,82 Kg disueltos en 5,46 L de agua) a temperatura ambiente y se agitó durante al menos 30 minutos. Después se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (BOC₂O) (2,43Kg) y la mezcla se calentó a $40\pm 3^\circ\text{C}$ con agitación en atmósfera inerte durante al menos 17 horas. Se tomó una muestra para comprobar que la reacción había terminado (COR) por ^1H NMR. Una vez terminada la mezcla se filtró para separar sólidos y se diluyó con acetato de etilo (5L), se agitó y se separó. La capa orgánica se lavó con agua (5L) y después la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después la solución se concentró hasta obtener un aceite claro que cristalizó al dejarlo estar. El producto bruto se recrystalizó en ciclohexano (2,6 L) y se lavó con más ciclohexano (2,6 L). El producto se secó a vacío a 35°C para dar el compuesto del título (1.5Kg.). ^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ ppm: 1,42 (9H, s), 1,46 (3H, s), 2,32-2,34 (1H, m), 2,65-2,71 (1H, dd), 2,92-2,99 (1H, d), 3,70 (3H, s).

Intermedio 22

(2R)-5-[5-[(2-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil)(metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-metilpent-4-inoato de metilo

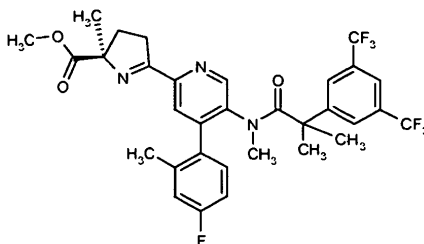


(750 g) de 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il]-N,2-dimetilpropanamida (WO2005/002577 intermedio 4D), $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (19,8 g), CuI (5,4 g), Ph_3P (14,8 g) en diisopropilamina:triethylamina 4:1 (3,75L) se cargaron en un matraz y se calentó a reflujo. Se añadió lentamente Intermedio 21 (441,2 g) en diisopropilamina:triethylamina 4:1 (3,7 L) a lo largo de 7-8 horas. La mezcla se calentó durante 14-18 horas más hasta que se consumió el Intermedio 21. La mezcla se filtró en caliente para separar el $\text{iPr}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ y se lavó con diisopropilamina:triethylamina 4:1 (0,75L). El sólido se lavó con n-heptano (3,75L) y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Cuando hubo ocurrido la cristalización, la mezcla se diluyó con n-heptano (7,5L) y se agitó durante 1 hora más. El sólido se filtró y se lavó con n-heptano (3,75ml). El sólido se secó a 40°C a vacío para dar el compuesto del título (839,1 g).

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,36-1,45 (18H, m), 2,12 (3H, s), 2,86-2,91 (1H, d), 3,18-3,24 (1H, d ancho), 3,64 (3H, s), 7,09-7,19 (3H, m), 7,41 (1H, s), 7,75 (2H, s) 8,01 (1H, s), 8,37 (1H, s).

Intermedio 23

(2R)-5-[5-[(2-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil)(metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo

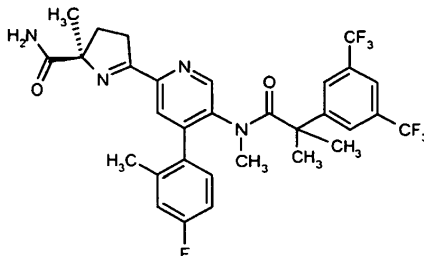


(2R)-5-[5-[(2-{3,5-bis(Trifluorometil)fenil}-2-metilpropanoil){metil}amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-metilpent-4-inoato de metilo (Intermedio 22, 1,23Kg) se suspendió en 6,2L de DCM a temperatura ambiente en atmósfera inerte. Después la mezcla se calentó a reflujo (se obtuvo una solución clara a 30°C). Se añadió TFA (990 ml) gota a gota a lo largo de una hora. La solución resultante se agitó durante al menos 6h a reflujo y después se enfrió a 20°C±5°C. Se añadió agua (6,15 ml) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Se separaron las capas y se desechó la capa acuosa (la superior). Se añadieron 6,1 L de carbonato de potasio acuoso al 10% p/p a la capa de DCM y la mezcla bifásica se agitó durante 15min. Se separaron las capas y se desechó la capa superior (la acuosa). La capa de DCM se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Se añadió acetonitrilo (620 ml) a la solución de DCM de más arriba y también se cargó en el recipiente triflato de plata (128,4 g). Después, la mezcla resultante se calentó a reflujo y se agitó durante 24 h. Después se enfrió a 20° y se inactivó con 8,6L de cloruro de amonio saturado. La mezcla se agitó durante 1h a 20°C y después se enfrió a 0°C y se agitó durante 1 h. Después se filtró el precipitado de cloruro de plata en frío, y la solución bifásica resultante se dejó calentar a 20°C. Las capas se separaron. La capa superior acuosa se descartó. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad al vacío para dar el compuesto del título (1067,6 g).

¹H NMR (500MHz, 333K, DMSO-d₆) δ : 1,42 (6H, s ancho), 1,47 (3H, s), 1,90-1,96 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,36-2,44 (1H, m), 2,52 (3H, s), 3,18-3,25 (3H, m), 3,65 (3H, s), 7,05-7,10 (1H, m), 7,13-7,19 (2H, m), 7,77 (2H, s), 7,90 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,49 (1H, s).

Intermedio 24

(2R)-5-[5-[(2-{3,5-bis(Trifluorometil)fenil}-2-metilpropanoil){metil}amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxamida

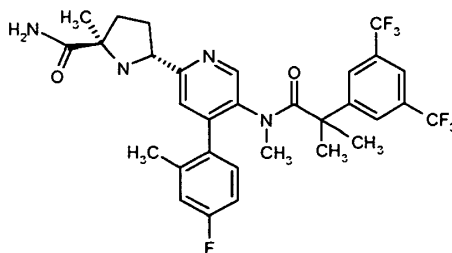


(2R)-5-[5-[(2-{3,5-bis(Trifluorometil)fenil}-2-metilpropanoil){metil}amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Intermedio 23 , 1,06 Kg) se suspendió en 20,44L de amoníaco 7 M en metanol. La mezcla resultante se agitó suavemente a 20°C durante al menos 5 días. La mezcla se concentró a la mitad por destilación a presión atmosférica. Después la solución obtenida se enfrió a 40°C y se agitó durante 1 h. Después, la suspensión obtenida se dejó enfriar a 0°C a lo largo de 3h y se dejó envejecer a 0°C durante 2h. Después se aisló el compuesto del título por filtración y la torta se lavó con metanol enfriado en hielo (1,1L). La torta húmeda se secó a 40°C a vacío para dar el compuesto del título (841,3 g).

¹H NMR (500MHz, 333K, DMSO-d₆) δ : 1,39 (3H, s), 1,43 (6H, s ancho), 1,91-1,97 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,21-2,28 (1H, m), 2,53 (3H, s), 3,07-3,20 (2H, m), 6,79-6,94 (2H, d ancho), 7,06-7,11 (1H, t ancho), 7,15-7,20 (2H, m), 7,78 (2H,s), 7,99 (1H, s), 8,14 (1H,s), 8,47 (1H, s).

Ejemplo 1

(5R)-5-[5-[(2-{3,5-bis(trifluorometil)fenil}-2-metilpropanoil){metil}amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida

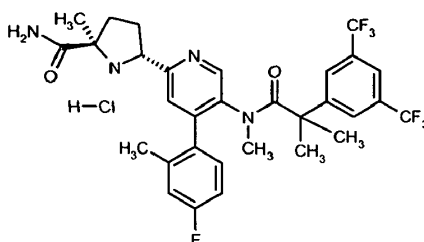


(5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinato de metilo (Intermedio 9, 25 mg, 0,039 mmol) se disolvió solución de amoniaco 7N en MeOH (3 ml, 21,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 60 °C. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema Companion; Eluyente: de Diclorometano/MeOH 99:1 a Diclorometano/MeOH 95:5; cartucho de 12 g) dando el compuesto del título (16 mg, 0,026 mmol, 65,5 % de rendimiento) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,32 - 8,42 (m, 1 H) 8,02 - 8,09 (m, 1 H) 7,68 - 7,87 (m, 2 H) 7,50 - 7,58 (m, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 6,95 - 7,28 (m, 4 H) 4,19 - 4,38 (m, 1 H) 3,04 - 3,24 (m, 1 H) 2,54 (s, 3 H) 2,19 (s, 3 H) 1,99 - 2,42 (m, 2 H) 1,56 - 1,87 (m, 2 H) 1,37 (s, 3 H) 1,42 (s, 6 H) La estereoquímica relativa anti fue asignada por comparación con el espectro de NMR del diastereoisómero syn (Ejemplo 3): los espectros eran diferentes. HPLC: Rt 5,49 min. MS: m/z 625 [M+H]⁺ y 647 [M+Na]⁺.

Ejemplo 2

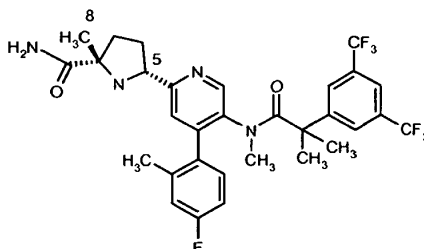
Hidrocloreto de (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida



(5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida (Ejemplo 1, 16 mg, 0,026 mmol) se disolvió en éter dietílico (2 ml) y se añadió HCl 1 N en éter dietílico (30 µl). La suspensión se trituró para dar el compuesto del título (16 mg, 0,024 mmol, 92% de rendimiento) como un sólido blanco. HPLC: Rt 5,46 min. MS: m/z 625 [M+H]⁺ y 647 [M+Na]⁺ (base libre).

Ejemplo 3

(5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-L-prolinamida

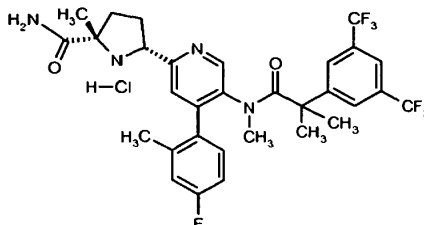


(5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-L-prolinato de metilo (Intermedio 10, 42 mg, 0,066 mmol) se disolvió solución de amoniaco 7N en MeOH (3 ml, 21,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 60 °C. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema Companion; Eluyente: de Diclorometano/MeOH 99:1 a Diclorometano/MeOH 95:5; cartucho de 12 g) dando el compuesto del título (28 mg, 0,045 mmol, 68,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,31 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 7,89 - 7,99 (m, 1 H) 7,60 - 7,87 (m, 2 H) 7,44 (s, 1 H) 6,90 - 7,24 (m, 4 H) 4,39 - 4,60 (m, 1 H) 3,21 - 3,32 (m, 1 H) 2,53 (s, 3 H) 2,21

(s, 3 H) 1,45 (s, 6 H) 1,38 (s, 3 H) 1,16 - 2,37 (m, 4 H). La estereoquímica relativa syn se confirmó por correlaciones dipolares entre CH3(8) y CH(5). HPLC: Rt 5,48 min. MS: m/z 625 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

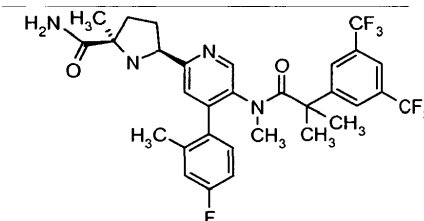
Hidrocloreto de (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-L-prolinamida



(5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-L-prolinamida (Ejemplo 3, 28 mg, 0,045 mmol) se disolvió en éter dietílico (2 ml) y se añadió HCl 1 N en éter dietílico (50 µl). La suspensión se trituró para dar el compuesto del título (28 mg, 0,042 mmol, 93% de rendimiento) como un sólido blanco. HPLC: Rt 5,45 min. MS: m/z 625 [M+H]⁺ (base libre).

Ejemplo 5

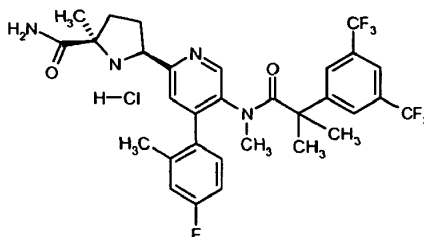
(5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida



(5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinato de metilo (Intermedio 20, 30 mg, 0,047 mmol) se disolvió solución de amoníaco 7N en MeOH (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 50 °C. El disolvente se evaporó dando el compuesto del título (27 mg, 0,043 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,31 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 7,89 - 7,99 (m, 1 H) 7,60 - 7,87 (m, 2 H) 7,44 (s, 1 H) 6,90 - 7,24 (m, 4 H) 4,39 - 4,60 (m, 1 H) 3,21 - 3,32 (m, 1 H) 2,53 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 1,45 (s, 6 H) 1,38 (s, 3 H) 1,16 - 2,37 (m, 4 H) El espectro de la muestra consiste en una mezcla de conformeros (líneas anchas en el espectro a t.a.). La estereoquímica relativa syn se confirmó por correlación dipolar entre: -CH3(8) a 1,31 ppm y CH(5) a 4,48 ppm. UPLC: Rt 0,75 min (pico ancho), m/z 625 [M+H]⁺. HPLC: Rt 5,06 min.

Ejemplo 6

Hidrocloreto de (5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida

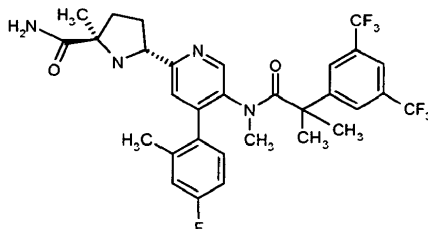


(5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida (Ejemplo 5, 27 mg, 0,043 mmol) se disolvió en éter dietílico (2 ml) y se añadió HCl 1 N en éter dietílico. La suspensión se trituró para dar el compuesto del título (26 mg, 0,039 mmol, 91% de rendimiento) como un sólido

blanco. UPLC: Rt 0,77 min (pico ancho), m/z 625 [M+H]⁺ (base libre). HPLC: Rt 5,18 min.

Ejemplo 7

(5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida anhidra, forma cristalina 1



Se añadió TFA (0,2L) a una solución agitada de (2R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxamida (intermedio 24, 0,82 Kg) en DCM (6,55L) a temperatura ambiente. Después se enfrió la solución resultante hasta 0°C. Se añadió triacetoxi borohidruro de sodio (0,423 Kg) en porciones y la reacción se agitó durante 2-4 h. Se añadió MeOH (0,4L) a la reacción y después se añadió agua (1,64L) cuidadosamente, seguida de NaOH 3M (4,0L) para elevar el pH hasta 12. Se separaron las capas y se conservó la capa de DCM. La capa acuosa se lavó con DCM (0,8 L) y se separaron las capas. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución saturada de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y concentró en un evaporador rotatorio para dar (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida (Ejemplo 1) y 5S)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida (Ejemplo 5) en una mezcla aproximadamente 4:1, como una espuma blanca (859,5 g). A dicha mezcla (0,8 Kg), se añadió TBME (6L) y la solución resultante se filtró. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión resultante se filtró y la torta se lavó con TBME(0,8 L). El sólido húmedo se secó a vacío para dar el compuesto del título, con pureza de aproximadamente 97% como un sólido cristalino blanco (446,4 g.).

Este compuesto (598,8 g) se suspendió después en acetato de etilo (1,2L) a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo. La solución caliente resultante se filtró/clarificó para separar cualquier materia en partículas. Se añadió lentamente metilciclohexano (6,0L) a reflujo al filtrado dando lugar a una suspensión blanca al finalizar la adición. La suspensión caliente se enfrió a 20°C a lo largo de 4 h y después se dejó a 20°C con agitación durante una noche. La suspensión se filtró y se lavó con metilciclohexano (1,2 L) y después se secó a vacío a 40°C durante 26 h para dar el compuesto del título, con pureza de aproximadamente 99%, como un sólido cristalino blanco (527 g.).

¹H NMR (500MHz, 353K, DMSO-d₆) δ ppm: 1,40 (3H, s), 1,42 (6H, s), 1,65-1,70 (1H, m), 1,78-1,85 (1H, m), 2,11-2,24 (5H, m) 3,08 (1H, s ancho), 4,31-4,34 (1H, t), 7,03-7,07 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,37 (1H, s) 7,76 (2H, s), 7,96 (1H, s), 8,32(1H, s).

Comienzo de la fusión a 198,7°C por DSC.

El termograma DSC se obtuvo usando un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments Q2000. Se pesó la muestra en una cubeta de aluminio, se colocó una tapa en la parte superior de la cubeta y se dobló ligeramente sin sellar la cubeta. El experimento se llevó a cabo usando una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

Considerando los ángulos 2 theta (°) y las distancias interplanares d (Å), el compuesto del Ejemplo 7 muestra las siguientes características de modelo de XRPD: (Tabla 1)

Tabla 1

n°	Ángulos 2-Theta (°)	Distancia interplanar d [Å]
1	6,0	14,8
2	6,5	13,6
3	8,2	10,8

n°	Ángulos 2-Theta (°)	Distancia interplanar d [Å]
4	10,0	8,9
5	10,9	8,1
6	11,9	7,4
7	13,0	6,8
8	13,9	6,4
9	16,3	5,4
10	17,0	5,2
11	17,9	5,0
12	19,1	4,7
13	19,5	4,6
14	20,0	4,4
15	20,2	4,4
16	21,0	4,2
17	21,9	4,1
18	22,1	4,0
19	24,6	3,6
20	24,9	3,6
21	27,9	3,2
22	28,2	3,2
23	29,9	3,0
24	30,4	2,9
25	33,1	2,7

El modelo de XRPD del compuesto del Ejemplo 7 se indica en la Figura 1. El modelo de XRPD se expresa en términos de ángulos 2 theta y se obtiene con un difractómetro usando radiación X de cobre K α , de acuerdo con los procedimientos descritos más arriba (véase la parte Experimental).

5 Ejemplo 8

[Tartrato de (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida]

Se añadió acetona (7ml) a ácido tartárico (126,15mg, 1eq) para disolver el ácido. Después, la solución del ácido se

añadió a 500 mg de (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida (Ejemplo 1). La suspensión resultante se puso en un ciclo de temperatura (0-40°C) mientras se agitaba a 500rpm. Después de 1 hora, se había formado un material espeso, con la consistencia de un gel. Después, se añadió más acetona (13ml) para mejorar la movilidad del material. La reacción se sometió al ciclo de temperatura durante 3 días más con agitación. El sólido se aisló después y se dejó secar a 45°C durante una noche para obtener el compuesto del título en una forma cristalina (463 mg). Comienzo de la fusión a 211°C por DSC.

Ejemplo 9

[Benzoato de (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida]

Se añadió tolueno (3,5ml) a ácido benzoico (102,65mg, 1eq) para disolver el ácido. Después, la solución del ácido se añadió a 500 mg de (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida (Ejemplo 1). Después de calentar a 40° y enfriar después a 20°, la reacción se sembró con cristales de benzoato del Ejemplo 1 que se obtuvieron a través de un experimento de evaporación a pequeña escala (50mg) a partir de tolueno. La reacción se sometió después al ciclo de temperatura durante 3 días. El sólido que se formó se aisló después y se dejó secar a 45°C durante una noche para obtener el compuesto del título en una forma cristalina (374 mg). Comienzo de la fusión a 131°C por DSC.

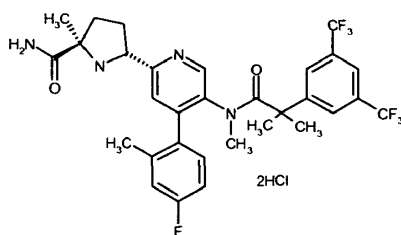
Ejemplo 10

[Citrato de (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida]

25 mg de (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida (Ejemplo 1) se dispensaron en un vial de HPLC seguidos de 7,6mg (1eq) de ácido cítrico. Después se dispensaron 250 µL de tolueno sobre el sólido y la reacción se sometió al ciclo de temperatura (0-40°C) mientras se agitaba a 500rpm. Después de 2,5 días, el sólido se aisló por filtración en condiciones ambientales. Inicio de fusión aprox. 90°C por DSC seguida de descomposición.

Ejemplo 11

Bis-hidrocloruro de (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida



A una solución de (5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida (Ejemplo 1, 107,45g, 172mmol) en éter dietílico seco (1000 mL) enfriado a 0°C se añadió ácido clorhídrico (1M en Et₂O) (353 mL, 353 mmol) gota a gota a lo largo de 30min. Se agitó la suspensión a 0°C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 1 h.

La materia volátil se evaporó a vacío. El compuesto del título (118,7g, 99% de rendimiento) se recuperó como un sólido blanco.

HPLC: Rt=5,168mins.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,43 (s ancho, 1 H), 9,10 (s ancho, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,99 - 8,15 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 7,64 - 7,89 (m, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 6,96 - 7,29 (m, 3 H), 4,87 - 5,09 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,35 (s ancho, 3 H), 2,01 - 2,43 (m, 4 H), 1,72 (s, 3 H), 1,42 (s ancho, 6 H).

Datos biológicos

Los compuestos de la invención se pueden ensayar en busca de su actividad biológica in vitro de acuerdo con los

siguientes análisis:

Medición de la afinidad de unión a NK

La afinidad de unión a NK1 de los compuestos de la invención se determinó usando el siguiente ensayo de unión con filtración usando [3H]-GR205171 como radioligando para un receptor NK1 expresado de forma estable en células CHO (del inglés, Chinese Hamster Ovary) (véase C. Griffante et al, Br. J. Pharmacol. 2006, 148, 39-45; H. M. Sarau et al, J. Pharmacol. Experimental Therapeutics 2000, 295(1), 373-381 y D.T. Beattie et al., Br. J. Pharmacol. 1995, 116, 3149-3157).

Las células CHO que expresan de forma estable el receptor NK1 de neuroquinina clonado humano se cultivaron en medio Eagle modificado por Dulbecco/F12 Ham (DMEM/F12Ham) enriquecido con suero fetal bovino al 10% y L-glutamina 2 mM. Las células se mantuvieron a 37°C en un medio humidificado que contenía 5% de CO₂ en aire. Las células se recogieron en confluencia con PBS/EDTA (5 mM) y después se sedimentaron por centrifugación (1000 g, 8 min, 4°C). Para preparar membranas, los sedimentos celulares se homogeneizaron en 10 volúmenes de tampón de preparación de membranas y se centrifugaron (48.000 g, 20 min, 4°C). Después, las membranas se resuspendieron como alícuotas de 500 µL y se guardaron a -80 °C hasta su uso.

El ensayo de unión se llevó a cabo en placas de polipropileno de 96 pocillos hondos (Whatman) en un volumen de 400 µl que consistían en 100µl de tampón de incubación (que contenía concentraciones 50 mM de HEPES, pH 7,4, 3mM de MnCl₂, y 0,02% de BSA), 4 µl de DMSO (unión total) o concentraciones crecientes de los compuestos en la invención disueltos en DMSO (1pM-1µM de concentración final), 100µl del radioligando [3H]-GR205171 (0,2 nM de concentración final) en tampón de incubación y 200µl de suspensión de membranas de células NK1-CHO humanas (4 µg/ml de concentración final) en tampón de incubación. La unión no específica se definió por la adición de una concentración 1µM de GR205171 no marcado. La incubación se realizó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por filtración rápida a través de placas filtrantes GF/C previamente remojadas en polietilenimina (PEI) al 0,5%, seguida de 3 lavados con 1 ml de NaCl al 0,9% enfriado con hielo usando un colector de células (Perkin-Elmer). Las placas filtrantes se secaron y la radiactividad retenida se contó en un contador Top-Count (Perkin-Elmer).

La unión específica se determinó restando la unión total de la unión no específica, que se evaluó como la unión en presencia de una concentración 1µM de GR205171. Se determinó la inhibición porcentual de unión específica para cada concentración de los compuestos de la invención y, a partir de curvas de concentración-respuesta, se obtuvo la CI₅₀, definida como la concentración necesaria para inhibir 50% de la unión específica.

El valor de la afinidad se expresó como el logaritmo cambiado de signo de la constante de inhibición (pKi) y se calculó a partir de la CI₅₀ por la ecuación de Cheng-Prusoff usando la constante de disociación (KD) del radioligando y su concentración en el ensayo.

Se ensayó el compuesto del Ejemplo 11 en cinco experimentos independientes y el valor promedio de la afinidad fue pKi = 9,88 ± 0,07.

Medición de la potencia funcional de NK:

Los compuestos de la invención se caracterizaron adicionalmente en un ensayo funcional para determinar su efecto para inhibir la liberación de calcio intracelular inducida por interacción de receptores NK con sus respectivos ligandos usando tecnología FLIPR. En los estudios, se usaron células U2OS humanas transducidas temporalmente con virus BacMam que expresa los receptores NK1, NK2 y NK3 humanos (véase J. P. Condreay et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96(1): 127-132). Brevemente, se recogieron células U2OS de matraces de cultivo de tejidos, y se resuspendieron hasta una densidad celular de 200-300K/ml y mezclaron con virus BacMan recombinante portador del gen NKR en una razón virus/célula de 1% (v/v). Después se sembraron 10K-15K de células/pocillo en una placa de 384 pocillos Greiner Bio-one en medio de cultivo (DMEM con FBS al 10%), y se incubaron durante una noche en CO₂ al 5% a 37°C. Después de aspirar el medio, las células se cargaron 18-24 h más tarde con tinte Fluo-4 Calcio 3 indicador de calcio citoplásmico (Molecular Devices Co.) en un volumen de tampón de 30uL/pocillo (sales equilibradas de Hank con Hepes 20 mM) y se incubaron en CO₂ a 37°C durante 60 minutos. Después se añadieron a las células 10uL/pocillo de tampón de ensayo (sales equilibradas de Hank con Hepes 20 mM) que contenía diferentes concentraciones de compuestos durante 30 minutos de incubación a 37°C. Finalmente, se añadieron a las células 10 µl/pocillo de ligandos para NKR en tampón de ensayo que contenía BSA al 0,1% y la señal de fluorescencia se leyó en un sistema FLIPR. Se usaron Sustancia P, y péptidos NKA y NKB como ligandos para los receptores NK1, NK2 y NK3, respectivamente. Los valores de CI₅₀ de cada compuesto se determinaron por una curva de inhibición de dilución 3X de 11 puntos. La potencia de cada antagonista (fpKi) se calculó a partir de pIC₅₀ por la ecuación de Cheng-Prusoff usando la CE₅₀ de ligando determinada en un experimento aparte. Los compuestos del Ejemplo 11, y de los Ejemplos 2, 4 y 6 se ensayaron en el ensayo de potencia funcional NK. Los valores de pKi correspondientes obtenidos como promedio de al menos dos determinaciones se dan en la Tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Ejemplo nº	NK1	NK2	NK3
Ej. 11	10,1	<6,0	7,50
Ej. 2	>9.77	5,70	7,10
Ej. 4	>9.77	5,70	7,20
Ej. 6	>9.77	5,70	6,80

La capacidad de los compuestos de la invención para penetrar en el sistema nervioso central y unirse al receptor NK1 se puede determinar usando el modelo de golpes con las patas descrito por Rupniak & Williams, Eur. Jour. of Pharmacol., 1994.

La administración intracerebroventricular (icv) del agonista GR73632 del receptor NK1 (R.M. Hagan et al., Neuropeptides 1991, 19 (2), 127-135) provoca una respuesta de golpeo con las patas (GFT, por sus siglas en inglés) trasera característica en gerbos, que puede ser inhibida por antagonistas potentes del receptor NK1. El paradigma del golpeo con las patas de los gerbos se llevó a cabo como sigue: se administró una dosis de compuesto de la invención a los gerbos y, después de un tiempo de pre-tratamiento adecuado, se anestesiaron con una mezcla de isoflurano/oxígeno. Se dejó al descubierto expuso el cráneo y se inyectaron 5ul de GR73632 (conc. 3pmol) por inserción de una aguja 25G con manguito hasta una profundidad de 4 mm por debajo de la bregma, directamente en el ventrículo lateral (dosificación intracerebroventricular). Inmediatamente después de la inyección, los gerbos se pusieron individualmente en cajas transparentes de observación hasta su recuperación.

Cuando el gerbo recobró su reflejo de enderezamiento, se registró la duración del golpeo repetitivo con las patas traseras a lo largo de un periodo de 5 minutos. La dosis del compuesto de ensayo necesaria para inhibir en un 50% el golpeo inducido por el agonista NK1 expresado en mg/kg se denomina valor DI50.

El comportamiento de golpeo con las patas inducido por GR73632 se atenuó significativamente con el compuesto del Ejemplo 11 a 0,3, 1,0 y 3,0 mg/kg p.o. ($P<0,01$) con una DI50 calculada de aproximadamente 0,2 mg/kg (DI50 aproximadamente 5ng/ml de plasma).

También se ha descubierto que los compuestos de la invención presentan actividad ansiolítica en ensayos preclínicos validados. Por ejemplo, el ensayo de amenaza humana a monos tití (Costall et al., 1988).

El estudio utilizó monos tití, machos y hembras, criados en laboratorios propios, de más de dos años de edad y con un peso de 300-500g. Los animales se enjaularon en parejas, en una habitación residencial mantenida a $25 \pm 1^\circ\text{C}$, con 60% de humedad relativa y un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (encendiendo las luces a las 06:00 con periodos simulados de amanecer y anoecer de 30 minutos). El ensayo se llevó a cabo con los animales situados en la jaula vivienda.

Una hora antes del ensayo, los animales se trataron oralmente con vehículo (0,5% HPMC) o compuesto de ensayo (1 ml/kg). Después de un periodo de eliminación de al menos tres días, los tratamientos se reasignaron y el estudio se completó cuando todos los animales habían recibido todos los tratamientos. En este estudio se analizaron el número de posturas conductuales en respuesta a la amenaza humana y el número de saltos. Las posturas registradas en el ensayo fueron las descritas por Costall et al (1988). y el número de saltos de saltos desde la parte trasera de la jaula hasta la parte frontal proporcionó un índice de actividad locomotora para evaluar el potencial de sedación o estimulación locomotriz.

Se administró Ejemplo 11 a 0,1, 0,3 o 1mg/kg de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente y el compuesto causó una disminución dependiente de la dosis en el número de posturas realizadas por los animales que alcanzó un significado estadístico a 0,3 y 1mg/kg ($*P<0,01$). Los resultados se muestran en la Tabla 3. Este efecto no estuvo acompañado de disminución en el número de saltos realizados por los animales, por lo que se interpreta como un efecto ansiolítico del compuesto.

Tabla 3

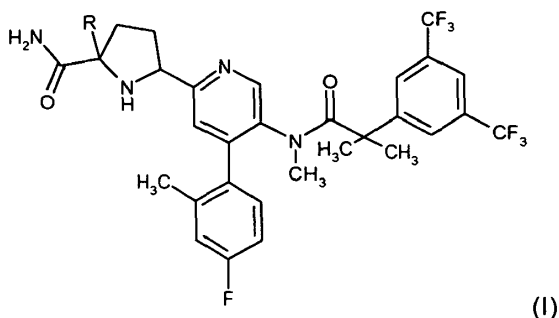
Tratamiento	Dosismg/kg	Número de posturas	Número de saltos
Vehículo		11,0 $\pm$ 0,6	16,3 $\pm$ 1,7

Tratamiento	Dosismg/kg	Número de posturas	Número de saltos
Ej. 11	0,1	9,4±1,0	20,1±2,1
Ej. 11	0,3	*6,3±0,9	13,4±2,5
Ej. 11	1	*4,0±0,4	13,0±2,1

5 La tabla 3 muestra los resultados del Ejemplo 11 en el ensayo de amenaza humana a monos tití. Los resultados se expresan como valor medio $\pm$ SEM (n=7). de número de posturas y como valor medio $\pm$ SEM (n=4) de número de saltos. Los datos fueron sometidos a un análisis unimodal de varianza (ANOVA) seguido de un ensayo de Dunnett, comparando la dosis de cada compuesto con tratamiento con vehículo, usando el programa Statistica (versión 8,0). Las diferencias estadísticamente significativas con respecto al vehículo se indican como *P<0,01.

REIVINDICACIONES

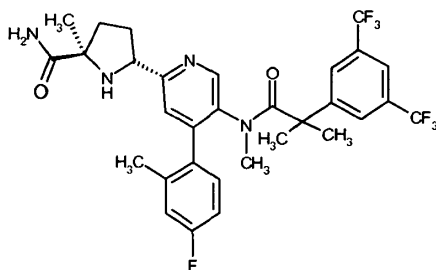
1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde R es alquilo C1-4 .

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es metilo.

3. Un compuesto de fórmula (I) que es



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto que es:

(5R)-5-[5-[[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanoil](metil)amino]-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-piridinil]-2-metil-D-prolinamida.

5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en terapia.

7. Un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en el tratamiento de afecciones para las que es beneficioso el antagonismo del receptor NK1.

8. Un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en el tratamiento de depresión, ansiedad, trastornos del sueño o emesis.

9. Uso de un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones para las que es beneficioso el antagonismo del receptor NK1.

10. Uso de un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de depresión, ansiedad, trastornos del sueño o emesis.

11. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento o la profilaxis de afecciones para las que es beneficioso el antagonismo del receptor NK1, en mamíferos, incluidos los seres humanos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento o la profilaxis of depresión, ansiedad, trastornos del sueño o emesis, en mamíferos, incluidos los seres humanos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

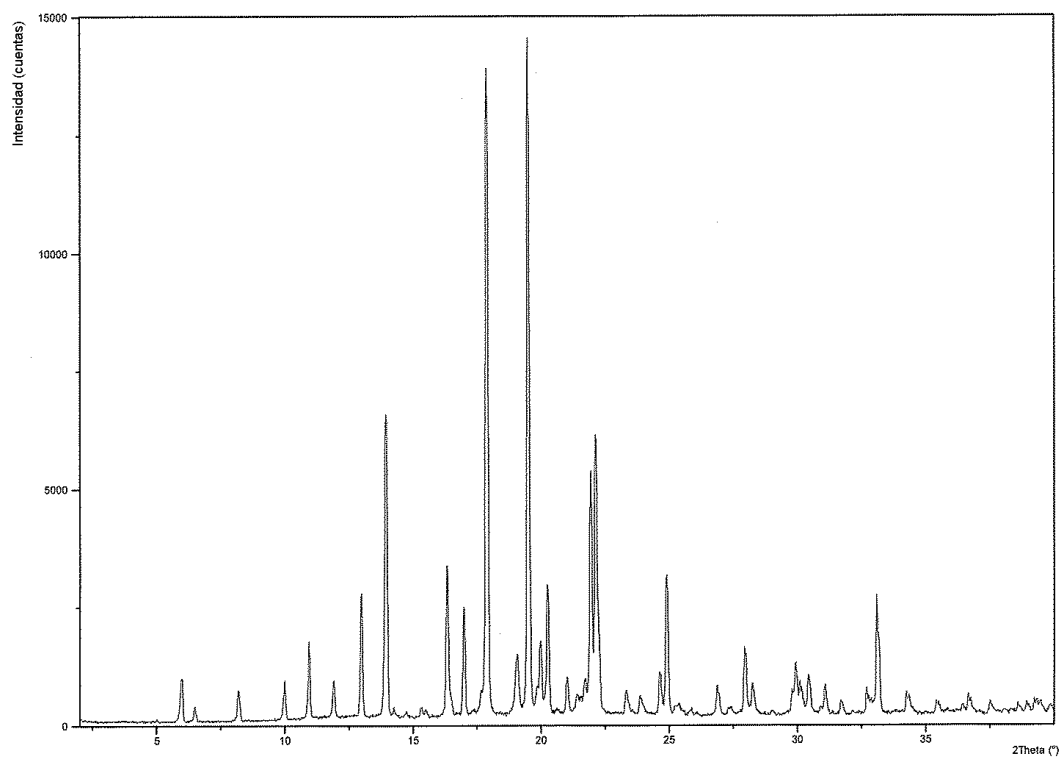


Figura 1 – modelo de XRPD del compuesto del Ejemplo 7