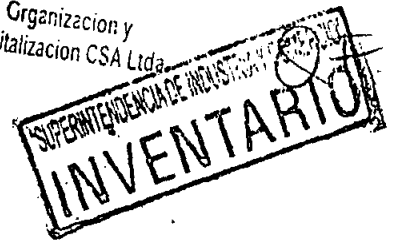




CSA221026

Organización y
Digitalización CSA Ltda.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-129824

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS QUE TIENEN ACTIVIDAD EN EL
TRANSPORTADOR

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 ONN Inglaterra

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 05 Diciembre de 2008



No. 08-129824-00000-0000

Fecha: 2008-12-05 16:23:27
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 128

PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000210

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN

Nacionalidad o Domicilio: Británica

Lugar de Constitución: Inglaterra

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/056106

Fecha

Junio 20, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/147831

Fecha

Diciembre 27, 2007

6

Título (54) COMPUESTOS QUE TIENEN ACTIVIDAD EN EL TRANSPORTADOR
GLYT1

Clasificación Internacional (51) C07D 207/06, A61K 31/401, A61P 25/18

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Junio 22, 2006

(31) Número de Solicitud

0612420.0

9

Comprobante de pago No. 08-93,293

Fecha Diciembre 1 de 2008

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-018321

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración 4.17

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

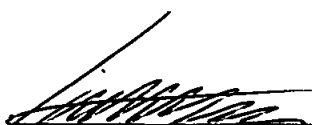
Otros. Búsqueda Internacional, Secuencias.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2007/056106

1. **Claire Louise ANDERTON,**
Gunnels Wood Road,
Stevenage Hertfordshire SG1 2NY
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanico
2. **David CLAPHAM,**
New Frontiers Science Park
South, Third Avenue, Harlow
Essex CN19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanico
3. **Trevor Raymond KEEL,**
Gunnels Wood Road,
Stevenage Hertfordshire SG1 2NY
Gran Bretaña
Nacionalidad: Brit Gunnels Wood Road,
Stevenage Hertfordshire SG1 2NY
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británico
4. **Leanda Jane KINDON,**
Gunnels Wood Road,
Stevenage Hertfordshire SG1 2NY
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanico

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-129824-00000-0000

Fecha: 2008-12-05 16:23:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 126

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 93,293
 FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14443601	01/12/2008	4,457,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

GLAXO GROUP LIMITED

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

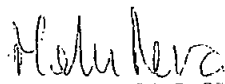
CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 de

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

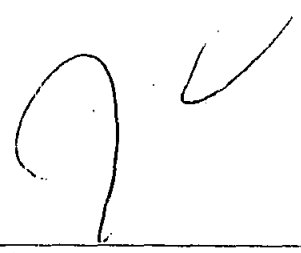
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy vece de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le **14 August 2003**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G229474

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **J. Garbrah**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Glaxo Group Limited
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad, País: Brentford, Middlesex, England

Sheet No ' 9

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii)). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. PCT /EP2007/056106

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

- (i) transfer of entitlement from inventors **Clare Louise ANDERTON, David CLAPHAM, Trevor Raymond KEEL and Leanda Jane KINDON** to GlaxoSmithKline Services Unlimited by way of employment contract
- (ii) an assignment from GlaxoSmithKline Services Unlimited to Glaxo Group Limited dated 1 October 2007

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

Form PCT/RO/101 (declaration sheet (ii)) (March 2001; reprint January 2003)

See Notes to the request form

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 December 2007 (27.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/147831 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 207/06 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/056106

(22) International Filing Date: 20 June 2007 (20.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0612420.0 22 June 2006 (22.06.2006) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ANDERTON, Claire, Louise** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **CLAPHAM, David** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CN19 5AW (GB). **KEEL, Trevor, Raymond,** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **KINDON, Leanda, Jane** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB).

(74) Agents: **KONDO, Rie** et al.; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **PYRROLIDINE DERIVATIVES HAVING ACTIVITY AT THE GLYT1 TRANSPORTER**

(57) Abstract: The succinate and napadisylate salts and solvates of 2-(Methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2- (1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide, 6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate, and uses thereof in the treatment of disorders relating to GlyT1 transporter, such as schizophrenia, are disclosed.

WO 2007/147831 A1

PYRROLIDINE DERIVATIVES HAVING ACTIVITY AT THE GLYT1 TRANSPORTER

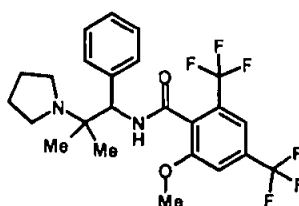
The present invention relates to novel salts of 2-(methoxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide and solvates thereof, pharmaceutical
5 formulations, processes for their preparation, and their use in medicine.

Molecular cloning has revealed the existence in mammalian brains of two classes of glycine transporters, termed GlyT1 and GlyT2. GlyT1 is found predominantly in the forebrain and its distribution corresponds to that of glutamatergic pathways and NMDA receptors (Smith,
10 *et al.*, *Neuron*, 8, 1992: 927-935). Molecular cloning has further revealed the existence of three variants of GlyT1, termed GlyT-1a, GlyT-1b and GlyT-1c (Kim *et al.*, *Molecular Pharmacology*, 45, 1994: 608-617), each of which displays a unique distribution in the brain and peripheral tissues. The variants arise by differential splicing and exon usage, and differ in their N-terminal regions. GlyT2, in contrast, is found predominantly in the brain stem and
15 spinal cord, and its distribution corresponds closely to that of strychnine-sensitive glycine receptors (Liu *et al.*, *J. Biological Chemistry*, 268, 1993: 22802-22808; Jursky and Nelson, *J. Neurochemistry*, 64, 1995 : 1026-1033). Another distinguishing feature of glycine transport mediated by GlyT2 is that it is not inhibited by sarcosine as is the case for glycine transport mediated by GlyT1. These data are consistent with the view that, by regulating the synaptic
20 levels of glycine, GlyT1 and GlyT2 selectively influence the activity of NMDA receptors and strychnine-sensitive glycine receptors, respectively.

NMDA receptors are critically involved in memory and learning (Rison and Staunton, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 19 533-552 (1995); Danysz *et al.*, *Behavioral Pharmacol.*, 6 455-
25 474 (1995)); and, furthermore, decreased function of NMDA-mediated neurotransmission appears to underlie, or contribute to, the symptoms of schizophrenia (Olney and Farber, *Archives General Psychiatry*, 52, 998-1007 (1996). Thus, agents that inhibit GlyT1 and thereby increase glycine activation of NMDA receptors can be used as novel antipsychotics and anti-dementia agents, and to treat other diseases in which cognitive processes are
30 impaired, such as attention deficit disorders and organic brain syndromes. Conversely, over-activation of NMDA receptors has been implicated in a number of disease states, in particular the neuronal death associated with stroke and possibly neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, AIDS dementia, Huntington's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis or other conditions in which neuronal cell death occurs, such as stroke or head trauma. Coyle & Puttfarcken, *Science*,
35 262, 689-695 (1993); Lipton and Rosenberg, *New Engl. J. of Medicine*, 330, 613-622 (1993); Choi, *Neuron*, 1, 623-634 (1988). Thus, pharmacological agents that increase the activity of GlyT1 will result in decreased glycine-activation of NMDA receptors, which activity can be used to treat these and related disease states. Similarly, drugs that directly block
40 the glycine site of the NMDA receptors can be used to treat these and related disease states.

2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide and its hydrochloride salt are disclosed in WO2006067423 as being glycine transport inhibitors and useful in the manufacture of medicaments for treating neurological and neuropsychiatric disorders, in particular psychoses, dementia or attention deficit disorder.

The structure of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide is indicated below:



10

The compound of can be prepared, for example, by reacting 2,4-ditrifluoromethyl-6-methoxy-benzoic acid and [2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine in an appropriate solvent such as DMF. As 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide is a chiral molecule, the (+) form and the (-) may be prepared by stereospecific synthesis and/or by resolution of the final product or any intermediate.

For use in medicine there exists a need for the compound to be prepared in a form suitable for ease of isolation in large scale manufacture and ease of formulating into an acceptable product for administration to patients. It is difficult to predict the physical characteristics of any particular salt of a compound and small differences in physical properties may equate to large savings in the manufacture and formulation of a pharmaceutical product containing the compound.

The present invention provides 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate and 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate, which may be used as alternatives to the free base and the hydrochloride salt of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide for therapeutic administration or as an intermediate in the preparation of other salts.

The crystallinity, thermal properties, stability and hygroscopicity of both 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate and 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate are at acceptable levels for commercial use.

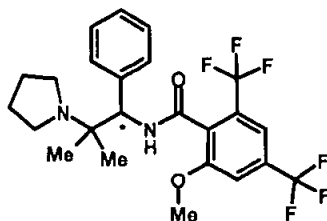
Therefore, the present invention provides 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof.

The present invention also provides 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof.

- 5 It should be noted that "napadisylate" is interchangeable with "napadisilate" and "naphthalenedisulfonate". Similarly the term "napadisyllic acid" is interchangeable with "naphthalenedisulfonic acid".

- 10 As used herein, the term "solvate" refers to a complex of variable stoichiometry formed by a solute (in this invention, 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or napadisylate) and a solvent. Such solvents for the purpose of the invention may not interfere with the biological activity of the solute. Examples of suitable solvents include, but are not limited to, water, methanol, ethanol and acetic acid. In one embodiment, the solvent used is a pharmaceutically acceptable solvent.
- 15 Examples of suitable pharmaceutically acceptable solvents include water, ethanol and acetic acid. In one embodiment, the solvent used is water.

- 20 2-(Methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide exists in two stereoisomeric forms, owing to the presence of an asymmetric carbon, indicated below with a star:



- 25 The enantiomers may be separated by chiral high-performance liquid chromatography or other appropriate means, or may be obtained by stereospecific synthesis, using any suitable method known in the art. See, for example, Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

- 30 In one embodiment, an optically pure enantiomer is provided. The term "optically pure enantiomer" means that the compound contains greater than about 90% of the desired isomer by weight. In one embodiment, the compound contains greater than about 95% of the desired isomer by weight. In one embodiment, the compound contains greater than about 99% of the desired isomer by weight, said weight percent based upon the total weight of the isomer(s) of the compound.

- 35 The present invention includes the succinate and the napadisylate of both possible enantiomers of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide, ie:

(R)-(-)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide and
(S)-(+)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide;

- 5 as well as any mixtures thereof, such as the racemic mixture: (±)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide.

The present invention encompasses the succinate and the napadisylate salts of racemic compounds and that of the individual enantiomers as well.

10

In one embodiment, stereochemical isomers enriched in configuration (R)-(-)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or R-(-)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate correspond to at least 90% enantiomeric excess. In another embodiment, the isomers correspond to at least 95% enantiomeric excess. In another embodiment, the isomers correspond to at least 99% enantiomeric excess.

15

In one embodiment, stereochemical isomers enriched in configuration S-(+)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or S-(+)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate correspond to at least 90% enantiomeric excess. In another embodiment, the isomers correspond to at least 95% enantiomeric excess. In another embodiment, the isomers correspond to at least 99% enantiomeric excess.

20

25

Furthermore, naphthalenedisulfonic acid exists in several isomeric forms, such as 1,5-naphthalenedisulfonic acid and 1,3-naphthalenedisulfonic. The present invention encompasses all salts made from all forms of naphthalenedisulfonic acid, including 1,5-naphthalenedisulfonic acid and 1,3-naphthalenedisulfonic acid.

30

In one embodiment, the present invention provides 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide-1,5-napadisylate.

35

In another embodiment, the present invention provides 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide-1,3-napadisylate.

40

The 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or the napadisylate may be prepared by contacting appropriate stoichiometric amounts of the free base with succinic acid or napadisyllic acid. In one embodiment, the base is in solution. In another embodiment, both are in solution. The present invention includes within its scope all possible stoichiometric and non-stoichiometric forms of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-

bis(trifluoromethyl)benzamide succinate and napadisylate. Thus the present invention includes:

- salts of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide with succinic acid in molar ratio of 1:1 (which would give a monosuccinate salt);
- salts of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide with succinic acid in molar ratio of 2:1 (which would give a hemisuccinate salt);
- salts of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide with napadisyllic acid in molar ratio of 1:1 (which would give a mononapadisylate salt); and
- salts of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide with napadisyllic acid in molar ratio of 2:1 (which would give a heminapadisylate salt).

In one embodiment, there is provided 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof in which the ratio of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide to succinic acid (by mole) is 1:1.

In one embodiment, there is provided 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide-1,5-napadisylate or a solvate thereof in which the ratio of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide to napadisyllic acid (by mole) is 2:1 (ie 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide-1,5-heminapadisylate or a solvate thereof).

Thus, the terms "2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate" and "2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate" as used herein include:

- (±)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide hemisuccinate;
- (±)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide monosuccinate;
- S-(+)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide hemisuccinate;
- S-(+)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide monosuccinate;
- R-(-)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide hemisuccinate;
- R-(-)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide monosuccinate;

- ($\pm$)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide-1,3-heminapadisylate;
- ($\pm$)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide-1,3-mononapadisylate;
- 5 • ($\pm$)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide-1,5-heminapadisylate;
- ($\pm$)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide-1,5-mononapadisylate;
- 10 • S-(+)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide-1,3-heminapadisylate;
- S-(+)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide-1,3-mononapadisylate;
- S-(+)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide-1,5-heminapadisylate;
- 15 • S-(+)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide-1,5-mononapadisylate;
- R-(-)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide-1,3-heminapadisylate;
- R-(-)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide-1,3-mononapadisylate;
- 20 • R-(-)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide-1,5-heminapadisylate;
- R-(-)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide-1,5-mononapadisylate; and
- 25 • a mixture of one or more of the above.

In one embodiment of the present invention, the succinate and the napadisylate is substantially free of alternative salt, free base or impurity. By "substantially free" is meant containing less than 10%, such as less than 5%, or less than 2%, of impurity. The impurity may be other compounds or other salts or solvates of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide.

Depending on the solvent from which the succinate or the napadisylate is recovered, the succinate or the napadisylate may be obtained as a solvate. Such a solvate also forms one aspect of the present invention. In one embodiment, the solvate is a pharmaceutically acceptable solvate. A suitable solvate is a hydrate. In one embodiment, 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate which is a 1:1 hydrate, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate which is a 1:1 hydrate, is provided.

The present invention encompasses 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or the napadisylate or a solvate thereof isolated in pure form or when admixed with other materials.

Therefore, in one aspect there is provided 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide
5 napadisylate or a solvate thereof, in isolated form.

In another aspect there is provided 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide
10 napadisylate or a solvate thereof, in pure form. In one embodiment, 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate is greater than 90% pure, such as greater than 95% pure, or greater than 98% pure.

15 The compounds of the present invention may have the ability to crystallise in more than one form. This is a characteristic known as polymorphism, and it is understood that such polymorphic forms ("polymorphs") are within the scope of the present invention. Polymorphism generally can occur as a response to changes in temperature or pressure or
20 both and can also result from variations in the crystallisation process. Polymorphs can be distinguished by various physical characteristics known in the art such as x-ray diffraction patterns, solubility, and melting point.

In a further aspect there is provided 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide
25 napadisylate or a solvate thereof, in crystalline form. In one embodiment, there is provided 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide
30 napadisylate or a solvate thereof, in substantially crystalline form.

As used herein, the term "substantially crystalline form" means that it is substantially free of amorphous form 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate. By "substantially free" is meant containing less
35 than 50% of the amorphous form, preferably less than 20% of the amorphous form, more preferably less than 10% of the amorphous form, more preferably less than 5% of the amorphous form, even more preferably less than 2% of the amorphous form, most preferably less than 1% of the amorphous form.

40 In a still further aspect there is provided 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-

(methoxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof, in polymorphic form(s).

The present invention also provides 2-(methoxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methoxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof, when admixed with other material, for example another salt and/or solvate of 2-(methoxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide.

Most commonly used solvents are suitable for mobilising the free base, for example alcohols such as ethanol, ketones such as acetone, halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, and ethers such as tetrahydrofuran. The acids may be added as a solid, as an aqueous solution, or as a solution in an organic solvent such as ethanol, or water, methanol, propan-2-ol, or acetone.

For the preparation of the succinate or the napadisylate, the concentration of 2-(methoxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide base is, in one embodiment in the range 3 to 25% weight/volume, such as in the range 5 to 15%. The concentration of succinic acid or napadisyllic acid when used in solution may be in one embodiment in the range 0.5 to 10 molar, such as for example between 5 to 10 molar.

The salts may be isolated in solid form by conventional means from a solution thereof obtained as above. For example, a non-crystalline salt may be prepared by precipitation from solution, spray drying and freeze drying of solutions, evaporating a solution to a glass, or vacuum drying of oils, or solidification of melts obtained from reaction of the free base and the acid.

Crystalline salts may be prepared by directly crystallising from a solvent in which the product has limited solubility, or by triturating or otherwise crystallising a non-crystalline salt. For example, the succinate or the napadisylate may be recrystallised from a variety of organic solvents, such as acetonitrile, butanone, *sec*-butanol, dichloromethane, ethanol, 3-pentanone, propan-2-ol and toluene. An improved yield of the salt is obtained by evaporation of some or all of the solvent or by crystallisation at elevated temperature followed by controlled cooling, for example in stages. Careful control of precipitation temperature and seeding may be used to improve the reproducibility of the production process and the particle size distribution and form of the product. In one embodiment, individual polymorphs are crystallized directly from a solution of the salt, although recrystallizing a solution of one polymorph using seeds of another polymorph may also be carried out.

2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide may be prepared by the processes set forth below. All forms of succinic acid and napadisyllic acid are commercially available.

- 5 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or the napadisylate may be obtained as a solvate, when during isolation from solution it becomes associated with the solvent in which it is dissolved. Any such solvate forms a further aspect of this invention. Solvates may be returned to the unsolvated succinate or the napadisylate salt by heating, for example by
10 heating a hydrate form above 70°C.

The present invention also provides 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate characterised in that it provides an XRPD diffractogram substantially as illustrated in Figure 1.

- 15 The present invention further provides 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate characterised in that it provides an XRPD diffractogram with signals substantially as listed in Table 1.

- 20 The present invention also provides 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate, characterised in that it provides an XRPD diffractogram substantially as illustrated in Figure 2.

- The present invention further provides 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate, characterised in that it provides an XRPD diffractogram with signals substantially as listed in Table 2.

In one particular aspect of the invention, the peaks of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate occur at the following positions, expressed in 2 theta angles (± 0.1 degrees): 10.6, 11.1, 21.3 degrees.

- 30 In one embodiment, there is provided 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate, characterised in that it provides an X-ray powder diffraction pattern comprising 2 theta angles at one or more positions selected from the group consisting of 10.6 ± 0.1 , 11.1 ± 0.1 , 21.3 ± 0.1 degrees. In
35 another embodiment, there is provided 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate, characterised in that it provides an X-ray powder diffraction pattern comprising 2 theta angles at two or more positions selected from the group consisting of 10.6 ± 0.1 , 11.1 ± 0.1 , 21.3 ± 0.1 degrees.

- 40 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide has been found to be an inhibitor of the glycine transporter type GlyT1. Compounds which are inhibitors of GlyT1 are useful in the treatment of disease states which require modulation of GlyT1. 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-

pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide has also been found to have greater affinity for GlyT1 than for GlyT2.

Thus, the compounds are suitable for the treatment of certain neurological and neuropsychiatric disorders. As used herein, the terms "treatment" and "treating" refer to the alleviation and/or cure of established symptoms as well as prophylaxis. As used herein, the term "psychotic disorder" includes the term "psychiatric disorder".

Therefore, the invention provides 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof for use in therapy.

In particular, the invention provides 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof for use in the treatment of a disorder mediated by GlyT1.

As used herein, the term "a disorder mediated by GlyT1" refers to a disorder that may be treated by the administration of a medicament that alters the activity of the GlyT1 transporter. As hereinbefore described, the action of GlyT1 transporters affects the local concentration of glycine around NMDA receptors. As a certain amount of glycine is needed for the efficient functioning of NMDA receptors, any change to that local concentration can affect NMDA-mediated neurotransmission. As hereinbefore described, changes in NMDA-mediated neurotransmission have been implicated in certain neuropsychiatric disorders such as dementia, depression and psychoses, for example schizophrenia, and learning and memory disorders, for example attention deficit disorders and autism. Thus, alterations in the activity of the GlyT1 transporter are expected to influence such disorders.

The disorders mediated by GlyT1 referred to herein include neurological and neuropsychiatric disorders, including psychoses such as schizophrenia, dementia and other forms of impaired cognition such as attention deficit disorders and organic brain syndromes. Other neuropsychiatric disorders include drug-induced (phencyclidine, ketamine and other dissociative anesthetics, amphetamine and other psychostimulants and cocaine) psychosis, psychosis associated with affective disorders, brief reactive psychosis, schizoaffective psychosis, and psychosis NOS, "schizophrenia-spectrum" disorders such as schizoid or schizotypal personality disorders, or illness associated with psychosis (such as major depression, manic depressive (bipolar) disorder, Alzheimer's disease and post-traumatic stress syndrome), and disorders such as autism, depression, benign forgetfulness, childhood learning disorders, closed head injury, emesis, aggression, gastric mobility disorders and vertigo.

Within the context of the present invention, the terms used herein are classified in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, published by the American Psychiatric Association (DSM-IV) and/or the International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10). The various subtypes of the disorders mentioned herein
 5 are contemplated as part of the present invention. Numbers in brackets after the listed diseases below refer to the classification code in DSM-IV.

2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-
 bis(trifluoromethyl)benzamide succinate and 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-
 10 pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate are of use in the treatment of schizophrenia including the subtypes Paranoid Type (295.30), Disorganised Type (295.10), Catatonic Type (295.20), Undifferentiated Type (295.90) and Residual Type (295.60); Schizophreniform Disorder (295.40); Schizoaffective Disorder (295.70) including the subtypes Bipolar Type and Depressive Type; Delusional Disorder (297.1) including the
 15 subtypes Erotomanic Type, Grandiose Type, Jealous Type, Persecutory Type, Somatic Type, Mixed Type and Unspecified Type; Brief Psychotic Disorder (298.8); Shared Psychotic Disorder (297.3); Psychotic Disorder Due to a General Medical Condition including the subtypes With Delusions and With Hallucinations; Substance-Induced Psychotic Disorder including the subtypes With Delusions (293.81) and With Hallucinations
 20 (293.82); and Psychotic Disorder Not Otherwise Specified (298.9).

2-(Methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-
 bis(trifluoromethyl)benzamide succinate and 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-
 25 pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate are also of use in the treatment of mood disorders including Major Depressive Episode, Manic Episode, Mixed Episode and Hypomanic Episode; Depressive Disorders including Major Depressive Disorder, Dysthymic Disorder (300.4), Depressive Disorder Not Otherwise Specified (311); Bipolar Disorders including Bipolar I Disorder, Bipolar II Disorder (Recurrent Major Depressive Episodes with Hypomanic Episodes) (296.89), Cyclothymic Disorder (301.13)
 30 and Bipolar Disorder Not Otherwise Specified (296.80); Other Mood Disorders including Mood Disorder Due to a General Medical Condition (293.83) which includes the subtypes With Depressive Features, With Major Depressive-like Episode, With Manic Features and With Mixed Features), Substance-Induced Mood Disorder (including the subtypes With Depressive Features, With Manic Features and With Mixed Features) and Mood Disorder
 35 Not Otherwise Specified (296.90).

2-(Methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-
 bis(trifluoromethyl)benzamide succinate and 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-
 40 pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate are also of use in the treatment of anxiety disorders including Panic Attack, Agoraphobia, Panic Disorder, Agoraphobia Without History of Panic Disorder (300.22), Specific Phobia (300.29) including the subtypes Animal Type, Natural Environment Type, Blood-Injection-Injury Type, Situational Type and Other Type), Social Phobia (300.23), Obsessive-Compulsive Disorder

(300.3), Posttraumatic Stress Disorder (309.81), Acute Stress Disorder (308.3), Generalized Anxiety Disorder (300.02), Anxiety Disorder Due to a General Medical Condition (293.84), Substance-Induced Anxiety Disorder and Anxiety Disorder Not Otherwise Specified (300.00).

- 5 2-(Methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-
bis(trifluoromethyl)benzamide succinate and 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-
pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate are also of use in the
treatment of substance-related disorders including Substance Use Disorders such as
Substance Dependence and Substance Abuse; Substance-Induced Disorders such as
10 Substance Intoxication, Substance Withdrawal, Substance-Induced Delirium, Substance-
Induced Persisting Dementia, Substance-Induced Persisting Amnestic Disorder, Substance-
Induced Psychotic Disorder, Substance-Induced Mood Disorder, Substance-Induced
Anxiety Disorder, Substance-Induced Sexual Dysfunction, Substance-Induced Sleep
Disorder and Hallucinogen Persisting Perception Disorder (Flashbacks); Alcohol-Related
15 Disorders such as Alcohol Dependence (303.90), Alcohol Abuse (305.00), Alcohol
Intoxication (303.00), Alcohol Withdrawal (291.81), Alcohol Intoxication Delirium, Alcohol
Withdrawal Delirium, Alcohol-Induced Persisting Dementia, Alcohol-Induced Persisting
Amnestic Disorder, Alcohol-Induced Psychotic Disorder, Alcohol-Induced Mood Disorder,
Alcohol-Induced Anxiety Disorder, Alcohol-Induced Sexual Dysfunction, Alcohol-Induced
20 Sleep Disorder and Alcohol-Related Disorder Not Otherwise Specified (291.9);
Amphetamine (or Amphetamine-Like)-Related Disorders such as Amphetamine
Dependence (304.40), Amphetamine Abuse (305.70), Amphetamine Intoxication (292.89),
Amphetamine Withdrawal (292.0), Amphetamine Intoxication Delirium, Amphetamine
Induced Psychotic Disorder, Amphetamine-Induced Mood Disorder, Amphetamine-Induced
25 Anxiety Disorder, Amphetamine-Induced Sexual Dysfunction, Amphetamine-Induced Sleep
Disorder and Amphetamine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Caffeine
Related Disorders such as Caffeine Intoxication (305.90), Caffeine-Induced Anxiety
Disorder, Caffeine-Induced Sleep Disorder and Caffeine-Related Disorder Not Otherwise
Specified (292.9); Cannabis-Related Disorders such as Cannabis Dependence (304.30),
30 Cannabis Abuse (305.20), Cannabis Intoxication (292.89), Cannabis Intoxication Delirium,
Cannabis-Induced Psychotic Disorder, Cannabis-Induced Anxiety Disorder and Cannabis-
Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Cocaine-Related Disorders such as
Cocaine Dependence (304.20), Cocaine Abuse (305.60), Cocaine Intoxication (292.89),
Cocaine Withdrawal (292.0), Cocaine Intoxication Delirium, Cocaine-Induced Psychotic
35 Disorder, Cocaine-Induced Mood Disorder, Cocaine-Induced Anxiety Disorder, Cocaine-
Induced Sexual Dysfunction, Cocaine-Induced Sleep Disorder and Cocaine-Related
Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Hallucinogen-Related Disorders such as
Hallucinogen Dependence (304.50), Hallucinogen Abuse (305.30), Hallucinogen
Intoxication (292.89), Hallucinogen Persisting Perception Disorder (Flashbacks) (292.89),
40 Hallucinogen Intoxication Delirium, Hallucinogen-Induced Psychotic Disorder, Hallucinogen-
Induced Mood Disorder, Hallucinogen-Induced Anxiety Disorder and Hallucinogen-Related
Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Inhalant-Related Disorders such as Inhalant
Dependence (304.60), Inhalant Abuse (305.90), Inhalant Intoxication (292.89), Inhalant

Intoxication Delirium, Inhalant-Induced Persisting Dementia, Inhalant-Induced Psychotic Disorder, Inhalant-Induced Mood Disorder, Inhalant-Induced Anxiety Disorder and Inhalant-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Nicotine-Related Disorders such as Nicotine Dependence (305.1), Nicotine Withdrawal (292.0) and Nicotine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Opioid-Related Disorders such as Opioid Dependence (304.00), Opioid Abuse (305.50), Opioid Intoxication (292.89), Opioid Withdrawal (292.0), Opioid Intoxication Delirium, Opioid-Induced Psychotic Disorder, Opioid-Induced Mood Disorder, Opioid-Induced Sexual Dysfunction, Opioid-Induced Sleep Disorder and Opioid-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Phencyclidine (or Phencyclidine-Like)-Related Disorders such as Phencyclidine Dependence (304.60), Phencyclidine Abuse (305.90), Phencyclidine Intoxication (292.89), Phencyclidine Intoxication Delirium, Phencyclidine-Induced Psychotic Disorder, Phencyclidine-Induced Mood Disorder, Phencyclidine-Induced Anxiety Disorder and Phencyclidine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Related Disorders such as Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Dependence (304.10), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Abuse (305.40), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Intoxication (292.89), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Withdrawal (292.0), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Intoxication Delirium, Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Withdrawal Delirium, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Persisting Dementia, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic- Persisting Amnestic Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Psychotic Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Mood Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Anxiety Disorder Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Sexual Dysfunction, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Sleep Disorder and Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Polysubstance-Related Disorder such as Polysubstance Dependence (304.80); and Other (or Unknown) Substance-Related Disorders such as Anabolic Steroids, Nitrate Inhalants and Nitrous Oxide.

2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate and 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate are also of use in the treatment of sleep disorders including primary sleep disorders such as Dyssomnias such as Primary Insomnia (307.42), Primary Hypersomnia (307.44), Narcolepsy (347), Breathing-Related Sleep Disorders (780.59), Circadian Rhythm Sleep Disorder (307.45) and Dyssomnia Not Otherwise Specified (307.47); primary sleep disorders such as Parasomnias such as Nightmare Disorder (307.47), Sleep Terror Disorder (307.46), Sleepwalking Disorder (307.46) and Parasomnia Not Otherwise Specified (307.47); Sleep Disorders Related to Another Mental Disorder such as Insomnia Related to Another Mental Disorder (307.42) and Hypersomnia Related to Another Mental Disorder (307.44); Sleep Disorder Due to a General Medical Condition; and Substance-Induced Sleep Disorder including the subtypes Insomnia Type, Hypersomnia Type, Parasomnia Type and Mixed Type.

2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate and 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-

pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate are also of use in the treatment of eating disorders such as Anorexia Nervosa (307.1) including the subtypes Restricting Type and Binge-Eating/Purging Type; Bulimia Nervosa (307.51) including the subtypes Purging Type and Nonpurging Type; Obesity; Compulsive Eating Disorder; and
 5 Eating Disorder Not Otherwise Specified (307.50).

2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate and 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate are also of use in the
 10 treatment of Autistic Disorder (299.00); Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder including the subtypes Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Combined Type (314.01), Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Predominantly Inattentive Type (314.00), Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Hyperactive-Impulse Type (314.01) and Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Not Otherwise Specified (314.9); Hyperkinetic Disorder; Disruptive
 15 Behaviour Disorders such as Conduct Disorder including the subtypes childhood-onset type (321.81), Adolescent-Onset Type (312.82) and Unspecified Onset (312.89), Oppositional Defiant Disorder (313.81) and Disruptive Behaviour Disorder Not Otherwise Specified; and Tic Disorders such as Tourette's Disorder (307.23).

2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate and 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate are also of use in the
 20 treatment of Personality Disorders including the subtypes Paranoid Personality Disorder (301.0), Schizoid Personality Disorder (301.20), Schizotypal Personality Disorder (301.22), Antisocial Personality Disorder (301.7), Borderline Personality Disorder (301.83), Histrionic Personality Disorder (301.50), Narcissistic Personality Disorder (301.81), Avoidant Personality Disorder (301.82), Dependent Personality Disorder (301.6), Obsessive-Compulsive Personality Disorder (301.4) and Personality Disorder Not Otherwise Specified (301.9).
 25

2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate and 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate are also of use in the
 30 enhancement of cognition including the treatment of cognition impairment in other diseases such as schizophrenia, bipolar disorder, depression, other psychotic disorders and psychotic conditions associated with cognitive impairment. Within the context of the present invention, the term cognitive impairment includes for example the treatment of impairment of cognitive functions including attention, orientation, learning disorders, memory (i.e. memory disorders, amnesia, amnesic disorders, transient global amnesia syndrome and age-associated
 35 memory impairment) and language function; cognitive impairment as a result of stroke, Alzheimer's disease, Huntington's disease, Pick disease, Aids-related dementia or other dementia states such as Multiinfarct dementia, alcoholic dementia, hypotiroidism-related dementia, and dementia associated to other degenerative disorders such as cerebellar
 40

atrophy and amyotrophic lateral sclerosis; other acute or sub-acute conditions that may cause cognitive decline such as delirium or depression (pseudodementia states) trauma, head trauma, age related cognitive decline, stroke, neurodegeneration, drug-induced states, neurotoxic agents, mild cognitive impairment, age related cognitive impairment, autism
 5 related cognitive impairment, Down's syndrome, cognitive deficit related to psychosis, and post-electroconvulsive treatment related cognitive disorders; and dyskinetic disorders such as Parkinson's disease, neuroleptic-induced parkinsonism, and tardive dyskinesias.

2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-

10 bis(trifluoromethyl)benzamide succinate and 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate are also of use in the treatment of sexual dysfunctions including Sexual Desire Disorders such as Hypoactive Sexual Desire Disorder (302.71), and Sexual Aversion Disorder (302.79); sexual arousal disorders such as Female Sexual Arousal Disorder (302.72) and Male Erectile Disorder
 15 (302.72); orgasmic disorders such as Female Orgasmic Disorder (302.73), Male Orgasmic Disorder (302.74) and Premature Ejaculation (302.75); sexual pain disorder such as Dyspareunia (302.76) and Vaginismus (306.51); Sexual Dysfunction Not Otherwise Specified (302.70); paraphilias such as Exhibitionism (302.4), Fetishism (302.81), Frotteurism (302.89), Pedophilia (302.2), Sexual Masochism (302.83), Sexual Sadism
 20 (302.84), Transvestic Fetishism (302.3), Voyeurism (302.82) and Paraphilia Not Otherwise Specified (302.9); gender identity disorders such as Gender Identity Disorder in Children (302.6) and Gender Identity Disorder in Adolescents or Adults (302.85); and Sexual Disorder Not Otherwise Specified (302.9).

2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-

30 bis(trifluoromethyl)benzamide succinate and 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate are also of use as anticonvulsants.

2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate and 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate are thus useful in the treatment of convulsions in mammals, and particularly epilepsy in humans. "Epilepsy" is
 35 intended to include the following seizures: simple partial seizures, complex partial seizures, secondary generalised seizures, generalised seizures including absence seizures, myoclonic seizures, clonic seizures, tonic seizures, tonic clonic seizures and atonic seizures. The invention also provides a method of treating convulsions, which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of 2-(methyloxy)-*N*-[2-
 40 methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof.

26
2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate and 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate also find use in the treatment of neuropathic pain, for example in diabetic neuropathy, sciatica, non-specific
5 lower back pain, multiple sclerosis pain, fibromyalgia, HIV-related neuropathy, neuralgia such as post-herpetic neuralgia and trigeminal neuralgia and pain resulting from physical trauma, amputation, cancer, toxins or chronic inflammatory conditions.

10 In one aspect of the invention, there is provided a method of treating a mammal, including a human, suffering from or susceptible to a disorder mediated by GlyT1, which comprises administering an effective amount of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof.

15 In another aspect of the invention, there is provided use of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof, in the preparation of a
20 medicament for the treatment of a disorder mediated by GlyT1.

In one embodiment, the disorder mediated by GlyT1 to be treated by the use or method as hereinbefore described is a psychosis, including schizophrenia, dementia and attention deficit disorders, particularly schizophrenia.

25 As used herein, the term "effective amount" means that amount of a drug or pharmaceutical agent that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought, for instance, by a researcher or clinician.

30 Compounds for use according to the invention may be administered as the raw material, but in one embodiment, the active ingredients are provided in the form of pharmaceutical compositions.

Accordingly, in a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical
35 composition comprising 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

40 These pharmaceutical compositions may be used in the treatment of clinical conditions for which a GlyT1 inhibitor is indicated such as, for example, schizophrenia. The carrier must be pharmaceutically acceptable to the recipient and must be compatible with, i.e. not have a deleterious effect upon, the other ingredients in the composition. The carrier may be a solid

or a liquid and may be formulated with at least one of 2-(methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, and 2-(methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof, as a unit dose formulation.

- 5 If desired, other active ingredients may also be incorporated in the pharmaceutical compositions of the invention.

- 10 It will be appreciated by those skilled in the art that the compounds according to the invention may advantageously be used in conjunction with one or more other therapeutic agents, for instance, different antidepressant agents such as 5HT3 antagonists, serotonin agonists, NK-1 antagonists, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI), tricyclic antidepressants, dopaminergic antidepressants, H3 antagonists, 5HT1A antagonists, 5HT1B antagonists, 5HT1D antagonists, D1 agonists, M1 agonists and/or anticonvulsant agents, as well as typical and atypical antipsychotic drugs and cognitive enhancers.

15 Suitable 5HT3 antagonists which may be used in combination of the compounds of the inventions include for example ondansetron, granisetron, metoclopramide.

- 20 Suitable serotonin agonists which may be used in combination with the compounds of the invention include sumatriptan, rauwolscine, yohimbine, metoclopramide.

- Suitable SSRIs which may be used in combination with the compounds of the invention include fluoxetine, citalopram, femoxetine, fluvoxamine, paroxetine, indalpine, sertraline, 25 zimeldine.

Suitable SNRIs which may be used in combination with the compounds of the invention include venlafaxine and reboxetine.

- 30 Suitable tricyclic antidepressants which may be used in combination with a compound of the invention include imipramine, amitriptiline, chlomipramine and nortriptiline.

Suitable dopaminergic antidepressants which may be used in combination with a compound of the invention include bupropion and amineptine.

- 35 Suitable anticonvulsant agents which may be used in combination of the compounds of the invention include for example divalproex, carbamazepine and diazepam.

- 40 Examples of neuroleptic/antipsychotic drugs that are useful in the present invention include, but are not limited to: butyrophenones, such as haloperidol, pimozide, and droperidol; phenothiazines, such as chlorpromazine, thioridazine, mesoridazine, trifluoperazine, perphenazine, fluphenazine, thiflupromazine, prochlorperazine, and acetophenazine; thioxanthenes, such as thiothixene and chlorprothixene ; thienobenzodiazepines;

28

dibenzodiazepines; benzisoxazoles; dibenzothiazepines; imidazolidinones ; benzisothiazolyl-piperazines; triazine such as lamotrigine; dibenzoxazepines, such as loxapine; dihydroindolones, such as molindone; aripiprazole; and derivatives thereof that have antipsychotic activity.

5

Examples of tradenames and suppliers of selected neuroleptic drugs are as follows : clozapine (available under the tradename CLOZARIL®, from Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartis); olanzapine (available under the tradename ZYPREX®, from Lilly ; ziprasidone (available under the tradename GEODON®, from Pfizer); risperidone (available under the tradename RISPERDAL®, from Janssen); quetiapine fumarate (available under the tradename SEROQUEL®, from AstraZeneca); haloperidol (available under the tradename HALDOL®, from Ortho-McNeil); chlorpromazine (available under the tradename THORAZINE®, from SmithKline Beecham (GSK); fluphenazine (available under the tradename PROLIXIN®, from Apothecon, Copley, Schering, Teva, and American Pharmaceutical Partners, Pasadena); thiothixene (available under the tradename NAVANE®, from Pfizer); trifluoperazine (10-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-2-(trifluoromethyl)phenothiazine dihydrochloride, available under the tradename STELAZINE®, from Smith Klein Beckman; perphenazine (available under the tradename TRILAFON®, from Schering); thioridazine (available under the tradename MELLARIL®, from Novartis, Roxane, HiTech, Teva, and Alpharma) ; molindone (available under the tradename MOBAN®, from Endo); and loxapine (available under the tradename LOXITANE®, from Watson). Furthermore, benperidol (Glianimon®), perazine (Taxilan®) or melperone (Eunerpan®) may be used. Other neuroleptic drugs include promazine (available under the tradename SPARINE®), triflupromazine (available under the tradename VESPRIN®), chlorprothixene (available under the tradename TARACTAN®), droperidol (available under the tradename INAPSINE®), acetophenazine (available under the tradename TINDAL®), prochlorperazine (available under the tradename COMPAZINE®), methotrimeprazine (available under the tradename NOZINAN®), pipotiazine (available under the tradename PIPOTRIL®), ziprasidone, and hoperidone.

30

In one embodiment, the neuroleptic agent for use in the invention is olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, haloperidol, clozapine, ziprasidone or osanetant.

35

It will be appreciated that the compounds of the combination or composition may be administered simultaneously (either in the same or different pharmaceutical formulations), separately or sequentially.

40

In one embodiment, the combination therapies of the invention are administered adjunctively. By adjunctive administration is meant the coterminous or overlapping administration of each of the components in the form of separate pharmaceutical compositions or devices. This regime of therapeutic administration of two or more therapeutic agents is referred to generally by those skilled in the art and herein as adjunctive therapeutic administration; it is also known as add-on therapeutic administration.

Any and all treatment regimes in which a patient receives separate but coterminous or overlapping therapeutic administration of the compounds of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and at least one neuroleptic agent are within the scope of the current invention. In one embodiment of adjunctive therapeutic administration as described herein, a patient is typically stabilised on a therapeutic administration of one or more of the components for a period of time and then receives administration of another component. Within the scope of this invention, 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof, may be administered as adjunctive therapeutic treatment to patients who are receiving administration of at least one neuroleptic agent, but the scope of the invention also includes the adjunctive therapeutic administration of at least one neuroleptic agent to patients who are receiving administration 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof.

The combination therapies of the invention may also be administered simultaneously. By simultaneous administration is meant a treatment regime wherein the individual components are administered together, either in the form of a single pharmaceutical composition or device comprising or containing both components, or as separate compositions or devices, each comprising one of the components, administered simultaneously. Such combinations of the separate individual components for simultaneous combination may be provided in the form of a kit-of-parts.

In a further aspect therefore, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by adjunctive therapeutic administration of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof, to a patient receiving therapeutic administration of at least one neuroleptic agent. In a further aspect, the invention provides the use of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof, in the manufacture of a medicament for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of at least one neuroleptic agent. The invention further provides 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof, for use for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of at least one neuroleptic agent.

31

In a further aspect, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by adjunctive therapeutic administration of at least one neuroleptic agent to a patient receiving therapeutic administration of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof. In a further aspect, the invention provides the use of at least one neuroleptic agent in the manufacture of a medicament for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof. The invention further provides at least one neuroleptic agent for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof.

In a further aspect, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by simultaneous therapeutic administration of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof, in combination with at least one neuroleptic agent. The invention further provides the use of a combination of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof, and at least one neuroleptic agent in the manufacture of a medicament for simultaneous therapeutic administration in the treatment of a psychotic disorder. The invention further provides the use of 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof, in the manufacture of a medicament for simultaneous therapeutic administration with at least one neuroleptic agent in the treatment of a psychotic disorder. The invention further provides 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof, for use for simultaneous therapeutic administration with at least one neuroleptic agent in the treatment of a psychotic disorder. The invention further provides the use of at least one neuroleptic agent in the manufacture of a medicament for simultaneous therapeutic administration with compounds 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-

bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof, in the treatment of a psychotic disorder.

In further aspects, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by simultaneous therapeutic administration of a pharmaceutical composition comprising 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof, and at least one mood stabilising or antimanic agent, a pharmaceutical composition comprising 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof, and at least one mood stabilising or antimanic agent, the use of a pharmaceutical composition comprising 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof, and at least one mood stabilising or antimanic agent in the manufacture of a medicament for the treatment of a psychotic disorder, and a pharmaceutical composition comprising 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof, and at least one mood stabilising or antimanic agent for use in the treatment of a psychotic disorder.

In a further aspect, the invention provides a kit-of-parts for use in the treatment of a psychotic disorder comprising a first dosage form 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof, or 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof, and one or more further dosage forms each comprising a neuroleptic agent for simultaneous therapeutic administration.

Within the context of the present invention, the term psychotic disorder includes those disorders mentioned above, such as schizophrenia, mood disorders, anxiety disorders, substance-related disorders, sleep disorders, eating disorders, autistic disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, disruptive behaviour disorder, tic disorders, personality disorders, cognition impairment in other diseases, sexual dysfunction, dyskinetic disorders, depression, bipolar disorder, cognitive impairment and obsessive-compulsive disorders and all the various forms of the disorders as mentioned herein. which are contemplated as part of the present invention.

40

For use in medicine, the compounds of the present invention are usually administered as a standard pharmaceutical composition. The present invention therefore provides in a further aspect a pharmaceutical composition comprising 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-

pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier. The present invention also provides 2-(methoxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical composition can be for use in the treatment of any of the conditions described herein.

Possible formulations include those suitable for oral, sub-lingual, buccal, parenteral (for example, subcutaneous, intramuscular, or intravenous), rectal, topical and intranasal administration and in forms suitable for administration by inhalation or insufflation (either through the mouth or nose). The most suitable means of administration for a particular patient will depend on the nature and severity of the conditions being treated and on the nature of the active compound. In one embodiment, oral administration is provided

Formulations suitable for oral administration may be provided as discrete units, such as tablets, capsules, cachets, or lozenges, each containing a predetermined amount of the active compound; as powders or granules; as solutions or suspensions in aqueous or non-aqueous liquids; or as oil-in-water or water-in-oil emulsions. For example, a compound of the invention may be prepared as a formulation with a controlled release profile. This may be in any of the above mentioned pharmaceutical forms. For example, it may be a gel formulation in a non aqueous oily vehicle, for example Miglyol, with a suitable gelling agent if required, for example methyl cellulose or hydrophobic colloidal silica.

Formulations suitable for sublingual or buccal administration include lozenges comprising the active compound and, typically, a flavoured base, such as sugar and acacia or tragacanth and pastilles comprising the active compound in an inert base, such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia.

Formulations suitable for parenteral administration typically comprise sterile aqueous solutions containing a predetermined concentration of the active compound; the solution may be isotonic with the blood of the intended recipient. Although such solutions may be administered intravenously, they may also be administered by subcutaneous or intramuscular injection.

Formulations suitable for rectal administration may be provided as unit-dose suppositories comprising the active ingredient and one or more solid carriers forming the suppository base, for example, cocoa butter.

Formulations suitable for topical or intranasal application include ointments, creams, lotions, pastes, gels, sprays, aerosols and oils. Suitable carriers for such formulations include petroleum jelly, lanolin, polyethylene glycols, alcohols, and combinations thereof.

Formulations of compounds of the invention may, for example, be composed so as to improve the exposure profile of the compound of the invention.

33

Compositions suitable for transdermal administration include ointments, gels and patches. In one embodiment, the composition is in unit dose form such as a tablet, capsule or ampoule.

5

The formulations of the invention may be prepared by any suitable method, typically by uniformly and intimately admixing the active compound(s) with liquids or finely divided solid carriers, or both, in the required proportions and then, if necessary, shaping the resulting mixture into the desired shape.

10

For example, a tablet may be prepared by compressing an intimate mixture comprising a powder or granules of the active ingredient and one or more optional ingredients, such as a binder, lubricant, inert diluent, or surface active dispersing agent, or by moulding an intimate mixture of powdered active ingredient and inert liquid diluent.

15

Aqueous solutions for parenteral administration are typically prepared by dissolving the active compound in sufficient water to give the desired concentration and then rendering the resulting solution sterile and isotonic.

20

It will be appreciated that the precise dose administered will depend on the age and condition of the patient and the frequency and route of administration and will be at the ultimate discretion of the attendant physician. The compound may be administered in single or divided doses and may be administered one or more times, for example 1 to 4 times per day.

25

A proposed dose of the active ingredient for use according to the invention for oral, sublingual, parenteral, buccal, rectal, intranasal or topical administration to a human (of approximately 70 kg bodyweight) for the treatment of a psychotic disorder mediated by a GlyT1 inhibitor, including schizophrenia, may be about 1 to about 1000 mg, such as about 5 to about 500 mg, or about 10 to about 100 mg of the active ingredient per unit dose which could be administered, for example, 1 to 4 times per day.

30

Compounds of the invention may be used as PET ligands (for example labelled with carbon-11 or fluorine-18) or as SPECT ligands (for example labelled with iodine-123 or meta stable technetium-99) for *in vivo* visualisation and quantification of the GlyT1 transporter. For example, they may be used in PET or SPECT imaging of the brain. In the context of this patent, PET shall mean: positron emission tomography and SPECT (= SPET) shall mean: single photon emission (computed) tomography.

35

40 The invention is further illustrated by the following non-limiting examples.

Abbreviations:

THF tetrahydrofuran

	DCM	dichloromethane
	DMF	dimethylformamide
	HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate
5	EDC	N-(3-(dimethylamino)propyl)-N-ethylcarbodiimide hydrochloride
	HOAt	3H-(1,2,3)-triazolo(4,5-b)pyridine-3-ol
	EtOAc	ethyl acetate
	NMP	N-methylpyrrolidinone
	DIPEA	N,N-diisopropylethylamine
10	HOBt	1-hydroxybenzotriazole hydrate
	IPA	2-propanol
	TBTU	O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate
	DMSO	dimethylsulfoxide
	HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid
15	AcCN	acetonitrile
	TEA	triethylamine
	MeOH	methanol

Biological Test Methods

20

The affinities of the compounds of this invention for the GlyT1 transporter were determined by the following assay:

25

HEK293 cells expressing the Glycine (Type 1) transporter were grown in cell culture medium [DMEM/NUT mix F12 containing 2mM L-Glutamine, 0.8mg/mL G418 and 10% heat inactivated fetal calf serum] at 37°C and 5% CO₂. Cells grown to 70-80% confluency in T175 flasks were harvested and frozen. For the assay, cells were defrosted and resuspended at 1.32x10⁶ cells/mL in assay buffer [140mM NaCl, 5.4mM KCl, 1.8mM CaCl₂, 0.8mM MgSO₄, 20mM HEPES, 5mM glucose and 5mM alanine, pH 7.4]. Compounds were serially diluted either 3-fold or 4-fold in DMSO from a top concentration of 2.5mM with each compound giving a 11 data point dose-response. 100nL of compound at each concentration was added to the assay plate. An equal volume of Leadseeker™ WGA SPA beads (12.5mg/ml suspended in assay buffer) was added to the cell suspension (1.32 x 10⁶) and 5uL of the cell/bead suspension transferred to each well of a LV384-well white solid bottom plate (3300 cells/well) containing 100nL of test compounds. Substrate (5uL) was added to each well [1:100 dilution of [3H]-glycine stock in assay buffer containing 2.5uM glycine]. Final DMSO concentration was 1% v/v. Data was collected using a Perkin Elmer Viewlux™. pIC₅₀ values were determined using ActivityBase™.

30

35

40

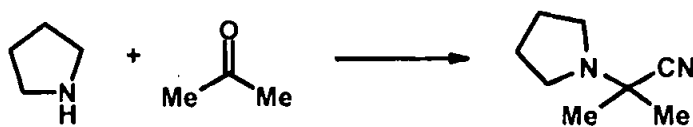
Compounds having a pIC₅₀ at the GlyT1 transporter of greater than or equal to 5.0 are considered to be active at the GlyT1 transporter. R-(-)-2-(methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidiny)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide monosuccinate was found to have an average pIC₅₀ at the GlyT1 transporter of 7.8 (n=5). R-(-)-2-(methyloxy)-N-[2-methyl-1-

phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide 1,5-heminapadisylate was found to have a pIC₅₀ at the GlyT1 transporter of 8.3 (n=1).

Throughout the examples section, the following terminology is adopted with regard to chiral compounds: when a mixture of two enantiomers has been prepared, the compound is described as (±). When a single enantiomer (that is to say mixture chirally enriched in one of the enantiomers) has been prepared, it is referred to as "chiral". Individual enantiomers of some materials prepared are identified by virtue of optical rotations and such materials are identified as the (+) or (-) enantiomers.

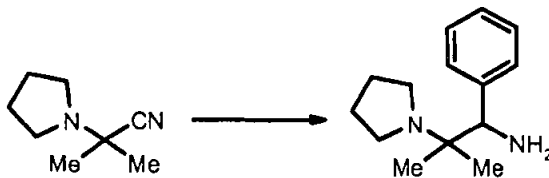
Where reactions are described as having been carried out in a similar manner to earlier, more completely described reactions, the general reaction conditions used were essentially the same. Work up conditions used were of the types standard in the art, but may have been adapted from one reaction to another. The starting material may not necessarily have been prepared from the batch referred to.

Description 1: 2-Methyl-2-(1-pyrrolidinyl)propanenitrile



To a stirred, ice-cooled mixture of pyrrolidine (8.35ml; 0.1mol) and acetone (7.34ml; 0.1mol) was added a solution of potassium cyanide (6.51g; 0.1mol) in water (50ml) dropwise over 10min. After stirring at room temperature overnight, the crude reaction mixture was extracted with diethyl ether (2 x 250ml) and the combined extracts washed with saturated brine (150ml), dried (MgSO₄), and evaporated under reduced pressure to afford the title product as a pale green liquid (10.7g; 78%) which was used without further purification. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.51 (6H, s), 1.80 – 1.90 (4H, m), 2.70 – 2.80 (4H, m).

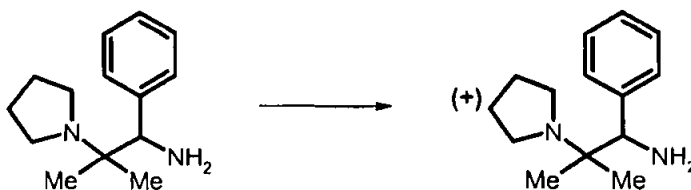
Description 2: (±)[2-Methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine



To a solution of 2-methyl-2-(1-pyrrolidinyl)propanenitrile D1 (10.7g; 77.54mmol) in THF (400ml) at -70°C under argon was added over 10 minutes a solution of phenyllithium in dibutylether (86.3ml of a 1.8M solution; 155mmol). The reaction mixture was stirred at -70°C for 2 hours then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was cooled in ice as saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (400ml) was added. After stirring for a further 30 minutes the layers were separated, and the aqueous layer extracted with ether (200ml). Combined organics were dried (MgSO₄) and

evaporated. The residual amber oil was dissolved in methanol (400ml), cooled in ice and sodium borohydride (5.2g; 137mmol) added in four portions over 5 minutes. The reaction mixture was stirred with ice cooling for 30 minutes, the ice removed and stirred at room temperature for 1.5 hours. The mixture was cooled in ice as water (50ml) was added prior to concentration *in vacuo* to approx 70ml. The mixture was partitioned between 2N HCl (100ml) and ethyl acetate (400ml) and the organics extracted with 2N HCl (2 x 100ml). Combined acidic aqueous layers were washed with ethyl acetate (200ml), basified with 50% NaOH and extracted with DCM (3 x 150ml). Combined DCM organic extracts were dried (Na_2SO_4) and evaporated *in vacuo* to afford the title compound as a colourless solid (15g; 88%) ^1H NMR (CDCl_3), δ : 0.75 (3H, s), 0.99 (3H, s), 1.70 – 1.76 (4H, m), 1.80 (2H, bs), 2.65 – 2.70 (4H, m), 4.08 (1H, s), 7.20 – 7.42 (5H, m).

Description 3: (+)- [2-Methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine



A solution of (R)-(-)- α -methoxyphenylacetic acid (8.08g; 49mmol) in 2-propanol (50ml) was added dropwise over 10 minutes to a stirred solution of [2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine D2 (10.64g; 49mmol) in 2-propanol (107ml) at 57°C. After complete addition heating was continued for a further 10 minutes. Heating was then removed and stirring continued for one and three quarter hours. Further 2-propanol (100ml) was added and the mixture filtered and the solid washed with 2-propanol (3 x 50ml), ether (100ml) and dried. The solid was recrystallised from boiling 2-propanol (1L) and the crystals filtered, washed with cold 2-propanol, ether and dried. A sample was partitioned between saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and DCM and the organic layer passed through a phase separation cartridge and blown down with argon to afford the title compound as a colourless solid. ^1H NMR (CDCl_3), δ : 0.75 (3H, s), 0.99 (3H, s), 1.70 – 1.79 (4H, m), 1.85 (2H, bs), 2.65 – 2.70 (4H, m), 4.08 (1H, s), 7.20 – 7.42 (5H, m). Chiral HPLC: 97.5% ee, corresponding to the slower running enantiomer 2. $[\alpha]_D^{25} = +28.5^\circ$ ($c=1$, CHCl_3 at 27.5°C). The remaining free base was liberated in a similar manner (3.55g, 66%).

Conditions for resolution of racemate D2 were as follows:-

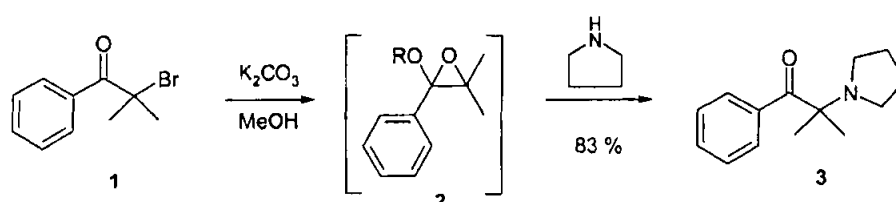
Column:	chiralcel OD-H 5 μm , 250 x 4.6 mm i.d.
	10 micron particle size
35 Mobile phase:	Heptane : Ethanol (90:10)
Gradient:	isocratic
Flow rate:	1 ml/min
UV wavelength range:	254 nm
Analysis time:	10 min
40 Ret. Time:	5.4min (Enantiomer 1); 7.0min (Enantiomer 2)

Description D3a: Enantioselective Synthesis of (+)-[2-Methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine

- 5 For the following enantioselective synthesis of (+)-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine, all the reagents and solvents were purchased from AldrichChimica unless specified. Reactions were followed up with the walkup HPLC (acid method, 8 min or 2 min run was effective), or LC-MS. ¹H-NMR was run on the 400 MHz, preparing a solution of the sample in DMSO-d6 or Acetone-d6.

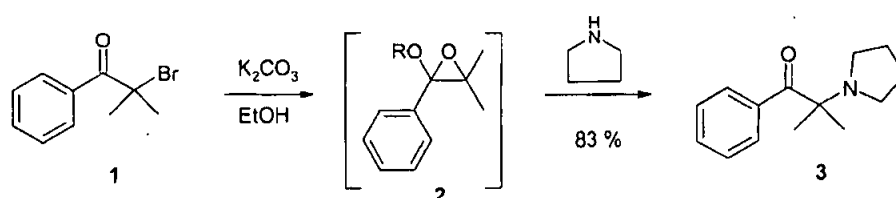
10

Stage 1: One pot procedure toward compound 3 in methanol



- 15 2-Bromoisobutyrophenone 1 (0.05 mol, 11.36 g) and K_2CO_3 99% (20 g, 2 wt) in methanol (HPLC grade, 25 mL, 2 vol) were stirred at room temperature for 3 hours under nitrogen atmosphere. ¹H-NMR showed completeness. Pyrrolidine 99.5% (10 mL, 0.9 vol) was added to the slurry and heated at 70 °C for 40 hours (HPLC, RT_{RP} 1.00; RT_{SP} 1.31; 2 min method). Workup started although some starting material was left (about 5% a/a). The solution was
- 20 diluted with TBME (11 mL, 1 vol) and filtered. The residue was rinsed with TBME (10 mL x 2) and the combined organic layer was concentrated at vacuum. The resulting oil was taken up with EtOAc (20 mL, 2 vol) and washed with 2 N HCl (5 mL x 5). The acid solution was brought to pH 12-13 with 6 N aqueous NaOH (about 10 mL, 1 vol) and extracted with EtOAc (8 mL x 3). Evaporation of the organic solution gave 3 as yellow crystals (9.58 g, 0.044 mol,
- 25 88 % yield). This reaction was repeated many times, yielding between 75-90 %.

Stage 1: One pot procedure toward compound 3. Alternative in Ethanol



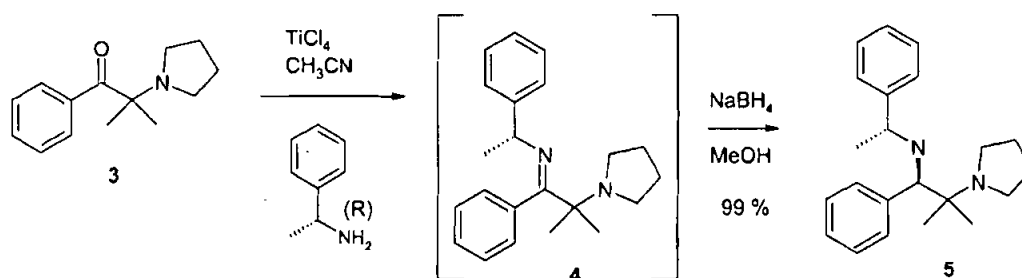
30

- 2-Bromoisobutyrophenone 1 (15 mmol, 3.37 g, 2.5 ml) and K_2CO_3 99% (6 g, 1.8 wt) in ethanol 9 ml, 2.7 vol) were stirred at room temperature overnight under nitrogen atmosphere. Pyrrolidine 99.5% (3.5 ml, 1 vol) was added to the slurry and heated at reflux for 24 hours. The solution was cooled and diluted with EtOAc (20 ml) and filtered. The
- 35 residue was washed with EtOAc (20 ml). The solvent was washed with water (20 ml x 2) and extracted with 2 N HCl (20 ml x 2). The acid solution was washed with EtOAc (20 ml)

then EtOAc (20 ml) was added followed by 6 N aqueous K_2CO_3 to pH 12-13. The EtOAc was separated and the water re-extracted with EtOAc (20 ml). The combined organic solutions were washed with water (20 ml x 2) and concentrated to give the desired product (2.62 g, 81% yield).

5

Stage 2: Synthesis of compound 5



10 A flask was charged with the pyrrolidineketone 3 (3.90 g, 17.9 mmol, 1 wt), triethylamine 99.5 % (9.36 ml, 4 eq, 0.072 mol) and R-(+)- α -methylbenzylamine (2.60g, 21.5 mmol, 2.77 ml) in acetonitrile (35 ml, 10 vol) under nitrogen atmosphere. 1 M titanium(IV) chloride in dichloromethane (14.3 mL, 3.7 vol) was added dropwise in 15 min, cooling the flask at 5-10 °C (water-ice bath). The resulting slurry was kept at room temperature for 2.5 hours.

15 The mixture was brought to 0 °C and sodium borohydride (1.40 g, 2 eq) was added portionwise followed by dropwise addition of methanol (8 mL, 2 vol). The reaction was slowly brought to room temperature in 2 hours and left overnight with stirring. The slurry was quenched with 4 N HCl (2 ml) and filtered and washed with CH_3CN (2 ml). The solvent was partially evaporated and extracted with EtOAc (8 mL, 2 vol x 2) after addition of 1 N HCl (16 ml, 4 vol). The emulsion was filtered. After filtration 2vol of HCl 2 N and 2 vol of EtOAc were added. The water phase (25ml) was separated and the organic layer was washed with HCl 2N (2 vol, 8 ml). The combined water layer (33ml, 10 vol) was brought to pH 12 with 6 N NaOH and taken up with EtOAc (8 mL x 3). Evaporation gave a yellow-dark oil (5.16 g, 20 mmol, 100%).

25

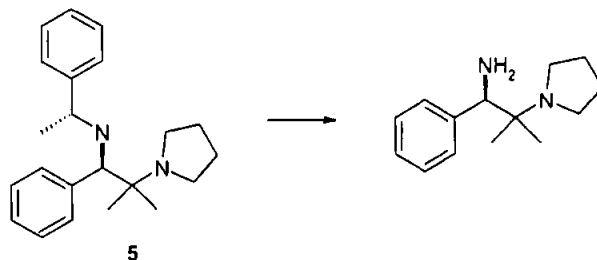
Stage 2: Synthesis of compound 5. Alternative procedure

Pyrrolidineketone 3 (1 g, 4.6 mmol, 1 wt) was dissolved in acetonitrile (8 mL, 9 vol) and R-(+)- α -methylbenzylamine (0.7 mL, 0.7 vol) was added followed by triethylamine 99.5 % (2.5 ml, 2.5 vol) under nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at 15-20°C. Then a solution of 1 M titanium(IV) chloride in dichloromethane (4.6 ml) was added dropwise in 15 min at 10 °C (water-ice bath) with vigorous stirring. The funnel was washed with acetonitrile (2 ml, 2 vol). The resulting slurry was stirred at room temperature for 1.5 hours. The mixture was cooled to 0 °C and sodium borohydride (350 mg, 2 eq) was added followed by dropwise addition over 20 min of methanol (4 ml). The reaction was slowly brought to room temperature in 2 hours and left for a further two hours. The solvent was evaporated under vacuum to 5 vol and EtOAc (10 vol) was added. The suspension was filtered on Sterimat and the solid washed with EtOAc (5 vol). The EtOAc was extracted with 2N HCl solution (10

35

vol x 2) and the combined water solutions were washed with EtOAc (10 vol). EtOAc (10 vol) was added and the combined water layer was brought to pH 12 with solid KOH. The EtOAc was separated and the water re-extracted with EtOAc (10 ml). The organic phases were combined, washed with water (3 x 10 ml) and evaporated to give the desired compound (1.45 g, 97%).

Stage 3: Synthesis of (+)-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine via direct hydrogenolysis



10

An endeavor tube was charged with the chiral diamine **5** (1.62 g, 1 wt, 5.31 mmol) and dissolved in 10 % conc. sulphuric acid in methanol (HPLC grade, 3 mL, 2 vol), 10 % palladium/carbon (150 mg, 10 % wt; Strem Chemicals, 50 % wet) and submitted for 1 hour at 60 °C and 3 atm of hydrogen. The mixture was left to reach room temperature and filtered over celite. The filter was rinsed with methanol (4 ml x 2.5 vol) and evaporated to 5 volumes. The pale yellow solution was added to 1 N HCl (6 mL, 4 vol), extracted with EtOAc (6 mL, 4 vol) and separated. The organic phase was extracted with 2 N HCl (2 vol) and the combined water layer was basified to pH 12-13 with 6 N NaOH (4 ml, 3 vol). The resulting milky solution gave a white solid after stirring at room temperature at 10 °C for 1 hour. The solid was washed with water (1 vol). After filtration and drying in the oven at 30 °C overnight a white solid was recovered (890 mg, 76 %).

20

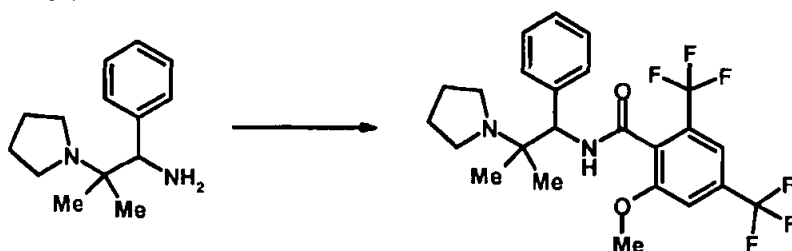
Alternative Stage 3: Synthesis of (+)-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine. Formic acid reduction.

The chiral diamine **5** (1.45 g, 1 wt) was dissolved in formic acid (5 mL, 3.4 vol) and EtOAc (0.5 mL). 10 % Palladium/carbon (300 mg, 10 % wt; Strem Chemicals, 50 % wet) was added and the suspension heated to 100 °C. After stirring for 2 hours the reaction was finished giving the formulated derivative. The suspension was cooled to 40-50 °C and filtered on Sterimat. The Pd/C was washed with EtOAc (5 mL x 2). The solvent was evaporated at 50 °C to 3-4 total vol under vacuum, then a solution of 4 N HCl in water (10 mL) was added. The solution was stirred at 100 °C for 3 hours, then at room temperature the water was washed with EtOAc (10 mL x 2). EtOH (2 mL) was added and the solution cooled at 10 °C then NaOH 30 % was added to pH 12-13, maintaining the temperature at approximately 10 °C. A solid was obtained and after 1 hour filtered and washed with cold water (5 mL x 2). The solid was dissolved in CH₂Cl₂ and dried for 14 hours under vacuum at 25 °C giving the desired compound (710 mg, 71%).

30

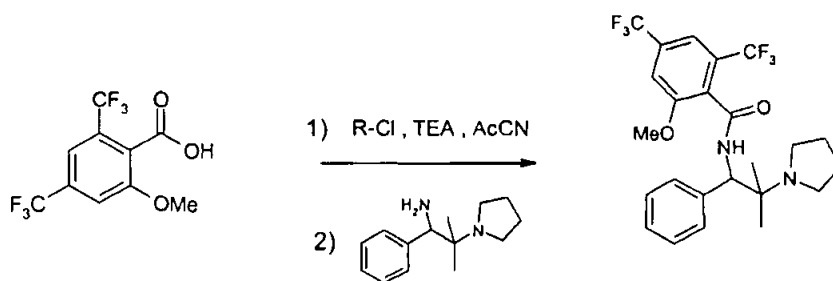
35

Description 4: 2-(Methoxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide chiral



To a solution of diisopropylethylamine (0.915ml; 5.37mmol), 2,4-ditrifluoromethyl-6-methoxy-benzoic acid (0.511g; 1.78mmol) and (+)-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine D3 (0.501g; 1.74mmol) in DMF (50ml) under argon was added HATU (0.676g; 1.78mmol) portionwise. After stirring at room temperature for 3h., followed by standing for ca. 2 days the reaction mixture was purified using an SCX column (an ion exchange column) and the resulting product partitioned between ethyl acetate and water. The solvent was removed in vacuo to afford the title product. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (6H, s), 1.60 – 1.80 (4H, m), 2.55 – 2.75 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.78 (1H, s), 7.20 – 7.40 (7H, m), 7.52 (1H, s). Mass Spectrum (Electrospray LC/MS): Found 489 (MH⁺). C₂₄H₂₆F₆N₂O₂ requires 488. Ret. time 2.06min. Conversion of the title product to the corresponding hydrochloride salt afforded an off-white solid (0.893g; 96%). Due to the use of the chiral intermediate (D3), it is believed that the title product was obtained as a chiral compound.

Description 4a: Alternative steps for R-(-)-2-(methoxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide



R = CH₃SO₂ - , p-MePhSO₂ - , (EtO)₂PO-

(i) Mesylchloride

2,4-ditrifluoromethyl-6-methoxy-benzoic acid (150 mg, 0.55 mmol) was suspended in AcCN (1.5 ml, 10 vol). TEA (0.1 ml, 1.4 eq) was added and the mixture cooled to 0°C. Mesylchloride (0.054 ml, 0.7 mmol) was added and the mixture stirred for 30 min. (+)-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine (100 mg, 0.5 mmol) was added. After stirring for 15 min, TEA (0.1 ml, 1.4 eq) was added and the obtained suspension stirred for 10 min. Methanol (0.2 ml) was added and after stirring for 30 min, the solvent was partially evaporated and the obtained suspension was diluted with EtOAc (2 ml) washed with water

(3 ml), a 0.1% bicarbonate solution, water and evaporated to give the title compound (200 mg, ~80% yield).

(ii) Tosylchloride

5

2,4-ditrifluoromethyl-6-methoxy-benzoic acid (300 mg, 1.1 mmol) was suspended in AcCN (3 ml, 10 vol). TEA (0.2 ml, 1.4 eq) was added and the mixture cooled to 0°C. Tosylchloride (200 mg, 0.7 mmol) was added and the mixture stirred for 30 min at 0°C. (+)-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine (200 mg, 1 mmol) was added. After stirring for 5 min, TEA (0.2 ml, 1.4 eq) was added and the obtained suspension stirred for 30 min at 0°C. The solvent was partially evaporated and the obtained suspension was diluted with EtOAc (5 ml) washed with water (5 ml), 1M NaOH in water (2 x 5 ml), water (5 ml) and evaporated to give the title compound (500 mg, 90% a/a purity, ~70% yield).

10

15

(iii) Diethylchlorophosphate

2,4-ditrifluoromethyl-6-methoxy-benzoic acid (1.58 g, 5.5 mmol) was suspended in AcCN (15 ml, 10 vol). TEA (1.4 ml, 10 mmol) was added and the mixture cooled to 0°C. Diethylchlorophosphate (0.8 ml, 5.5 mmol) was added over 5 min and the mixture stirred for 1 hr 30 min. In a different flask (+)-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine (1.92 g, 5 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (20 ml, 10 vol) and treated with 1M NaOH (10 ml). The organic phase was separated, washed with water and evaporated to ~10 ml total volume. The CH₂Cl₂ solution was added over 15 min to the activated acid solution cooled at -5°C. It was washed with 5 ml CH₂Cl₂. It was left for another 15 minutes at -5°C then the solvent was partially evaporated to approximately 10 vol of total. EtOAc (20 ml) was added, washed with 1M NaOH (2 x 15 ml), water (2 x 15 ml) and then evaporated to give the title compound (2.33 g, 94% yield).

20

25

(iv) Mesylchloride + amine chiral salt

30

2,4-ditrifluoromethyl-6-methoxy-benzoic acid (1.58 g, 5.5 mmol) was suspended in AcCN (15 ml, 10 vol) at -10°C. TEA (0.8 ml, 0.5 vol) was added and the mixture cooled to -10°C for 5 min. Mesylchloride (0.42 ml, 0.25 vol) was added and the mixture stirred for 15 min. CH₂Cl₂ (15 ml) was added and cooled to -15°C. TEA (2 ml) was added followed by (+)-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine (1.9 g, 5 mmol) and CH₂Cl₂ (15 ml). The reaction temperature increased to 5 °C, after stirring at this temperature for 30 min the reaction was terminated. The solvent was partially evaporated and the obtained suspension was diluted with EtOAc (20 ml) washed with 1M NaOH (2 x 20 ml), water (2 x 20 ml). The ethyl acetate was filtered and evaporated to give the title compound (2.4g, 94%)

35

40

(v) Tosylchloride + amine chiral salt

2,4-difluoromethyl-6-methoxy-benzoic acid (1.7 g, 6 mmol) was suspended in AcCN (17 ml, 10 vol) and the mixture cooled to -10°C. TEA (0.77 ml, 5 mmol) was added then tosylchloride (1 g), and the mixture stirred for 20 min. TEA (1.6 ml) was added followed by (+)-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine (1.9 g, 5 mmol) and CH₂Cl₂ (10 ml).
5 The reaction temperature increased to 0 °C, after stirring at this temperature for 30 min the reaction was terminated. The solvent was partially evaporated to approximately 5 vol, and the obtained suspension was diluted with EtOAc (20 ml), washed with 1M NaOH (2 x 20 ml), then by water-NaOH-NaOH, water (2 x 20 ml). The ethyl acetate was filtered and evaporated to give the title compound (2 g , 80% a/a purity, ~70% yield).

10

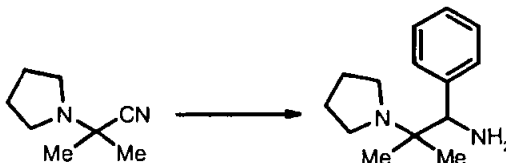
(vi) Diethylchlorophosphate + amine chiral salt

2,4-difluoromethyl-6-methoxy-benzoic acid (1.58g, 5.5mmol) was suspended in AcCN (15 ml, 10 vol). TEA (1.4ml, 10mmol) was added and the mixture cooled to 0°C.
15 Diethylchlorophosphate (0.8ml , 5.5mmol) was added over 5 min and the mixture stirred for 1 hr 30 min. The mixture was cooled to -20°C, CH₂Cl₂ (10 ml) was added at -20°C followed by (+)-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine (1.92 g, 5 mmol) followed by CH₂Cl₂ (5 ml). After stirring for 5 min, TEA (0.8 ml) was added and after stirring at -10 °C for 1hr 30min the reaction was terminated. The solvent was partially evaporated to approximately
20 10 vol, EtOAc (20 ml) was added , washed with 1M NaOH (2 x 15 ml), water (2 x 15 ml) and then evaporated to give the title compound (2.3 g, 96% a/a purity, ~90%yield)

Description 5: 2-(Methoxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide hydrochloride chiral - alternative method

25

Step 1: (±)[2-Methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine (D2)



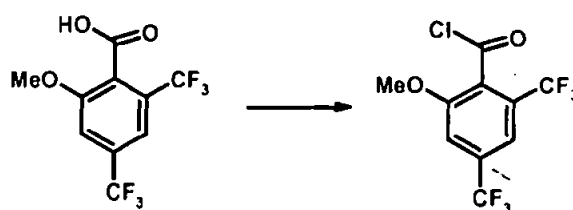
To a solution of 2-methyl-2-(1-pyrrolidinyl)propanenitrile D1 (40g; 289.85mmol) in dry THF (0.8L) under nitrogen, cooled at -78°C, was added dropwise a solution of phenyl lithium in dibutyl ether over 40 minutes (305.1mL of a 1.9M solution; 579.70mmol). After 2h the reaction was allowed to reach room temperature and then stirred overnight at this temperature. The mixture was quenched at 0°C with a saturated solution of NaHCO₃ (0.8L) and stirred for 15 minutes and diluted with water (ca.0.6L). The phases were separated and the aqueous back extracted with diethylether (2x1L). The collected organics were dried over Na₂SO₄ and evaporated in vacuo to get 90g of crude material as a yellow oil that was dissolved in methanol (1L) at 0°C and treated portionwise with sodium borohydride (21.93g; 579.70mmol). After 1 hour at 0°C and then overnight at room temperature the mixture was cooled and quenched with water (ca.0.5L). Methanol was evaporated in vacuo and the aqueous phase, diluted with water (200mL), was extracted with DCM (3x800mL).
30
35
40

The collected organics were dried over Na_2SO_4 and evaporated in vacuo to get the title product (51g) as a yellow solid, used in step 2 without further purification.

Step 2: [2-Methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine R(-) α methoxy phenyl acetic acid salt

[2-Methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine D2 from step 1 (51g; 234mmol) was dissolved in isopropanol (0.765L, 15 volumes, relative volumes being referred to the quantity of [2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine). To this stirred solution, heated at 50°C , was added a solution of R(-) α methoxy phenyl acetic acid (38.83g; 234mmol) in isopropanol (0.255L, 5 volumes, relative volumes being referred to the quantity of [2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine). After 1.5h the mixture was cooled to room temperature and then left stirring at this temperature overnight. The solid was recovered by filtration and washed with cold isopropanol. This solid (40.5g) was suspended in isopropanol (0.648L, 16 volumes, relative volumes being referred to the quantity of solid obtained in the last filtration step), and heated at 60°C for 2h, at room temperature overnight and recovered by filtration. This solid (38.5g) was suspended in isopropanol (0.616L, 16 volumes, relative volumes being referred to the quantity of solid obtained in the last filtration step), and heated at 60°C for 2h and at room temperature overnight, then recovered by filtration. This solid (37.8g) was suspended in isopropanol (0.756L, 20 volumes, relative volumes being referred to the quantity of solid obtained in the last filtration step), and heated at 60°C for 2h and at room temperature overnight, then recovered by filtration. This solid (36.5g) was suspended in isopropanol (0.912L, 25 volumes, relative volumes being referred to the quantity of solid obtained in the last filtration step), and heated at 60°C for 2h and then filtered at room temperature. This solid (34g) was suspended in isopropanol (0.850L, 25 volumes, relative volumes being referred to the quantity of solid obtained in the last filtration step), and heated at 60°C for 2h and filtered at room temperature. This solid (31.5g) was suspended in isopropanol (0.787L, 25 volumes, relative volumes being referred to the quantity of solid obtained in the last filtration step), and heated at 60°C for 2h, cooled down to 40°C and then filtered to get the title material (27g) as a white solid.

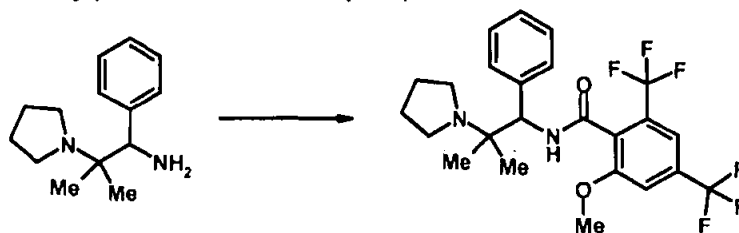
Step 3: 2-(Methoxy)-4,6-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride



To a solution of 2-(methoxy)-4,6-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (20.2g; 70.14mmol) in dry DCM (400mL), at 0°C , was added dropwise oxalyl chloride (13.4mL; 154.31mmol) followed by dry DMF (5 drops). The reaction was allowed to reach room temperature. After overnight stirring the solvent was evaporated in

vacuo to get the title product (23.5g) as a yellow slurry used without further purification.

Step 4: 2-(Methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide chiral (E15)



[2-Methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine R(-)- α methoxy phenyl acetic acid salt from step 2 (22g; 57.3mmol) was suspended in DCM at 0°C, treated with 1M NaOH solution (86mL) and stirred at room temperature for 20 minutes. To the mixture water (250mL) was added, the phases separated and the aqueous one extracted with DCM (2x300mL). The collected organics were dried over Na₂SO₄ and evaporated in vacuo to get 12.3g of white solid that was diluted with dry DCM (200mL) under nitrogen and cooled at 0°C. To this solution was added triethylamine (23.92mL; 172mmol) and a solution of 2-(methyloxy)-4,6-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride from Step 3 in dry DCM (190ml of a 200mL solution in DCM of the step 3 material) over 30 minutes. The reaction was left stirring at room temperature for 2 hours and then quenched with a saturated solution of NaHCO₃ (ca.450mL). The phases were separated and the organic one washed with water (500mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated in vacuo to get crude material that was purified by silica gel flash chromatography eluting with DCM/methanol 97/3. Evaporation of the solvent afforded the title material (26g) as a pale yellow solid.

Step 5: 2-(Methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide hydrochloride chiral

2-(Methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide from step 4 (10g; 20.47mmol) was dissolved in dry ethyl ether (200mL), cooled to 0°C and treated with 1M solution of HCl in ethyl ether (21.5mL; 21.49mmol). After 0.5h the solid was collected by filtration, washed with diethyl ether and dried at 45°C overnight to get the title material (9.1g) as a pale yellow solid. Due to the use of the chiral intermediate made in step 2, it is believed that the title product was obtained as a chiral compound.

In a different batch, 2-(methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide hydrochloride was made using the chiral intermediate: (+)-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine, and the specific rotation of the resulting compound was determined to be -32.6°.

In a separate crystal structure study, the absolute configuration of (-)-2-(methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide was determined to be R.

5 Example 1: R-(-)-2-(Methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide monosuccinate

Method (a)

4.84g of 2-(Methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide hydrochloride, prepared according to Description 5, were treated with 150mL of 2M solution of NaHCO₃ and 250mL of EtOAc. The mixture was stirred for 20 minutes and then the aqueous phase was extracted with EtOAc. Combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and evaporated to dryness to get 2-(methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide (free base) 4.5g as a white solid.

300.3mg of the 2-(methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide and 73mg (1 eq) of succinic acid were dissolved in 4ml EtOAc with stirring, sonication and heating. 2ml heptane was then added dropwise to the solution with stirring. A gummy solid began to form, so this was taken into solution with heating. On cooling to ambient, solid began precipitating from solution. The slurry thickened considerably over the next hour, and was allowed to stir overnight at ambient. The solid was then isolated by filtration and dried overnight *in vacuo* at 40°C. 322.26mg of the title compound was recovered after drying (86% th).

Method (b) (alternative, scale up method)

Stage 1

A mixture of pyrrolidine (1wt) and acetone (1 vol) in toluene (4 vol) was cooled to 0°C -6°C. A solution of potassium cyanide (1wt) in water (5 vol) was added portionwise maintaining the temperature below 6 °C. The mixture was stirred for 1.5 hr to 2 hrs at 0°C -6°C.. The two phase were separated and the organic one washed with a brine solution (4 vol). The combined aqueous phases from above were extracted with toluene (8 vol). The combined organic phases were filtered on a magnesium sulphate pad under pressure (min 1 hour) to give 2-methyl-2-(1-pyrrolidinyl)propanenitrile (D3 above). The solution was cooled to -60°C to -50°C. A solution of 1.9 M phenyllithium in dibutylether (8.9 wt) was added keeping the temperature below -50°C. After the addition, the mixture was stirred for additional 1 to 1.5 hrs at -60° to -50°C, and then it was warmed to 15 to 25°C. Acetone (1.5 vol) was added allowing the exotherm to increase the contents temperature up to a maximum of 40°C. The mixture was cooled to 20°C to 26°C and water (10 vol) was added. The phases were stirred for 30-60 min and then separated. The organic layer was washed with a brine solution (10 vol) and evaporated to dryness. The crude was then dissolved in methanol (11 vol) and the solution cooled to 0°C to 6°C. A solution of NaBH₄ (0.4wt) in aqueous 1M NaOH (3.2 vol) was added maintaining the temperature between 0°C to 6°C. Water (2 vol) was added. The

46

reaction mixture was stirred for 1-2 hrs at 0-6°C. Water (3.5 vol) was added to the mixture, maintaining the contents below 10°C, followed by acetic acid (2.5 wt), maintaining the contents below 15°C. The mixture was stirred for 15 to 30 minutes then further water (5 vol) was added maintaining the contents below 15°C. The mixture was stirred for 15-30 min, maintaining continuously below 15°C and then the two phases separated. A solution of aqueous 1M NaOH (about 4 vol) was added to the aqueous phase, maintaining the contents below 30°C to adjust the pH >12. After 30-60 min stirring, toluene (8 vol) was added and the two phases separated. The aqueous phase was extracted with toluene (2 vol). A 1M HCl aqueous solution (10 vol) was added to the combined organic layers maintaining the contents temperature below 30°C. After 15-30 min of stirring, the two phases were separated. The aqueous layer was washed two times with toluene (2x4 vol). A solution of NaOH 1M aqueous (3.5 vol) was added to the aqueous layer maintaining the contents temperature below 30°C, to adjust the pH to >12. The resulting suspension was stirred for 30-60 min and then was filtered. The cake was washed with water (2 vol), to give 2-[methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine (D2 above). The crude compound was suspended in water (17 vol) and the mixture was heated to 30°C and stirred at this temperature for 1-2 hrs. It was cooled to 20°C, stirred for 2-3 hrs and filtered. The cake was washed with water (3 vol) and the solid was dried in a vacuum oven at 35°C (yield 65%).

20 Stage 2

2-[methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine (20 g; 1 wt) was dissolved in acetone (15 vol) and the mixture was stirred for 15 min under nitrogen, heating to 40 °C. 15% of a solution of *R*-(-)-methoxyphenylacetic acid (0.726 wt) in acetone (5 vol.) was added and stirred for 15 min at 40°C. After this, [2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine *R*-(-)-a methoxy phenyl acetic acid salt was added, as a seed. The rest of the acid solution was added over 30 min and it was left for the salt to precipitate, keeping the temperature to 40°C and stirring constantly for 1 hr. The suspension was cooled down to room temperature and was left stirring overnight. The solid was filtered and washed with cold acetone (2 x 2 vol). The solid was dried in vacuum oven at 40 °C overnight to give [2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine *R*-(-)-a methoxy phenyl acetic acid salt (yield 49%).

Stage 3

2-Methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]amine *R*-(-)-a methoxy phenyl acetic acid salt (9.1 g, 1 wt) was suspended in DCM (91 ml, 10 vol) and a solution of NaOH 1 M (5 vol, 45 ml) was added. After 15 min, the two phases were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (45 ml, 5 vol). The combined organic phases were concentrated to dryness and dissolved with fresh DCM (3 vol, 27 ml). TBTU (9.11 g, 1 wt), 2-(methoxy)-4,6-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (6.82 g) and triethylamine (344 ml, 0.433 vol) in acetonitrile (45 ml, 5 vol) was stirred at room temperature for 2 hour 40 min and the free base in DCM prepared above was added in 5 minutes. The reaction mixture was stirred for 2 hr 30 min at room temperature.

The reaction mixture was concentrated to 3 vol (27 ml) and fresh ethyl acetate (11 vol, 100 ml). was added. The organic phase was washed with 15% sodium carbonate aqueous solution (4 vol, 36 ml) and water (4 vol, 36 ml). The organic layer was washed with water (1x5 vol + 2x3 vol) and concentrated under vacuum to 4 vol. Further ethyl acetate was added (4 vol, 36 ml). The organic phase was concentrated again to 4 vol. Fresh ethyl acetate was added (7 vol, 63.77 ml). The solution was heated to 70°C and succinic acid (2.25g) was added. After 20 min a seed (final compound) was added. The reaction mixture was stirred for 20 min more at 70°C and then cooled to room temperature and stirred at room tempearutre. The suspension was filtered, the cake washed with ethyl acetate (1x 2 vol) and the solid dried in a vacuum oven, to give 2-(methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide monosuccinate (7.87g, 67%).

Stage 4

2-(methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide monosuccinate (317.63 g, 1 wt) was dissolved in DCM (1588 ml, 5 vol) at room temperature and the solution was stirred for 15 min and filtered. IPA (6.3 vol) was added and the mixture was concentrated to 8 vol. Then a further 3.7 vol was added and distilled again until 8 vol. The mixture was distilled at reflux until 8 vol. The mixture was cooled to 25°C over 90 minutes. 2-(methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide monosuccinate (0.001 wt, 0.3 g), as the seed, was added at 65 °C. The suspension was stirred overnight at room temperature and then filtered and washed with IPA (600 ml, 2 vol) and the solid dried in a vacuum oven at 40°C overnight. Yield 84%.

Example 2: R-(-)-2-(Methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide 1,5-heminapadisylate

300.4mg of the 2-(methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide prepared as described in Example 1 was dissolved in 4ml IPA with stirring, sonication and heating. 114mg of 1,5-naphthalenedisulfonic acid was dissolved in 1ml IPA, and the 2 solutions were combined. A thick gum formed rapidly, so this was taken into solution with heating. On cooling to ambient, solid began precipitating from solution. The slurry thickened considerably over the next hour, and was allowed to stir overnight at ambient. The solid was then isolated by filtration and dried overnight *in vacuo* at 40°C, and then for a further night at 60°C. 343.95mg of the title compound was recovered after drying (83% th).

Table 1: XRPD angles and d spacings for R-(-)-2-(Methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide monosuccinate

2θ / °	d-spacing / Å
8.0	11.1

8.8	10.1
10.6	8.3
11.1	7.9
11.2	7.9
12.5	7.1
13.2	6.7
14.0	6.3
14.4	6.2
15.9	5.6
16.1	5.5
16.6	5.3
17.2	5.1
17.4	5.1
17.6	5.0
17.9	4.9
18.4	4.8
18.6	4.8
18.8	4.7
19.7	4.5
20.3	4.4
21.3	4.2
22.3	4.0
22.6	3.9
22.9	3.9
23.2	3.8
23.9	3.7
24.6	3.6
25.2	3.5
25.5	3.5
26.5	3.4

Table 2: XRPD angles and d spacings for R-(-)-2-(Methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidiny)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide 1,5-heminapadisylate

2θ / °	d-spacing / Å
8.0	11.0
8.9	10.0
9.3	9.5
9.7	9.1
11.3	7.9
11.6	7.6
11.9	7.4

14.4	6.2
14.6	6.1
14.9	5.9
15.3	5.8
15.8	5.6
16.0	5.5
16.6	5.3
17.2	5.1
17.9	5.0
18.2	4.9
19.4	4.6
19.9	4.5
20.8	4.3
21.1	4.2
21.4	4.1
21.7	4.1
22.2	4.0
22.6	3.9
23.2	3.8
24.1	3.7
24.5	3.6
24.9	3.6
25.3	3.5
26.3	3.4
29.4	3.0

Description of Figures

Figure 1: X-Ray powder diffraction data obtained for R-(-)-2-(Methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate. Characteristic peaks for the solid state form are summarised in Table 1 with and calculated lattice spacings. Peak positions were measured using Highscore software.

Figure 2: X-Ray powder diffraction data obtained for R-(-)-2-(Methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate. Characteristic peaks for the solid state form are summarised in Table 1 with and calculated lattice spacings. Peak positions were measured using Highscore software.

Figure 3: Differential Scanning Calorimetry (DSC) thermogram of R-(-)-2-(Methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate. The sample shows an endotherm, with onset temp=181°C, due to melt event.

Figure 4: Differential Scanning Calorimetry (DSC) thermogram of R-(-)-2-(Methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide

napadisylate. The sample shows an endotherm with onset temp=301°C, due to melt event. Minor endotherms are also observed with onset temp=159°C, possibly due to solvent loss or melt event and at onset temp=225°C, possibly due to a melt event.

X-Ray Powder Diffraction

- 5 The data were acquired on a PANalytical X'Pert Pro™ powder diffractometer, model PW3040/60, serial number DY1850 using an XCelerator™ detector. The acquisition conditions were: radiation: Cu K α , generator tension: 40 kV, generator current: 45 mA, start angle: 2.0°2 θ , end angle: 40.0°2 θ , step size: 0.0167°2 θ , time per step: 31.75 seconds. The sample was prepared by mounting a few milligrams of sample on a Si wafer (zero background) plates, resulting in a thin layer of powder.
- 10

It will be recognised that spectra and diffraction data will vary slightly according to various factors such as the temperature, concentration and instrumentation used. The skilled person will recognise that XRPD peak positions are affected by differences in sample height.

- 15 The peak positions quoted herein are thus subject to a variation of +/- 0.15 degrees 2-theta.

- It should be noted that more than one polymorph of the salt may have existed in the samples tested. This may have caused some of the minor peaks in the XRPD reading. A skilled person would understand that such minor peaks may not appear in an XRPD reading for a sample containing only one polymorph.
- 20

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

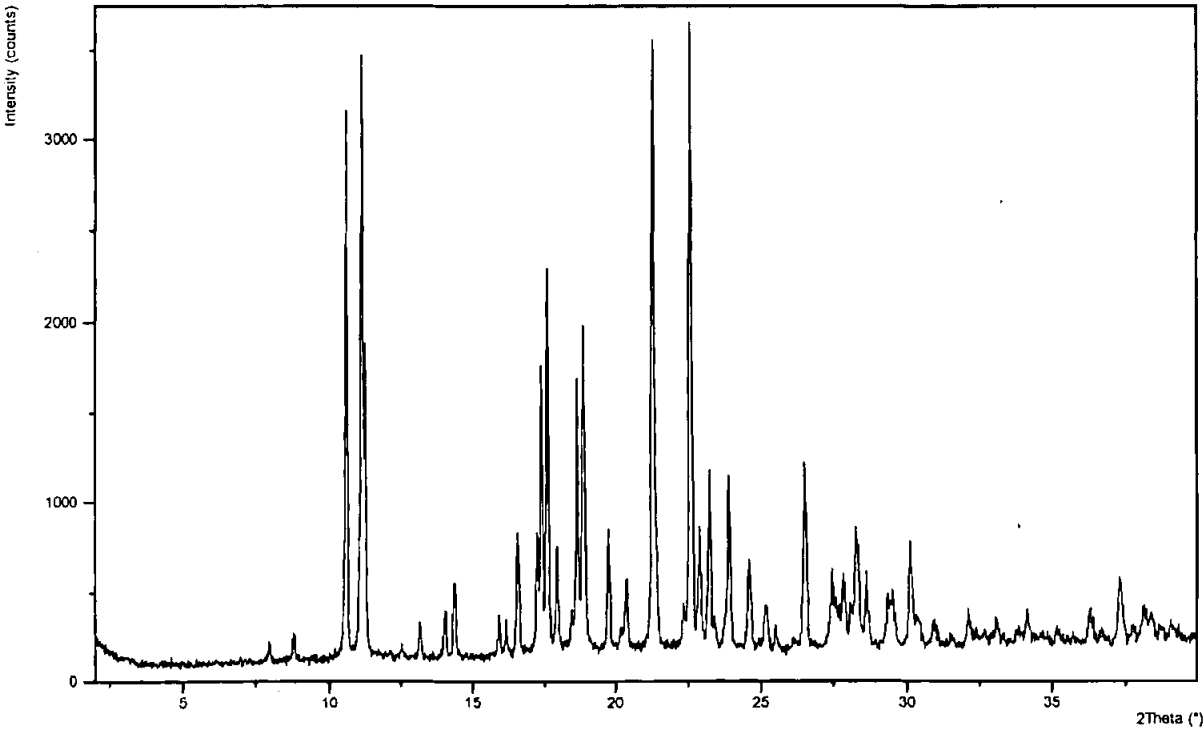
- DSC thermograms were obtained using a TA Q1000 calorimeter, serial number 1000-0126. The samples were weighed into an aluminium pan, a pan lid placed on top and lightly crimped without sealing the pan. The experiment was conducted using a heating rate of 10°C min⁻¹.
- 25

Claims

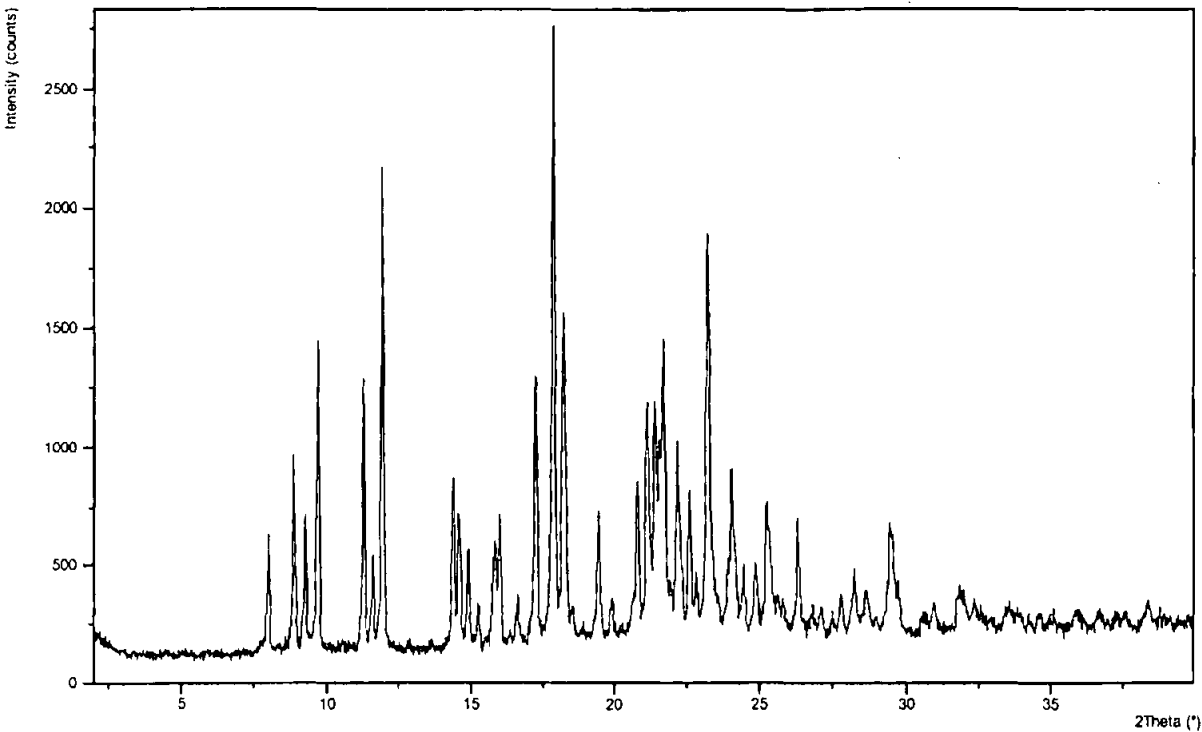
1. 2-(Methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide succinate or a solvate thereof.
- 5 2. 2-(Methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate or a solvate thereof.
3. A compound as claimed in claim 1, which is 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide monosuccinate or a solvate thereof.
4. A compound as claimed in claim 1, which is R-(-)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide monosuccinate or a solvate thereof.
- 10 5. A compound as claimed in claim 1, which is S-(+)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide monosuccinate or a solvate thereof.
- 15 6. A compound as claimed in claim 2 which is 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide-1,5-napadisylate or a solvate thereof.
7. A compound as claimed in claim 2 which is 2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide-1,5-heminapadisylate or a solvate thereof.
- 20 8. A compound as claimed in claim 2, which is R-(-)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide 1,5-heminapadisylate or a solvate thereof.
9. A compound as claimed in claim 2, which is S-(+)-2-(methyloxy)-*N*-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide 1,5-heminapadisylate or a solvate thereof.
- 25 10. A compound as claimed in any of claims 1-9, in crystalline form.
11. A compound as claimed in claim 1 having an X-ray powder diffraction pattern, wherein said X-ray powder diffraction pattern comprises 2 theta angles at one or more positions selected from the group consisting of 10.6 ± 0.1 , 11.1 ± 0.1 and 21.3 ± 0.1 degrees.
- 30 12. A compound as claimed in claim 1 having an XRPD diffractogram substantially as illustrated in Figure 1.
13. A compound as claimed in claim 1 having an XRPD diffractogram with signals substantially as listed in Table 1.
14. A compound as claimed in claim 2 having an XRPD diffractogram substantially as illustrated in Figure 2.
- 35 15. A compound as claimed in claim 2 having an XRPD diffractogram with signals substantially as listed in Table 2.
16. A compound as claimed in any of claims 1-15 for use in therapy.
17. A compound as claimed in any of claims 1-15 for use in the treatment of a disorder mediated by GlyT1.
- 40 18. A compound as claimed in any of claims 1-15, for use in the treatment of psychosis.
19. A compound as claimed in any of claims 1-15, for use in the treatment of schizophrenia, dementia or attention deficit disorder.

20. A method of treating a mammal, including a human, suffering from or susceptible to a disorder mediated by GlyT1, which comprises administering an effective amount of a compound as claimed in any of claims 1-14.
21. A method of treating a mammal, including a human, suffering from or susceptible to psychosis, which comprises administering an effective amount of a compound as claimed in any of claims 1-14.
22. A method as claimed in claim 20, wherein the psychosis is schizophrenia, dementia or attention deficit disorder.
23. Use of a compound as claimed in any of claims 1-15 in the preparation of a medicament for the treatment of a disorder mediated by GlyT1.
24. Use of a compound as claimed in any of claims 1-15 in the preparation of a medicament for the treatment of psychosis.
25. The use as claimed in claim 24, wherein the psychosis is schizophrenia, dementia or attention deficit disorder.
26. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in any of claims 1-15 and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.
27. A pharmaceutical composition as claimed in claim 26 further comprising one or more other therapeutic agents, selected from antidepressant agents (selected from 5HT3 antagonists, serotonin agonists, NK-1 antagonists, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), noradrenaline re-uptake inhibitors (SNRI), tricyclic antidepressants, dopaminergic antidepressants, H3 antagonists, 5HT1A antagonists, 5HT1B antagonists, 5HT1D antagonists, D1 agonists, M1 agonists); anticonvulsant agents; atypical antipsychotic drugs and cognitive enhancers.

5



5]



COMPUESTOS QUE TIENEN ACTIVIDAD EN EL TRANSPORTADOR GLYT1

La presente invención se refiere a nuevas sales de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida y sus solvatos, formulaciones farmacéuticas, a procesos para su preparación y a su uso en medicina.

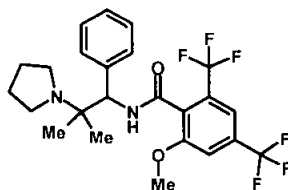
5 La clonación molecular reveló la existencia en cerebros de mamíferos de dos clases de transportadores de glicina, denominados GlyT1 y GlyT2. Se halló GlyT1 predominantemente en el cerebro anterior y su distribución corresponde a la de las vías glutamatérgicas y los receptores de NMDA (Smith, *et al.*, *Neuron*, 8, 1992: 927-935). También reveló la clonación molecular la existencia de tres variantes de GlyT1,
10 denominadas GlyT-1a, GlyT-1b y GlyT-1c (Kim *et al.*, *Molecular Pharmacology*, 45, 1994: 608-617), cada una de las cuales muestra una distribución única en los tejidos del cerebro y periféricos. Las variantes aparecen por división diferencial y uso de exones y difieren en sus regiones N-terminales. GlyT2, por el contrario, se halla predominantemente en el tronco del encéfalo y la médula espinal, y su distribución
15 corresponde aproximadamente a la de los receptores de glicina sensibles a estricnina (Liu *et al.*, *J. Biological Chemistry*, 268, 1993: 22802-22808. Jursky y Nelson, *J. Neurochemistry*, 64, 1995 : 1026-1033). Otra característica distintiva del transporte de glicina mediado por GlyT2 consiste en que no está inhibida por sarcosina como es el caso del transporte de glicina mediado por GlyT1. Estos datos son consistentes con el
20 punto de vista de que, al regular los niveles sinápticos de glicina, GlyT1 y GlyT2 influyen selectivamente la actividad de los receptores de NMDA y los receptores de glicina sensibles a estricnina, respectivamente.

Los receptores de NMDA están implicados de forma crítica en la memoria y el aprendizaje (Rison y Staunton, Neurosci. Biobehav. Rev., 19 533-552 (1995); Danysz
25 *et al.*, Behavioral Pharmacol., 6 455-474 (1995)); y, por otro lado, la función disminuida de la neurotransmisión mediada por NMDA parece subyacer o contribuir a los síntomas de esquizofrenia (Olney y Farber, Archives General Psychiatry, 52, 998-1007 (1996). De esta manera, los agentes que inhiben GlyT1 y incrementan así la activación de la glicina de los receptores de NMDA se pueden usar como nuevos
30 antipsicóticos y agentes antidemencia, y para tratar otras enfermedades en las que están alterados los procesos cognitivos, tales como trastornos de déficit de atención y síndromes cerebrales orgánicos. Por el contrario, la hiperactivación de los receptores de NMDA fue implicada en un sinnúmero de estados patológicos, en particular la muerte neuronal asociada con accidente cerebrovascular y posiblemente
35 enfermedades neurodegenerativas, tales como mal de Alzheimer, demencia

multiinfarto, demencia por sida, enfermedad de Huntington, mal de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica u otras condiciones en las que se produce la muerte celular neuronal, tales como accidente cerebrovascular o trauma cerebral. Coyle & Puttfarcken, Science, 262, 689–695 (1993); Lipton y Rosenberg, New Engl. J. of Medicine, 330, 613–622 (1993); Choi, Neuron, 1, 623–634 (1988). De esta manera, los
5 agentes farmacológicos que aumentan la actividad de GlyT1 darán como resultado una reducida activación de glicina de receptores de NMDA cuya actividad puede ser usada para tratar estos estados y estados patológicos relacionados. De manera similar, los fármacos que bloquean directamente el sitio de glicina de los receptores de
10 NMDA se pueden usar para tratar estos estados y estados patológicos relaciones.

Se revelan 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida y su sal de hidrocloreuro en el documento WO 2006067423 como inhibidores del transporte de glicina y de utilidad en la preparación de medicamentos para tratar trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos, en particular
15 psicosis, demencia o trastorno de déficit de atención.

La estructura de la 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida se indica a continuación:



El compuesto se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido 2,4-ditrifluorometil-6-metoxi-benzoico y [2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina en un disolvente apropiado como DMF. Como 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida es una molécula quiral, la forma (+) y (-) se pueden preparar por síntesis estereoespecífica y/o por resolución del producto final o cualquier intermediario.

25 Para usar en medicina, hay una necesidad de que el compuesto se prepare en una forma apropiada para aislarlo fácilmente en producción en gran escala y formularlo en un producto aceptable para administrar a pacientes. Es difícil predecir las características físicas de cualquier sal particular de un compuesto y pequeñas diferencias en propiedades físicas pueden significar grandes ahorros en la producción
30 y la formulación de un producto farmacéutico que contiene el compuesto.

La presente invención provee succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida y napadisilato de 2-(metiloxi)-N-

[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida, que se pueden usar como alternativas de una base libre y la sal de hidrocloreto de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida para administración terapéutica o como un intermediario en la preparación de otras sales.

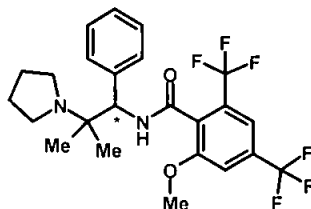
La cristalinidad, las propiedades térmicas, estabilidad y la higroscopía de succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida y napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida están en niveles aceptables para uso comercial.

En consecuencia, la presente invención provee succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos.

La presente invención también provee napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos. Se debe destacar que "napadisilato" es indistinto con "napadisilato" y "naftalendisulfonato". De manera similar, la expresión "ácido napadisílico" es indistinta con "ácido naftalendisulfónico".

Tal como se usa en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, succinato o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida) y un disolvente. Estos disolventes, para los fines de la invención, no deben interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, metanol, etanol y ácido acético. En una realización, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptable adecuados incluyen agua, etanol y ácido acético. En una realización, el disolvente usado es agua.

La 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida existe en dos formas estereoisoméricas, debido a la presencia de un carbono asimétrico, indicadas más abajo con un asterisco:



Los enantiómeros se pueden separar por cromatografía líquida de alto rendimiento u otros medios apropiados, o se pueden obtener por síntesis estereoespecífica usando cualquier método apropiado conocido en el arte. Véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds por E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N.

5 Mander (Wiley-Interscience, 1994).

En una realización, se provee un enantiómero ópticamente puro. La expresión "enantiómero ópticamente puro" significa que el compuesto contiene más de aprox. el 90% del isómero deseado en peso. En una realización, el compuesto contiene más de aprox. el 95% del isómero deseado en peso. En una realización, el compuesto
10 contiene más de aprox. el 99% del isómero deseado en peso, dicho porcentaje en peso basado en el peso total del o de los isómeros del compuesto.

La presente invención incluye el succinato y el napadisilato de ambos enantiómeros posibles de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida, es decir:

15 (R)-(-)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida y

(S)-(+)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida;

así como cualquiera de sus mezclas, tal como la mezcla racémica: (±)-2-(metiloxi)-N-
20 [2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida.

La presente invención comprende las sales de succinato y napadisilato de compuestos racémicos y también las de los enantiómeros individuales.

En una realización, los isómeros estereoquímicos enriquecidos en la configuración succinato de (R)-(-)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o napadisilato de R-(-)-2-
25 (metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida corresponden a al menos el 90% de exceso enantiomérico. En otra realización, los isómeros corresponden a al menos el 95% de exceso enantiomérico. En otra realización, los isómeros corresponden a al menos el 99% de exceso enantiomérico.

30 En una realización, los isómeros estereoquímicos enriquecidos en la configuración succinato de S-(+)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o napadisilato de S-(+)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida corresponden a al menos el 90% de exceso enantiomérico. En otra realización, los

isómeros corresponden a al menos el 95% de exceso enantiomérico. En otra realización, los isómeros corresponden a al menos el 99% de exceso enantiomérico.

Por otra parte, el ácido naftalendisulfónico existe en varias formas isoméricas, tales como ácido 1,5-naftalendisulfónico y 1,3-naftalendisulfónico. La presente invención comprende todas las sales preparadas a partir de todas las formas de ácido naftalendisulfónico, incluyendo ácido 1,5-naftalendisulfónico y ácido 1,3-naftalendisulfónico.

En una realización, la presente invención provee 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,5-napadisilato.

En otra realización, la presente invención provee 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,3-napadisilato.

El succinato o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida se pueden preparar poniendo en contacto cantidades estequiométricas apropiadas con la base libre con ácido succínico o ácido napadisílico. En una realización, la base está en solución. En otra realización, ambos están en solución. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de succinato y napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida. Así, la presente invención incluye:

- 20 – sales de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida con ácido succínico en relación molar de 1:1 (que puede dar una sal de monosuccinato);
- sales de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida con ácido succínico en relación molar de 2:1 (que puede dar una sal de hemisuccinato);
- 25 – sales de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida con ácido napadisílico en relación molar de 1:1 (que puede dar una sal de mononapadisilato); y
- sales de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida con ácido napadisílico en relación molar de 2:1 (que puede dar una sal de heminapadisilato).
- 30

En una realización, se provee succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos en donde la relación de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida a ácido succínico (en moles) es 1:1.

35

En una realización, se provee 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,5-napadisilato o uno de sus solvatos, en donde la relación de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida a ácido napadisilíco (en moles) es 2:1 (es, decir, 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,5-heminapadisilato o uno de sus solvatos).

Así, las expresiones "succinato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida" y " napadisilato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida" tal como se usan en la presente incluyen:

- hemisuccinato de $(\pm)$ -2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida;
- monosuccinato de $(\pm)$ -2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida;
- 15 • hemisuccinato de S-(+)-2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida;
- monosuccinato de S-(+)-2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida;
- hemisuccinato de R-(-)-2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida;
- 20 • monosuccinato de R-(-)-2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida;
- $(\pm)$ -2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,3-heminapadisilato;
- 25 • $(\pm)$ -2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,3-mononapadisilato;
- $(\pm)$ -2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,5-heminapadisilato;
- $(\pm)$ -2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,5-mononapadisilato;
- 30 • S-(+)-2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,3-heminapadisilato;
- S-(+)-2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,3-mononapadisilato;

- S-(+)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,5-heminapadisilato;
- S-(+)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,5-mononapadisilato;
- 5 • R-(-)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,3-heminapadisilato;
- R-(-)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,3-mononapadisilato;
- 10 • R-(-)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,5-heminapadisilato;
- R-(-)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,5-mononapadisilato; y
- una mezcla de uno o varios de los anteriores.

En una realización de la presente invención, el succinato y el napadisilato está
 15 sustancialmente libre de sal alternativa, base libre o impurezas. Por "sustancialmente libre" se entiende que contiene menos del 10%, como menos del 5%, o menos del 2% de impurezas. La impureza pueden ser otros compuestos u otras sales o solvatos de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida.

20 Según el disolvente a partir del cual se recupera el succinato o el napadisilato, se puede obtener el succinato o el napadisilato en forma de un solvato. Un solvatos de este tipo también forma un aspecto de la presente invención. En una realización, el solvato es un solvato farmacéuticamente aceptable. Un solvato adecuado es un hidrato. En una realización, se provee succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida succinato que es un hidrato 1:1,
 25 o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida que es un hidrato 1:1.

La presente invención comprende succinato o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus
 30 solvatos aislados en forma pura o cuando se mezcla con otros materiales.

En consecuencia, en un aspecto se provee succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, en forma aislada.

En otro aspecto, se provee succinato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, en forma pura. En una realización, succinato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o napadisilato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida es más del 90% puro, como más del 95% puro, o más del 98% puro.

Los compuestos de la presente invención pueden tener la capacidad de cristalizar en más de una forma. Esta es una característica conocida como polimorfismo, y se entiende que tales formas polimórficas ("polimorfos") están dentro del alcance de la presente invención. Generalmente, el polimorfismo puede ocurrir como respuesta a cambios en la temperatura o la presión o en ambas y también puede ser el resultado de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos se pueden distinguir por varias características físicas conocidas en la técnica tales como modelos de difracción de rayos X, solubilidad y punto de fusión.

En otro aspecto, se provee succinato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, en forma cristalina.

En otro aspecto más, se provee succinato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, en forma o formas polimórficas.

La presente invención también provee succinato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, cuando se mezclan con otro material, por ejemplo otra sal y/o solvato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida.

Los disolventes más comúnmente usados son apropiados para movilizar la base libre, por ejemplo alcoholes tales como etanol, cetonas tales como acetona, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, y éteres tales como tetrahidrofurano. Los ácidos se pueden añadir como un sólido, como una solución

acuosa o como una solución en un disolvente orgánico tal como etanol, o agua, metanol, propan-2-ol o acetona.

Para la preparación del succinato o napadisilato, la concentración de la base de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-

- 5 bis(trifluorometil)benzamida está, en una realización, en el intervalo del 3 al 25% en peso/volumen, como en el intervalo del 5 al 15%. La concentración de ácido succínico o ácido napadisilílico cuando se usan en solución pueden estar, en una realización, en el intervalo de 0,5 a 10 molar, como, por ejemplo, entre 5 a 10 molar.

- 10 Las sales se pueden aislar en forma sólida por medios convencionales a partir de una de sus soluciones obtenidas de la manera anterior. Por ejemplo, se puede preparar una sal no cristalina por precipitación a partir de solución, secado por pulverización y secado por congelamiento de solución, evaporación de una solución en un vidrio, o secado al vacío de aceites o solidificación de masas fundidas obtenidas de la reacción de la base libre y el ácido.

- 15 Las formas cristalinas se pueden preparar por cristalización directa a partir de un disolvente en el cual el producto tiene una solubilidad limitada o por trituración o cristalización de otra manera de una sal no cristalina. Por ejemplo, el succinato o el napadisilato se puede recrystalizar a partir de una variedad de disolventes orgánicos tales como acetonitrilo, butanona, sec-butanol, diclorometano, etanol, 3-pentanona, 20 propan-2-ol y tolueno. Se obtiene un rendimiento mejorado de la sal por evaporación de algo o todo el disolvente o por cristalización a temperatura elevada seguida de enfriamiento controlado, por ejemplo, por etapas. Se puede usar un control cuidadoso de la temperatura de precipitación y siembra para mejorar la reproducibilidad del proceso de producción y la distribución del tamaño de partícula y la forma del producto. En una realización, los polimorfos individuales se cristalizan directamente de 25 una solución de la sal, a pesar de que también se puede llevar a cabo la recrystalización de una solución de un polimorfo usando semillas de otro polimorfo.

Se puede preparar 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida por medio de los procesos establecidos más abajo.

- 30 Todas las formas de ácido succínico y ácido napadisilílico están disponibles en comercios.

- Se pueden obtener succinato o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida en forma de un solvato cuando, durante el aislamiento de una solución, se asocia con el disolvente en el que 35 se disuelve. Cualquiera de estos solvatos forma otro aspecto de esta invención. Los

solvatos se pueden devolver a la sal de succinato o napadisilato no solvatada por calentamiento, por ejemplo, por calentamiento de una forma hidratada superior a 70 °C.

La presente invención también provee succinato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida caracterizado porque
5 provee un espectro XRPD sustancialmente como se ilustra en la Figura 1.

La presente invención también provee succinato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida caracterizado porque
10 provee un espectro XRPD con señales sustancialmente como se enumeran en la Tabla 1.

La presente invención también provee napadisilato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida, caracterizado porque
provee un espectro XRPD sustancialmente como se ilustra en la Figura 2.

La presente invención también provee napadisilato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida, caracterizado porque
15 provee un espectro XRPD con señales sustancialmente enumeradas en la Tabla 2.

Se halló que la 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida es un inhibidor del transportador de glicina de tipo GlyT1. Los compuestos que son inhibidores de GlyT1 son útiles en el tratamiento de estados
20 patológicos que requieren una modulación de GlyT1. También se halló que la 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida tiene una mayor afinidad con GlyT1 que con GlyT2.

Así, los compuestos son apropiados para el tratamiento de determinados trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. Tal como se usan en la presente, los
25 términos "tratamiento" y "tratar" se refieren al alivio y/o cura de los síntomas establecidos así como a la prevención. Tal como se usa en la presente, la expresión "trastorno psicótico" incluye la expresión "trastorno psiquiátrico".

En consecuencia, la invención provee succinato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos o
30 napadisilato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos para usar en terapia.

En particular, la invención provee succinato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos o
napadisilato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-

bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos para usar en el tratamiento de un trastorno mediado por GlyT1.

Tal como se usa en la presente, la expresión "un trastorno mediado por GlyT1" se refiere a un trastorno que se puede tratar por medio de la administración de un medicamento que altera la actividad del transportador de GlyT1. Como se describió con anterioridad en la presente, la acción de los transportadores de GlyT1 afecta la concentración local de glicina alrededor de los receptores de NMDA. Como se necesita cierta cantidad de glicina para el eficaz funcionamiento de los receptores de NMDA, cualquier cambio de la concentración local puede afectar la neurotransmisión mediada por NMDA. Tal como se describió en la presente con anterioridad, los cambios en la neurotransmisión mediada por NMDA se implicaron en determinados trastornos psiquiátricos tales como demencia, depresión y psicosis, por ejemplo esquizofrenia, y trastornos de aprendizaje y memoria, por ejemplo trastornos de déficit de atención y autismo. Así, se espera que las alteraciones en la actividad del transportador de GlyT1 influyan sobre estos trastornos.

Los trastornos mediados por GlyT1 mencionados en la presente incluyen trastornos neurológicos y psiquiátricos, que incluyen psicosis tales como esquizofrenia, demencia y otras formas de cognición alterada de trastornos de déficit de atención y síndromes cerebrales orgánicos. Otros trastornos neuropsiquiátricos incluyen psicosis inducidas por fármacos (fenciclidina, cetamina y otros anestésicos disociativos, anfetamina y otros psicoestimulantes y cocaína), psicosis asociada con trastornos afectivos, psicosis reactiva breve, psicosis esquizoafectiva, y psicosis NOS, trastornos de "espectro de esquizofrenia" tales como trastornos de personalidad esquizoide o esquizotípicos, o enfermedad asociada con psicosis (tales como depresión principal, trastorno maniaco-depresivo (bipolar), mal de Alzheimer y síndrome de estrés postraumático), y trastornos tales como autismo, depresión, olvidos benignos, trastornos de aprendizaje en la infancia, lesión cerrada en la cabeza, emesis, agresión, trastornos de movilidad gástrica y vértigo.

En el contexto de la presente invención, los términos que describen las indicaciones utilizadas en esta memoria están clasificadas 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.

Se usan succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida y napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida en el tratamiento de esquizofrenia que incluye los subtipos tipo paranoide (295,30), tipo desorganizado (295,10), tipo catatónico (295,20), tipo no diferenciado (295,90) y tipo residual (295,60); trastorno esquizofreniforme (295,40); trastorno esquizoafectivo (295,70) que incluye los subtipos 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 afección 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 psicótico trastorno no especificado de otra manera (298,9).

También se usan succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida y napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida en el tratamiento de trastornos de ánimo que incluyen episodio depresivo mayor, episodio maniaco, episodio mixto y episodio hipomaniaco; trastornos depresivos que incluyen el trastorno depresivo mayor, trastorno distímico (300,4), trastorno depresivo no especificado de otra manera (311); trastornos bipolares que incluyen trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (episodios depresivos mayores recurrentes con episodios hipomaniacos) (296,89), trastorno ciclotímico (301,13) y trastorno bipolar no especificado de otra manera (296,80); otros trastornos del estado de ánimo incluyendo el trastorno del estado de ánimo 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 de ánimo inducido por sustancias (incluyendo los subtipos con síntomas depresivos, con síntomas maniacos y con síntomas mixtos) y trastorno del estado de ánimo no especificado de otra manera (296,90):

También se usan succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida y napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida en el tratamiento

de trastornos de ansiedad que incluyen ataque de pánico, agorafobia, trastorno de pánico, agorafobia sin historial de trastorno de pánico (300,22), fobia específica (300,29) que incluye los subtipos animal, tipo de medioambiente natural, tipo de lesión de inyección de sangre, tipo situacional y otro tipo), fobia 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 condición médica general (293,84), trastorno de ansiedad inducida por sustancia y trastorno de ansiedad no especificado de otra manera (300,00).

10 También se usa succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida y napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida en el tratamiento de trastornos relacionados con sustancia que incluye trastornos de uso de sustancia tales como dependencia de sustancia y abuso de sustancia; trastornos inducidos por
15 fármacos tales como la intoxicación por fármacos, abstinencia de drogas, delirio inducido por fármacos, demencia persistente inducida por fármacos, trastorno amnésico persistente inducido por fármacos, trastorno psicótico inducido por fármacos, trastorno del estado de ánimo inducido por fármacos, trastorno de ansiedad inducido por fármacos, disfunción sexual inducida por fármacos, trastorno del sueño inducido
20 por fármacos y trastorno con percepción alucinógena persistente (escenas retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol, tales como la dependencia al alcohol (303,90), alcoholismo (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
25 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 anfetaminas (o similares a anfetaminas) tales como la dependencia
30 de anfetaminas (304,40), abuso de anfetaminas (305,70), intoxicación por anfetaminas (292,89), abstinencia de anfetaminas (292,0), delirio por intoxicación con anfetaminas, trastorno psicótico inducido por anfetaminas, trastorno del estado de ánimo inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, disfunción sexual inducida por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas y trastorno no
35 especificado de otra manera relacionado con 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 el cannabis tales como la dependencia del cannabis (304,30), abuso de cannabis (305,20), intoxicación con cannabis (292,89), delirio por intoxicación con cannabis, trastorno psicótico inducido por cannabis, trastorno de ansiedad inducido por cannabis y trastorno relacionado con cannabis 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 tal como la dependencia a 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 de ánimo inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos y trastorno relacionado con alucinógenos no especificado de otra manera (292,9); trastornos relacionados con inhalantes tal como la dependencia a inhalantes (304,60), abuso de inhalantes (305,90), intoxicación con inhalantes (292,89), delirio por intoxicación con inhalantes, demencia persistente inducida por inhalantes, trastorno psicótico inducido por inhalantes, trastorno del estado de ánimo inducido por inhalantes, trastorno de la ansiedad inducido por inhalantes y trastorno relacionado con inhalantes no especificado de otra manera (292,9); trastornos relacionados con la nicotina tal 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 tal 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 de ánimo inducido por opioides, disfunción sexual inducida por opioides, trastorno del sueño inducido por opioides y trastorno relacionado con opioides no especificado de otra manera (292,9); trastornos relacionados con la fenciclidina (o similares a la fenciclidina) tal como dependencia de la fenciclidina (o similares a la fenciclidina) (304,60), abuso de

fenciclidina (305,90), intoxicación con fenciclidina (292,89), delirio por intoxicación con fenciclidina, trastorno psicótico inducido por fenciclidina, trastorno del estado de ánimo inducido por fenciclidina, trastorno de ansiedad inducido por fenciclidina y trastorno relacionado con fenciclidina no especificado de otra manera (292,9); trastornos
5 relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos tal como la dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (304,10), adicción a 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
10 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 de ánimo inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos
15 o ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos y trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos no especificado de otra manera (292,9); trastorno relacionado con polisustancias, tal como la dependencia de polisustancias (304,80); y otros trastornos relacionados con sustancias (o desconocidos) tales como esteroides anabólicos, inhaladores de nitrato y óxido
20 nitroso.

También se usan succinato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida y napadisilato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida en el tratamiento de trastornos del sueño que incluyen trastornos del sueño primarios tales como
25 disomnias como insomnio primario (307,42), hipersomnio primario (307,44), narcolepsia (347), trastornos del sueño relacionados con la respiración (780,59), trastorno del sueño del ritmo circadiano (307,45) y disomnio no especificado de otro modo (307,47); trastornos primarios del sueño como por ejemplo los parasomnias tales como el trastorno de las pesadillas (307,47), trastorno de terror al sueño
30 (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 por ejemplo el insomnio relacionado con otro trastorno mental (307,42) y el hipersomnio relacionado con otro trastorno mental (307,44); trastorno del sueño debido a una afección generalizada; y trastorno del sueño inducido por sustancias

incluyendo los subtipos de tipo insomnio, de tipo hipersomnio, de tipo parasomnio y de tipo mixto:

También se usan succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida y napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida en el tratamiento de trastornos alimentarios tales como anorexia nerviosa (307,1) que incluyen los subtipos de tipo restructivo y tipo de alimentación por momentos/con vómitos; bulimia nerviosa (307,51) incluyendo los subtipos de tipo con vómito y de tipo sin vómito; obesidad; trastorno de la alimentación compulsiva; y trastorno de la alimentación no especificado de otra manera (307,50).

También se usan succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida y napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida en el tratamiento de trastorno autístico (299,00); 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 de tipo de aparición en la infancia (321,81), de 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 de tics tales como el trastorno de Tourette (307,23):

También se usan succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida y napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida en el tratamiento de trastornos de la personalidad que incluyen los subtipos trastorno paranoide de la personalidad (301,0), trastorno esquizoide de la personalidad (301,20), trastorno esquizotípico de la personalidad (301,22), trastorno de la personalidad antisocial (301,7), trastorno de la personalidad borderline (301,83), trastorno de la personalidad histriónica (301,50), trastorno de la personalidad narcisista (301,81), trastorno de la personalidad de impedimento (301,82), trastorno de la personalidad dependiente (301,6), trastorno de la personalidad obsesivo-compulsiva (301,4) y trastorno de la personalidad no especificada de otra manera (301,9).

Se usan también succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida y napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida en la mejora de la cognición que incluyen el tratamiento de la alteración de la cognición en otras enfermedades tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psíquicos y estados patológicos psíquicos asociados con alteración cognitiva. En el contexto de la presente invención, la expresión alteración cognitiva comprende por ejemplo el tratamiento de la alteración de las funciones cognitivas incluyendo trastornos de la atención, orientación, aprendizaje, memoria (es decir, trastornos de la memoria, amnesia, trastornos amnésicos, síndrome de la amnesia global transitoria y la alteración de la memoria relacionada con la edad) y de la función del lenguaje; la alteración cognitiva como resultado de la apoplejía, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, demencia relacionada con el Sida u otros estados demenciales tales como la demencia multiinfarto, demencia alcohólica, demencia relacionada con el hipotiroidismo y la demencia relacionada con otros trastornos degenerativos tales como la atrofia cerebelar y la esclerosis lateral amiotrófica; otras afecciones agudas o subagudas que pueden producir disminución cognitiva tales como el delirio o la depresión (estados pseudodemenciales) traumatismo, traumatismo craneal, disminución cognitiva relacionada con la edad, apoplejía, neurodegeneración, por estados inducidos fármacos, agentes neurotóxicos, alteración cognitiva leve, alteración cognitiva relacionada con la edad, alteración cognitiva relacionada con el autismo, síndrome de Down, insuficiencia cognitiva relacionada con la psicosis y trastornos cognitivos relacionados con el tratamiento poselectroconvulsivo; y trastornos discinesias tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo neuroléptico inducido y las discinesias tardías.

También se usan succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida y napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida en el tratamiento de disfunciones sexuales que incluyen trastornos del deseo sexual tales como trastorno hipoactivo del deseo sexual (302,71), y trastorno de aversión sexual (302,79); trastorno de la excitación sexual tales como el trastorno de la excitación sexual femenino (302,72) y el trastorno eréctil masculino (302,72); trastornos del orgasmo tales como el trastorno del orgasmo femenino (302,73), trastorno del orgasmo masculino (302,74) y la eyaculación precoz (302,75); trastorno sexual por dolor tales como la dispareunia (302,76) y el vaginismo (306,51); la disfunción sexual

no especificada de otra manera (302,70); la 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
5 de género tales como el trastorno de identidad de género en niños (302,6) y el trastorno de identidad de género en adolescentes o en adultos (302,85); y trastorno sexual no especificado de otra manera (302,9).

También se usan succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida y napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-
10 metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida como anticonvulsivantes. Así, también se usan succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida y napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida en el tratamiento de convulsiones en mamíferos, y particularmente epilepsia en seres
15 humanos. "Epilepsia" incluye los siguientes ataques: ataques parciales simples, ataques parciales complejos, ataques generalizados secundarios, ataques generalizados que incluyen ataques de ausencia, ataques mioclónicos, ataques clónicos, ataques tónicos, ataques clónicos tónicos y ataques atónicos. La invención también provee un método para tratar convulsiones que comprende la administración
20 a un mamífero que lo necesita de una cantidad eficaz de succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos.

También se usan succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida y napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-
25 metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida en el tratamiento de dolor neuropático, por ejemplo, en neuropatía diabética, ciático, dolor de espalda baja no específico, dolor por esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con VIH, neuralgia tales como neuralgia posherpética y neuralgia del trigémino y dolor
30 resultante de trauma físico, amputación, cáncer, toxinas o condiciones inflamatorias crónicas.

En un aspecto de la invención, se provee un método para tratar a un mamífero, que incluye un ser humano, que padece o que es susceptible de un trastorno mediado por GlyT1, que comprende la administración de una cantidad efectiva de succinato de
35 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-

bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos.

En otro aspecto de la invención, se provee el uso de succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por GlyT1.

En una realización, el trastorno mediado por GlyT1 para tratar con el uso o método tal como se describió con anterioridad en la presente es una psicosis, que incluye esquizofrenia, demencia y trastornos de déficit de atención, en particular esquizofrenia.

Como se usa en este documento, la expresión "cantidad eficaz" significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que desea, por ejemplo, un investigador o médico.

Los compuestos para usar de acuerdo con la invención se pueden administrar como materia prima, pero en una realización, se proveen los ingredientes activos en forma de composiciones farmacéuticas.

Conforme a ello, en otro aspecto de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Estas composiciones farmacéuticas se pueden usar en el tratamiento de condiciones clínicas para las que se indica un inhibidor de GlyT1 como, por ejemplo, esquizofrenia. El vehículo debe ser farmacéuticamente aceptable para el receptor y debe ser compatible con él, es decir: no tener un efecto perjudicial sobre los otros ingredientes de la composición. El vehículo puede ser un sólido o un líquido y se puede formular con al menos un succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, y napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, como una formulación de dosis

única. Si se desea también se pueden incorporar otros ingredientes fisiológicamente activos en las composiciones farmacéuticas de la invención.

Los especialistas en la técnica apreciarán que los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse, ventajosamente, junto con uno o más agentes
5 terapéuticos distintos, por ejemplo, diferentes agentes antidepresivos tales como antagonistas de 5HT₃, agonistas de serotonina, antagonistas de NK-1, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (SNRI), antidepresivos tricíclicos, antidepresivos dopaminérgicos, antagonistas de H₃, antagonistas de 5HT_{1A}, antagonistas de 5HT_{1B}, antagonistas de
10 5HT_{1D}, agonistas de D₁, inhibidores de M₁ y/o agentes anticonvulsivantes, así como fármacos antipsicóticos atípicos y potenciadores cognitivos.

Los antagonistas adecuados de 5HT₃ que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de las invenciones incluyen, por ejemplo, ondansetron, granisetron, metoclopramida.

15 Los agonistas de serotonina adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen sumatriptán, rauwolscina, yohimbina, metoclopramida.

Los SSRIs adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen fluoxetina, citalopram, femoxetina, fluvoxamina, paroxetina,
20 indalpina, sertralina, zimeldina.

Los SNRI adecuados que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen venlafaxina y reboxetina.

Los antidepresivos tricíclicos adecuados que pueden usarse combinados con un compuesto de la invención incluyen imipramina, amitriptilina, clomipramina y
25 nortriptilina.

Los antidepresivos dopaminérgicos adecuados que pueden usarse en combinación con un compuesto de la invención incluyen bupropiona y aminaptina.

Los agentes anticonvulsivantes apropiados que pueden usarse en combinación con compuestos de la invención incluyen por ejemplo divalproex, carbamazepina y
30 diazepam.

Los ejemplos de fármacos neurolépticos/antipsicóticos que son útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación: butirofenonas, tales como haloperidol, pimozida y droperidol; fenotiazinas, tales como clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, perfenazina, flufenazina, tifulpromazina, proclorperazina
35 y acetofenazina; tioxantenos, tales como tiotixeno y clorprotixeno;

tenobenzodiacepinas; dibenzodiacepinas; benzoisoxazoles; dibenzotiacepinas; imidazolidinonas; benzoisotiazolil-piperazinas; triazina tal como lamotrigina; dibenzoxacepinas, tales como loxapina; dihidroindolonas, tales como molindona; aripiprazol; y derivados de los mismos que tienen actividad antipsicótica.

- 5 Los ejemplos de marcas registradas y proveedores de fármacos neurolépticos seleccionados son los siguientes: clozapina (disponible con el nombre comercial CLOZARIL[®], de Milan, Zenit Goldline, UDL, Novartis); olanzapina (disponible con el nombre comercial ZYPREXA[®], de Lilly; ziprasidona (disponible con el nombre comercial GEODON[®], de Pfizer); risperidona (disponible con el nombre comercial RISPERDAL[®], de Janssen); fumarato de quetiapina (disponible con el nombre comercial SEROQUEL[®], de AstraZeneca); haloperidol (disponible con el nombre comercial HALDOL[®], de Orto-McNeilo); clorpromazina (disponible con el nombre comercial THORAZINE[®], de SmitKline Beecham (GSK); flufenazina (disponible con el nombre comercial PROLIXIN[®], de Apotecon, Copley, Schering, Teva, y American
- 15 Pharmaceutical Partners, Pasadena); tiotixeno (disponible con el nombre comercial NAVANE[®], de Pfizer); trifluoperazina (dihidrocloruro de 10-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2-(trifluorometil)fenotiazina, disponible con el nombre comercial STELAZINE[®], de SmithKline Beckman; perfenazina (disponible con el nombre comercial TRILAFON[®], de Schering); tioridazina (disponible con el nombre comercial MELLARIL[®], de Novartis, Roxane, HiTech, Teva, y Alfarma); molindona (disponible con el nombre comercial MOBAN[®], de Endo); loxapina (disponible con el nombre comercial LOXITANE[®], de Watson); Además, pueden usarse benperidol (Glianimon[®]), perazina (Taxilan[®]) o melperona (Eunerpan[®])). Otros fármacos neurolépticos incluyen promazina (disponible bajo la marca registrada SPARINE[®]), triflurpromazina disponible
- 25 bajo la marca registrada VESPRIN[®]), cloroprotixeno (disponible bajo la marca registrada TARACTAN[®]), droperidol (disponible bajo la marca registrada INAPSINE[®]), acetofenazina (disponible bajo la marca registrada TINDAL[®]), proclorperazina (disponible bajo la marca registrada COMPAZINE[®]), metotrimeprazina (disponible bajo la marca registrada NOZINAN[®]), pipotiazina (disponible bajo la marca registrada
- 30 PIPOTRIL[®]), ziprasidona y hoperidona.

En una realización, el agente neuroléptico para usar en la invención es olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona u osanetant.

Se comprenderá que los compuestos de la combinación o composición se pueden administrar simultáneamente (tanto en formulaciones farmacéuticas iguales como diferentes), separada o secuencialmente.

En una realización, las terapias combinadas de la invención se administran de forma conjunta. Por administración coadyuvante se entiende la administración solapada o coincidente de cada uno de los componentes como composiciones farmacéuticas o dispositivos separados. Este régimen de administración terapéutica de dos o más agentes terapéuticos se denomina generalmente por los especialistas en la técnica y en este documento administración terapéutica coadyuvante; también se conoce como administración terapéutica aditiva. Dentro del alcance de la presente invención están todos y cada uno de los regímenes de tratamiento en los que un paciente recibe una administración terapéutica separada pero coincidente o solapante de los compuestos de acuerdo con la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos y al menos un agente neuroléptico. En una realización de administración terapéutica coadyuvante como se describe en este documento, un paciente típicamente se estabiliza con la administración terapéutica de uno o más de los componentes durante un periodo de tiempo y después recibe la administración de otro componente. Dentro del alcance de esta invención, se pueden administrar succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos como tratamiento terapéutico conjunto a pacientes que están recibiendo una administración de al menos un agente neuroléptico, pero el alcance de la invención también incluye la administración terapéutica conjunta de al menos un agente neuroléptico a pacientes que están recibiendo la administración de succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos.

Las terapias de combinación de la invención también pueden administrarse simultáneamente. Por administración simultánea se entiende un régimen de tratamiento en el que los componentes individuales se administran juntos, en forma de una sola composición farmacéutica o dispositivo que comprende o contiene los dos componentes, o como composiciones o dispositivos separados, comprendiendo cada uno de ellos uno de los componentes, administrados simultáneamente. Estas

combinaciones de los componentes individuales separados para la combinación simultánea pueden proporcionarse en forma de un kit de partes.

En otro aspecto, en consecuencia, la invención provee un método de tratamiento de un trastorno psicótico por administración terapéutica conjunta de succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, a un paciente que está recibiendo administración terapéutica de al menos un agente neuroléptico. En otro aspecto, la invención provee el uso de succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, en la preparación de un medicamento para la administración terapéutica conjunta para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que está recibiendo administración terapéutica de al menos un agente neuroléptico. La invención también provee succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, para usar para la administración terapéutica conjunta para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que está recibiendo administración terapéutica de al menos un agente neuroléptico.

En otro aspecto, la invención provee un método de tratamiento de un trastorno psicótico por administración terapéutica conjunta de al menos un agente neuroléptico a un paciente que está recibiendo administración terapéutica de succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos. En otro aspecto, la invención provee el uso de al menos un agente neuroléptico en la preparación de un medicamento para la administración terapéutica conjunta para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que está recibiendo administración terapéutica de succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos. La invención también provee al menos un agente neuroléptico para la administración terapéutica conjunta para el

tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que está recibiendo administración terapéutica de succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos.

En otro aspecto, la invención provee un método de tratamiento de un trastorno psicótico por administración terapéutica simultánea de succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, en combinación con al menos un agente neuroléptico. La invención también provee el uso de una combinación de succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, y al menos un agente neuroléptico en la preparación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención también provee el uso de succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, en la preparación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con al menos un agente neuroléptico en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención también provee succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, para usar para la administración terapéutica simultánea con al menos un agente neuroléptico en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención también provee el uso de al menos un agente neuroléptico en la preparación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con compuestos de succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, en el tratamiento de un trastorno psicótico.

En otros aspectos, la invención provee un método de tratamiento de un trastorno psicótico por medio de la administración terapéutica simultánea de una

composición farmacéutica que comprende succinato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, y al menos un agente estabilizador del ánimo o antimaníaco, una composición farmacéutica que comprende succinato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, y al menos un agente estabilizante del ánimo o antimaníaco, el uso de una composición farmacéutica que comprende succinato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, y al menos un agente estabilizante del ánimo o antimaníaco en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno psicótico, y una composición farmacéutica que comprende succinato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, y al menos un agente estabilizante del ánimo o antimaníaco para usar en el tratamiento de un trastorno psicótico.

En otro aspecto, la invención provee un kit de partes para usar en el tratamiento de un trastorno psicótico que comprende una primera forma de dosificación de succinato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, o napadisilato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos, y una u otras formas de dosificación que comprende cada una un agente neuroléptico para la administración terapéutica simultánea.

Dentro del contexto de la presente invención, la expresión trastorno psicótico incluye todos los trastornos ya definidos anteriormente, por ejemplo, esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, trastorno autista, trastorno de hiperactividad/déficit de atención, trastorno de comportamiento destructivo, trastornos de tic, trastornos de personalidad, alteración cognitiva en otras enfermedades, disfunción sexual, depresión, trastorno bipolar y trastornos obsesivos-

compulsivos, y todas las diversas formas de los trastornos mencionados en este documento que se consideran parte de la presente invención.

Para uso en medicina, los compuestos de la presente invención normalmente se administran en forma de una composición farmacéutica normal. En consecuencia, la presente invención provee en otro aspecto una composición farmacéutica que comprende succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención también provee napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede usar en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en esta memoria.

Las posibles formulaciones incluyen aquellas apropiadas para la administración oral, sublingual, bucal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular o intravenosa), rectal, tópica e intranasal y en formas apropiadas para ser administradas por inhalación o insuflación (ya sea por la boca o por la nariz). El medio más adecuado para la administración a un paciente particular dependerá de la naturaleza y gravedad del estado que se está tratando y de la naturaleza del compuesto activo. En una realización, se provee la administración oral

Las formulaciones adecuadas para la administración oral se pueden proporcionar como unidades discretas, tales como comprimidos, cápsulas, sellos de medicamentos o pastillas para chupar, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del compuesto activo; como polvos o gránulos; como soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; o como emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede preparar como una formulación con un perfil de liberación controlada. Esto se puede dar en cualquiera de las formas farmacéuticas mencionadas. Por ejemplo, puede ser una formulación en gel en un vehículo oleoso no acuoso, por ejemplo migliol, con un agente gelante apropiado de ser necesario, por ejemplo metilcelulosa o sílice coloidal hidrofóbica.

Las formulaciones apropiadas para la administración sublingual o bucal incluyen tabletas que comprenden el compuesto activo y, típicamente, una base saborizada como azúcar y goma arábica o tragacanto y pastillas que comprenden el compuesto activo en una base inerte, como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral comprenden generalmente disoluciones acuosas estériles que contienen una cantidad predeterminada del compuesto activo; la disolución es preferiblemente isotónica con la sangre del receptor al que está destinado. Aunque tales disoluciones se administran de forma intravenosa, también pueden administrarse mediante una inyección subcutánea o intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para la administración rectal se pueden proporcionar como supositorios de dosis unitaria que comprenden el ingrediente activo en uno o más vehículos sólidos que forman la base del supositorio, por ejemplo, mantequilla de cacao.

Las formulaciones adecuadas para la aplicación tópica o intranasal incluyen ungüentos, cremas, lociones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles y aceites. Los vehículos adecuados para dichas formulaciones incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y sus combinaciones.

Las formulaciones de compuestos de la invención pueden estar compuestas, por ejemplo, de modo de mejorar el perfil de exposición del compuesto de la invención.

Las composiciones adecuadas para la administración por vía transdérmica incluyen ungüentos, geles y parches.

En una realización, la composición está en forma de dosis unitaria tal como un comprimido, cápsula o ampolla.

Las formulaciones de la invención se pueden preparar por cualquier método adecuado, típicamente mediante mezcla de forma uniforme e íntima del compuesto activo con vehículos líquidos o sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones necesarias y luego, si es necesario, conformado de la mezcla resultante en la forma deseada.

Por ejemplo, un comprimido se puede preparar comprimiendo una mezcla íntima que comprende un polvo o gránulos del principio activo y uno o más ingredientes opcionales, tales como un aglutinante, lubricante, diluyente inerte o agente tensioactivo dispersante o moldeando una mezcla íntima del principio activo pulverizado y un diluyente líquido inerte.

Las soluciones acuosas para la administración parenteral se preparan típicamente disolviendo el compuesto activo en suficiente cantidad de agua para dar la concentración deseada y luego volviendo estéril e isotónica la solución resultante.

Se apreciará que la dosis precisa administrada dependerá de la edad y la condición del paciente y la frecuencia y la vía de administración y dependerá de la última

discreción del médico tratante. El compuesto se puede administrar en dosis únicas o divididas y se pueden administrar una o varias veces, por ejemplo 1 a 4 veces por día.

Una dosis propuesta del ingrediente activo para usar de acuerdo con la invención para la administración oral, sublingual, parenteral, bucal, rectal, intranasal o
 5 tópica a un ser humano (de aprox. 70 kg de peso corporal) para el tratamiento de un trastorno psicótico mediado por un inhibidor de GlyT1, que incluye esquizofrenia, puede ser de aprox. 1 a aprox. 1000 mg, como de aprox. 5 a aprox. 500 mg, o de aprox. 10 a aprox. 100 mg de ingrediente activo por unidad de dosis que se puede administrar, por ejemplo, 1 a 4 veces por día.

10 Los compuestos de la invención se pueden usar como ligandos de PET (por ejemplo rotulados con carbono-11 o flúor-18) o como ligandos de SPECT (por ejemplo rotulados con yodo-123 o tecnecio-99 metaestable) para visualización *in vivo* y cuantificación del transportador GlyT1. Por ejemplo, se pueden usar reproducción de imágenes PET o SPECT del cerebro. En el contexto de esta patente, PET puede ser:
 15 tomografía de emisión de positrones y SPECT (= SPET) puede ser: tomografía de emisión de fotones individuales (computarizada).

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Abreviaturas:

20	THF	tetrahidrofurano	
	DCM	diclorometano	
	DMF	dimetilformamida	
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio	
25	EDC	hidrocloruro de N-(3-(dimetilamino)propil)-N-etilcarbodiimida	
	HOAt	3H-(1,2,3)-triazolo(4,5-b)piridin-3-ol	
	etOAc	acetato de etilo	
	NMP	N-metilpirrolidinona	
	DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina	
30	HOBT	1-Hidroxibenzotriazol hidratado	
	IPA	2-propanol	
	TBTU	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio	
	DMSO	dimetilsulfóxido	
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazineetansulfónico	

Métodos de ensayo biológicos

Las afinidades de los compuestos de esta invención por el transportador de GlyT1 se determinaron por medio del siguiente ensayo:

Se cultivaron células HEK293 que expresaban el transportador de glicina (tipo
5 1) en un medio de cultivo celular [mezcla de DMEM/NUT F12 que contenía 2mM de L-glutamina, 0,8 mg/mL de G418 y 10% de suero de ternero fetal inactivado con calor] a 37 °C y 5% de CO₂. Las células cultivadas hasta el 70–80% de confluencia en frascos T175 se cultivaron y congelaron. Para el ensayo, se descongelaron las células y se resuspendieron a 1,32x10⁶ células/mL en tampón de ensayo [140mM de NaCl, 5,4mM
10 de KCl, 1,8 mM de CaCl₂, 0,8 mM de MgSO₄, 20 mM de HEPES, 5 mM de glucosa y 5 mM de alanina, pH 7,4]. Los compuestos se diluyeron en serie ya sea 3 veces o 4 veces en DMSO desde una concentración máxima de 2,5 mM con cada compuesto dando una curva de dosis-respuesta de 11 puntos de datos. Se añadieron 100 nL de compuesto a cada concentración a la placa de ensayo. Se añadió un volumen igual de
15 perlas Leadseeker™ WGA SPA (12,5mg/ml suspendidas en tampón de ensayo) a la suspensión celular (1,32 x 10⁶) y 5 uL de la suspensión de células/perlas transferidas a cada cavidad de una placa de base sólida blanca de cavidades LV384 (3300 células/cavidad) que contenía 100 nL de compuestos de ensayo. Se añadió sustrato (5 uL) a cada cavidad [dilución 1:100 de [3H]-glicina madre en tampón de ensayo que
20 contenía 2,5 uM de glicina). La concentración final de DMSO era del 1% v/v. Los datos se recogieron usando un Perkin Elmer Viewlux™. Los valores de pIC₅₀ se determinaron con ActivityBase™.

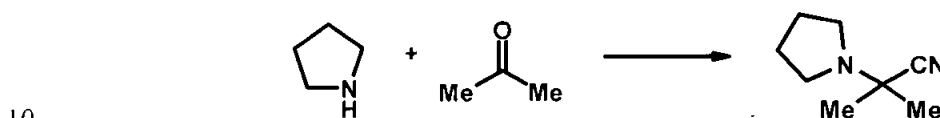
Los compuestos que tenían un pIC₅₀ en el transportador de GlyT1 mayor o igual que 5,0 se consideran activos en el transportador de GlyT1. Se halló que el
25 monosuccinato de R-(–)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida tenía un pIC₅₀ promedio en el transportador de GlyT1 de 7,8 (n = 5). Se halló que el R-(–)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,5-heminapadisilato tenía un pIC₅₀ en el transportador de GlyT1 de 8,3 (n = 1).

30 A lo largo de la sección de ejemplos, se adopta la siguiente terminología respecto de los compuestos quirales: cuando se prepara una mezcla de dos enantiómeros, el compuesto se describe como (±). Cuando se prepara un único enantiómero (es decir, mezcla quiralmente enriquecida en uno de los enantiómeros), se refiere a "quiral". Los enantiómeros individuales de algunos materiales preparados

se identifican en virtud de rotaciones ópticas y tales materiales se identifican como los enantiómeros (+) o (-).

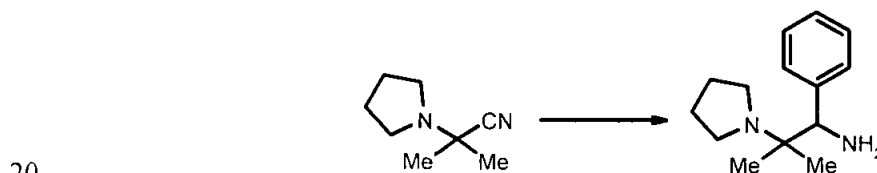
Cuando se describen reacciones que se han realizado de una manera similar a otras, reacciones descritas más completamente con anterioridad, las condiciones de reacción generales usadas fueron esencialmente las mismas. Las condiciones de tratamiento usadas fueron de tipo convencional en la técnica, pero pueden haberse adaptado de una reacción a otra. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote indicado.

Descripción 1: 2-metil-2-(1-pirrolidinil)propanonitrilo



A una mezcla helada agitada de pirrolidina (8,35 ml; 0,1 mol) y acetona (7,34 ml; 0,1 mol) se añadió una solución de cianuro de potasio (6,51 g; 0,1 mol) en agua (50 ml) gota a gota durante 10 min. Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción cruda se extrajo con éter dietílico (2 x 250 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada (150 ml), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a presión reducida para obtener el producto del título en forma de un líquido de color verde pálido (10,7 g; 78%) que se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,51 (6m, H), 1,901,80 (4m, 2.70H), 2,80 (m, 4 H).

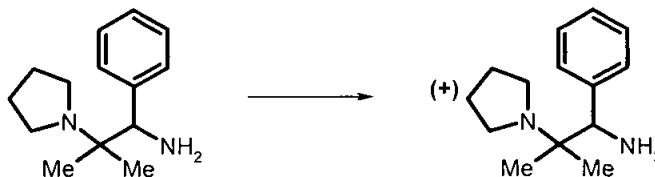
Descripción 2: ($\pm$)[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina



A una solución de 2-metil-2-(1-pirrolidinil)propanonitrilo D1 (10,7 g; 77,54 mmol) en THF (400 ml) a -70°C bajo argón se añadió durante 10 minutos una solución de fenil-litio en éter dibutilico (86,3 ml de una solución 1,8 M; 155 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -70°C durante 2 horas, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió en hielo cuando se añadió hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado (400 ml). Después de agitar durante otros 30 minutos, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con éter (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El aceite residual de color ámbar se disolvió en metanol (400 ml), se enfrió en hielo y se añadió borhidruro de sodio (5,2 g; 137 mmol) en cuatro porciones

durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó con agitación con hielo durante 30 minutos, el hielo se retiró y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió en hielo cuando se añadió agua (50 ml) antes de concentrar al vacío hasta aprox. 70 ml. La mezcla se dividió entre HCl 2 N (100 ml) y acetato de etilo (400 ml) y las capas orgánicas se extrajeron con HCl 2 N (2 x 100 ml). Las capas acuosas ácidas combinadas se lavaron con acetato de etilo (200 ml), se alcalinizaron con 50% de NaOH y se extrajeron con DCM (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados de DCM se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (15 g; 88%) ^1H RMN (CDCl_3), δ : 0,75 (3H, s), 0,99 (3H, s), 1,70 – 1,76 (4H, m), 1,80 (2H, bs), 2,65 – 2,70 (4H, m), 4,08 (1H, s), 7,20 – 7,42 (5H, m).

Descripción 3: (+)- [2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina



Una solución de ácido (R)-(–)- α -metoxifenilacético (8,08 g; 49 mmol) en 2-propanol (50 ml) se añadió gota a gota durante 10 minutos a una solución agitada de [2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina D2 (10,64 g; 49 mmol) en 2-propanol (107 ml) a 57 °C. Después de completar la adición, se continuó agitando durante otros 10 minutos. Luego se retiró el calentamiento y se continuó agitando durante una hora tres cuartos. Se añadió más 2-propanol (100 ml) y la mezcla se filtró y el sólido se lavó con 2-propanol (3 x 50 ml), éter (100 ml) y se secó. El sólido se recrystalizó en 2-propanol hirviendo (1L) y los cristales se filtraron, se lavaron con 2-propanol frío, éter y se secaron. Una muestra se dividió entre hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y DCM y la capa orgánica se pasó a través de un cartucho de separación de fases y se sopló con argón para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ^1H RMN (CDCl_3), δ : 0,75 (3H, s), 0,99 (3H, s), 1,70 – 1,79 (4H, m), 1,85 (2H, bs), 2,65 – 2,70 (4H, m), 4,08 (1H, s), 7,20 – 7,42 (5H, m). HPLC quiral: 97,5% ee, correspondiente al enantiómero más lento 2. $[\alpha]_D^{25} = +28,5^\circ$ ($c=1$, CHCl_3 a 27,5 °C). La base libre resultante se liberó de una manera similar (3,55 g, 66%).

Las condiciones para la resolución del racemato D2 eran las siguientes:–

30 Columna: Chiralcel OD–H 5 μm , 250 x 4,6 mm i.d.
10 micrones de tamaño de partícula
Fase móvil: Heptano : etanol (90:10)

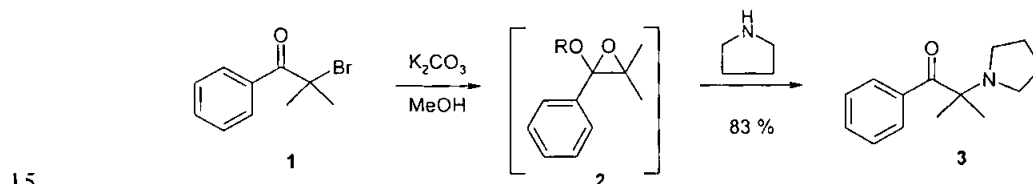
Gradiente: isocrático
 Caudal: 1 ml/min
 Intervalo de longitud de onda UV: 254 nm.
 Tiempo de análisis: 10 min

5 Tiempo de ret.: 5,4 min (enantiómero 1); 7,0 min (enantiómero 2);

Descripción D3a: Síntesis enantioselectiva de (+)-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina

Para la siguiente síntesis enantioselectiva de (+)-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina, todos los reactivos y disolventes se compraron en
 10 AldrichChimica, salvo especificación en contrario. Las reacciones se siguieron con HPLC (método ácido, corrida de 8 min o 2 min fue efectiva) o LC-MS. ¹H-RMN se corrió en 400 MHz, preparando una solución de la muestra en DMSO-d6 o acetona-d6.

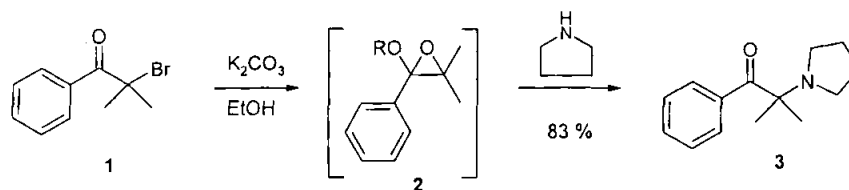
Etapla 1: Procedimiento en un solo recipiente hacia el compuesto 3 en metanol



Se agitaron 2-bromoisobutirofenona **1** (0,05 mol, 11,36 g) y K₂CO₃ al 99% (20 g, 2 p) en metanol (grado HPLC, 25 mL, 2 vol) a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. ¹H-RMN mostró que estaba completo. Se añadió pirrolidina al 99,5% (10 mL, 0,9 vol) a la suspensión y se calentó a 70 °C
 20 durante 40 horas (HPLC, RT_{RP} 1,00; RT_{SP} 1,31; método de 2 min). La elaboración se inició, a pesar de que quedó un poco de material de partida (aprox. 5% a/a). La solución se diluyó con TBME (11 mL, 1 vol) y se filtró. El residuo se enjuagó con TBME (10 mL x 2) y la capa orgánica combinada se concentró al vacío. El aceite resultante se extrajo con EtOAc (20 mL, 2 vol) y se lavó con HCl 2 N (5 mL x 5). La solución
 25 ácida se llevó a pH 12-13 con NaOH acuoso 6 N (aprox. 10 mL, 1 vol) y se extrajo con EtOAc (8 mL x 3). La evaporación de la solución orgánica dio **3** en forma de cristales amarillos (9,58 g, 0,044 mol, rendimiento del 88%). Esta reacción se repitió varias veces, dando como resultado entre el 75-90%.

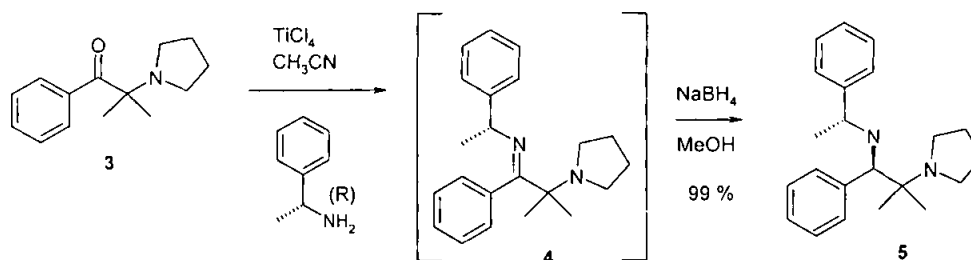
Etapla 1: Procedimiento en un solo recipiente hacia el compuesto 3. Alternativa en etanol

30



Se agitaron 2-bromoisobutirofenona **1** (15 mmol, 3,37 g, 2,5 ml) y K_2CO_3 al 99% (6 g, 1,8 en peso) en etanol 9 ml, 2,7 vol) a temperatura ambiente durante 20 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió pirrolidina al 99,5% (3,5 ml, 1 vol) a la suspensión y se calentó a reflujo durante 24 horas. La solución se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró. El residuo se lavó con EtOAc (20 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml x 2) y se extrajo con HCl 2 N (20 ml x 2). La solución ácida se lavó con EtOAc (20 ml), luego se añadió EtOAc (20 ml) seguido de solución saturada de K_2CO_3 hasta pH 12–13. El EtOAc se separó y el agua se reextrajo con EtOAc (20 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL x 2) y se concentraron para dar el producto deseado (2,62 g, rendimiento de 81%).

Etapas 2: Síntesis del compuesto 5



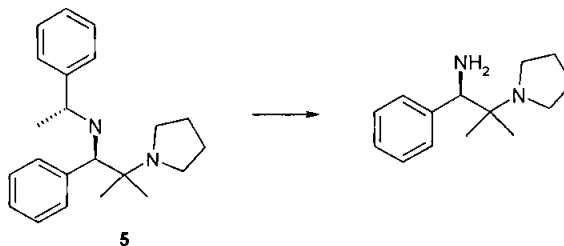
Un recipiente se cargó con la pirrolidincetona **3** (3,90 g, 17,9 mmol, 1 p), trietilamina al 99,5 % (9,36 ml, 4 eq, 0,072 mol) y R-(+)- α -metilbencilamina (2,60 g, 21,5 mmol, 2,77 ml) en acetonitrilo (35 ml, 10 vol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió 1 M de cloruro de titanio (IV) en diclorometano (14,3 mL, 3,7 vol) gota a gota en 15 min, se enfrió el recipiente a 5–10 °C (baño de agua-hielo). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La mezcla se llevó a 0 °C y se añadió borhidruro de sodio (1,40 g, 2 eq) en porciones seguido por la adición gota a gota de metanol (8 mL, 2 vol). La reacción se llevó lentamente hasta temperatura ambiente en 2 horas y se dejó durante la noche con agitación. La suspensión se neutralizó con HCl 4 N (2 ml) y se filtró y se lavó con CH_3CN (2 ml). El disolvente se evaporó parcialmente y se extrajo con EtOAc (8 mL, 2 vol x 2) tras la adición de HCl 1 N (16 ml, 4 vol). Se filtró la emulsión. Después de filtrar, se añadieron 2 vol de HCl 2 N y 2 vol de EtOAc. La fase acuosa (25 ml) y la capa orgánica se lavó con HCl 2 N (2 vol, 8 ml). La fase acuosa combinada (33 ml, 10 vol) se llevó hasta pH

12 con NaOH 6 N y se extrajo con EtOAc (8 mL x 3). La evaporación dio un aceite de color amarillo oscuro (5,16 g, 20 mmol, 100%).

Etapas 2: Síntesis del compuesto 5. Procedimiento alternativo

Un recipiente se cargó con pirrolidincetona **3** (1 g, 4,6 mmol, 1 p), trietilamina al
 5 99,5 % (2,5 mL, 2,5 vol) y R-(+)- α -metilbencilamina (0,7 mL, 0,7 vol) en acetonitrilo (8
 mL, 9 vol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se añadió una solución de 1 M de
 cloruro de titanio (IV) en diclorometano (4,6 ml) gota a gota en 15 min a 10 °C (baño
 de agua-hielo) con vigorosa agitación. El embudo se lavó con acetonitrilo (2 mL). La
 suspensión resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La
 10 mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió borhidruro de sodio (350 mg, 2 eq) seguido de
 la adición gota a gota (30 min) de metanol (4 ml). La reacción se llevó lentamente
 hasta temperatura ambiente en 2 horas y se dejó durante otras dos horas. El
 disolvente se evaporó al vacío hasta 5 vol y se añadió EtOAc (10 mL). La suspensión
 se filtró en Sterimat y el sólido se lavó con EtOAc (5 vol). El EtOAc se extrajo con solu
 15 2 N de HCl (10 vol x 2) y las soluciones combinadas acuosas se lavaron con EtOAc
 (10 vol). Se añadió EtOAc (10 vol) y la fase acuosa combinada se llevó a pH 12 con
 KOH sólido. El EtOAc se separó y el agua se reextrajo con EtOAc (10 ml). Las fases
 orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 10 mL) y se evaporaron para dar el
 compuesto deseado (1,45 g, 97%).

20 Etapa 3: Síntesis de (+)-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina a través de hidrogenólisis directa

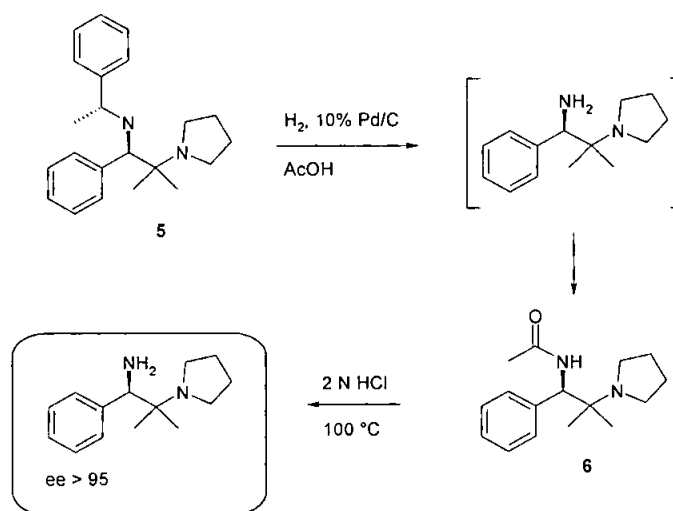


Un tubo Endeavor se cargó con diamina **5** quiral (1,62 g, 1 p, 5,31 mmol) y se
 disolvió en ácido sulfúrico concentrado al 10 % en metanol (grado HPLC, 3 mL, 2 vol),
 25 seguido de paladio/carbón al 10% (150 mg, 10 % p; Strem Chemicals, 50 % húmedo)
 y se sometió durante 50 min a 60 °C y 3 atm de hidrógeno. La mezcla se dejó alcanzar
 temperatura ambiente y se filtró sobre celite. El filtro se enjuagó con metanol (6 ml, 3
 vol) y se evaporó hasta 5 volúmenes. La solución de color amarillo pálido se añadió a
 HCl 1 N (3 mL, 2 vol), se extrajo con EtOAc (6 mL, 4 vol) y se separó. La fase orgánica
 30 se extrajo con HCl 2 N (2 vol) y la fase acuosa combinada se alcalinizó hasta pH 12–

13 con NaOH 6 N (8 mL, 5 vol). La solución lechosa resultante dio un sólido blanco después de agitar a temperatura ambiente a 15 °C durante 1 hora. El sólido se lavó con agua (1 vol). Tras filtrar y secar en el horno a 30 °C durante la noche, se recuperó un sólido blanco (890 mg, 76 %).

5 **Etapla alternativa 3: Síntesis en dos etapas de (+)-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina (esquema 2)**

Esquema 2



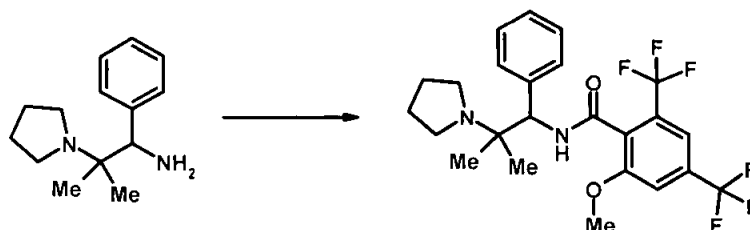
Un tubo Endeavor se cargó con la diamina quiral **5** (1,0 g, 1 p) y se disolvió en ácido acético glacial (2 mL, 2 vol) y metanol (2 mL, 2 vol). La solución se añadió a paladio/carbón al 10% (100 mg, 0,1 p; Strem Chemicals, 50 % húmedo) y se sometió durante 12 horas a 50 °C y 5 atm de hidrógeno. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se filtró sobre celite. El filtro se enjuagó con metanol (10 ml, 10 vol) y se evaporó hasta 2 volúmenes. La solución de color amarillo pálido se diluyó con HCl 4 N (2 mL, 2 vol) y se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla se llevó a temperatura ambiente, se añadió agua (8 mL) y se extrajo con EtOAc (4 vol x 2). La capa acuosa se alcalinizó hasta pH 12–13 con 15 % de NaOH (aprox. 5 mL, 5 vol) y se dejó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución lechosa resultante dio un sólido blanco después de agitar a temperatura ambiente. Tras filtrar y secar, se recuperó un sólido amarillo pálido (460 mg, 68 %).

Etapla alternativa 3: Síntesis de (+)-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina. Reducción de ácido fórmico.

La diamina quiral **5** (1,45 g, 1 p) se disolvió en ácido fórmico (5 mL, 3,4 vol) y EtOAc (0,5 mL). Se añadió paladio sobre carbón al 10% (300 mg, 10 % p; Strem Chemicals, 50 % húmedo) y la suspensión se calentó hasta 100 °C. Después de agitar

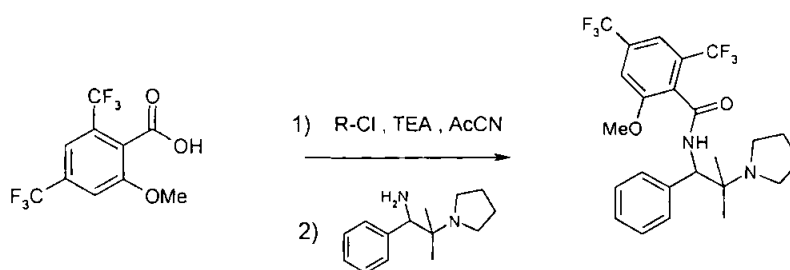
durante 2 horas, se terminó la reacción y dio el derivado formilado. La suspensión se enfrió hasta 40–50 °C y se filtró en Sterimat. El Pd/C se lavó con EtOAc (5 mL x 2). El disolvente se evaporó hasta 3–4 vol total, luego se añadió una solución de HCl 4 N en agua (10 mL). La solución se agitó a 100 °C durante 3 horas, luego a temperatura ambiente, el agua se lavó con EtOAc (10 mL x 2). Se añadió EtOH (2 mL) y la solución se enfrió hasta 10 °C, luego se añadió NaOH al 30 % hasta pH 12–13. Se obtuvo un sólido y después de 1 hora se filtró y se lavó con agua fría (5 mL x 2). El sólido se secó durante 14 horas al vacío a 25 °C dando el compuesto deseado (710 mg, 71%).

Descripción 4: 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida quiral



A una solución de diisopropiletilamina (0,915 mL; 5,37 mmol), ácido 2,4-ditrifluorometil-6-metoxi-benzoico (0,511 g; 1,78 mmol) y (+)-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina D3 (0,501 g; 1,74 mmol) en DMF (50 mL) bajo argón se añadió HATU (0,676 g; 1,78 mmol) en porciones. Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 h, seguido de reposo durante aprox. 2 días, la mezcla de reacción se purificó usando una columna SCX (una columna de intercambio iónico) y el producto resultante se dividió en acetato de etilo y agua. El disolvente se eliminó al vacío para producir el producto del título. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 0,94 (6H, s), 1,60 – 1,80 (4H, m), 2,55 – 2,75 (4H, m), 3,89 (3H, s), 4,78 (1H, s), 7,20 – 7,40 (7H, m), 7,52 (1H, s). Espectro de masas (LC/MS con electropulverización) Encontrado 489 (MH⁺); C₂₄H₂₆F₆N₂O₂ requiere 488. Tiempo de ret. 2,06 min. La conversión del producto del título en la sal de hidrocloreuro correspondiente dio como resultado un sólido blanquecino (0,893 g; 96%). Debido al uso del intermediario quiral (D3), se cree que el producto del título se obtuvo como compuesto quiral.

Descripción 4: Etapas alternativas para R-(-)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida



(i) Cloruro de mesilo

Se suspendió ácido 2,4-difluorometil-6-metoxi-benzoico (150 mg, 0,55 mmol) en AcCN (1,5 ml, 10 vol). Se añadió TEA (0,1 ml, 1,4 eq) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cloruro de mesilo (0,054 ml, 0,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió (+)-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina (100 mg, 0,5 mmol). Después de agitar durante 15 min, se agregó TEA (0,1 ml, 1,4 eq) y la suspensión obtenida se agitó durante 15 min. Se añadió metanol (0,2 ml) y tras agitar durante 30 min, el disolvente se evaporó parcialmente y la suspensión obtenida se diluyó con EtOAc (2 ml), se lavó con agua (3 ml), una solución de bicarbonato al 1%, agua y se evaporó para dar el compuesto del título (200 mg, rendimiento de aprox. el 80%).

(ii) Cloruro de tosilo

Se suspendió ácido 2,4-difluorometil-6-metoxi-benzoico (300 mg, 1,1 mmol) en AcCN (3 ml, 10 vol). Se añadió TEA (0,2 ml, 1,4 eq) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cloruro de mesilo (200 ml, 0,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió (+)-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina (200 mg, 1 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió TEA (0,2 ml, 1,4 eq) y la suspensión obtenida se agitó durante 30 min a 0 °C. El disolvente se evaporó parcialmente y la suspensión obtenida se diluyó con EtOAc (5 ml), se lavó con agua (5 ml), NaOH 1 M en agua (2 x 5 ml), agua (5 ml) y se evaporó para dar el compuesto del título (500 mg, 90% a/a pureza, rendimiento aprox. 70%).

(iii) Dietilclorofosfato

Se suspendió ácido 2,4-difluorometil-6-metoxi-benzoico (1,58 g, 5,5 mmol) en AcCN (15 ml, 10 vol). Se añadió TEA (1,4 ml, 10 eq) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió clorofosfato de dietilo (0,8 ml) a 5.5°C y la mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 min. En un recipiente diferente, se disolvió (+)-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina (1,92 g, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml, 10 vol) y se trató con NaOH 1 M. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se evaporó hasta aprox. 10 ml de

volumen total. La solución de CH_2Cl_2 se añadió durante 15 min a la solución ácida activada enfriada hasta $-5\text{ }^\circ\text{C}$. Al finalizar la adición, se completó la reacción y después de 10 min, el disolvente se evaporó parcialmente hasta 10 ml, se añadió EtOAc (20 ml), se lavó con NaOH 1 M (2x15 ml), agua (2x15 ml) y luego se evaporó para dar el compuesto del título (2,33 g, rendimiento del 94%).

(iv) Cloruro de mesilo + amina

Se suspendió ácido 2,4-ditrifluorometil-6-metoxi-benzoico (1,58 g, 5,5 mmol) en AcCN (15 ml, 10 vol). Se añadió TEA (0,83 ml, 0,5 eq) y la mezcla se enfrió hasta $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió cloruro de mesilo (0,42 ml, 0,25 vol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se agregó TEA (2 ml) seguido de (+)-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina (1,9 g, 5 mmol) y CH_2Cl_2 (15 ml). La temperatura de reacción se elevó hasta $5\text{ }^\circ\text{C}$, tras agitar a esta temperatura durante 30 min, la reacción se terminó. El disolvente se evaporó parcialmente y la suspensión obtenida se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con NaOH 1 M, agua y se evaporó para dar el compuesto del título (2,25 g, 90% a/a pureza, rendimiento aprox. del 80%).

(v) Cloruro de tosilo + amina

Se suspendió ácido 2,4-ditrifluorometil-6-metoxi-benzoico (1,7 g, 6 mmol) en AcCN (17 ml, 10 vol). Se añadió TEA (0,77 ml, aprox. 5 mmol) y la mezcla se enfrió hasta $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Se agregó cloruro de tosilo (1 g) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió TEA (1,6 ml) seguido de (+)-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina (1,9 g, 5 mmol) y CH_2Cl_2 (10 ml). La temperatura de reacción se elevó hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$, tras agitar a esta temperatura durante 30 min, la reacción se terminó. El disolvente se evaporó parcialmente y la suspensión obtenida se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con NaOH 1 M, agua y se evaporó para dar el compuesto del título (2 g, 80% a/a pureza, rendimiento aprox. del 70%).

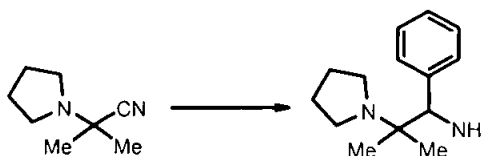
(vi) Dietilclorofosfato + amina

Se suspendió ácido 2,4-ditrifluorometil-6-metoxi-benzoico (1,58 g, 5,5 mmol) en AcCN (15 ml, 10 vol). Se añadió TEA (1,4 ml, 10 eq) y la mezcla se enfrió hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió dietilclorofosfato (0,8 ml, 5,5 mmol) durante 5 min y la mezcla se agitó durante 1 h 30 min. La mezcla se enfrió hasta $-20\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió CH_2Cl_2 (10 ml) seguido de (+)-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina (1,92 g, 5 mmol). Después de agitar durante 5 min, se añadió TEA (0,8 ml) y tras agitar a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h 30 min, la reacción se terminó. El disolvente se evaporó parcialmente hasta 10 ml, se añadió EtOAc (20 ml), se lavó con NaOH 1 M (2x15 ml), agua (2x15 ml) y y luego

se evaporó para dar el compuesto del título (2,3 g, 96% a/a pureza, rendimiento aprox. del 90%).

Descripción 5: Hidrocloruro de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida quiral – método alternativo

5 **Etapla 1: (±)[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina (D2)**



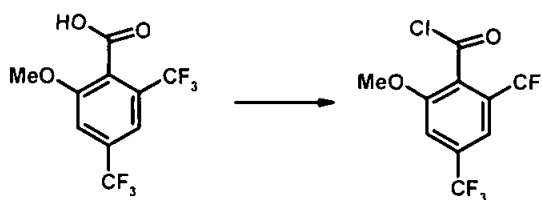
A una solución de 2-metil-2-(1-pirrolidinil)propanonitrilo D1 (40 g; 289,85 mmol) en THF seco (0,8L) bajo nitrógeno, enfriado hasta -78°C , se añadió gota a gota una solución de fenil-litio en éter dibutílico durante 40 minutos (305,1 mL de una solución 1,9 M; 579,70 mmol). Al cabo de 2 h, la reacción alcanzó temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche a esta temperatura. La mezcla se neutralizó a 0°C con una solución saturada de NaHCO_3 (0,8L) y se agitó durante 15 minutos y se diluyó con agua (aprox. 0,6 L). Las fases se separaron y la capa acuosa se reextrajo con éter dietílico (2x1L). Las capas orgánicas recogidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron al vacío para obtener 90 g de material crudo en forma de un aceite amarillo que se disolvió en metanol (1L) a 0°C y se trató en porciones con borhidruro de sodio (21,93 g; 579,70 mmol). Al cabo de 1 hora a 0°C y luego durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió y se neutralizó con agua (aprox. 0,5 L). El metanol se evaporó al vacío y la fase acuosa, diluida con agua (200 mL), se extrajo con DCM (3x800 mL). Las capas orgánicas recogidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron al vacío para obtener el producto del título (51 g) en forma de un sólido amarillo, usado en la Etapa 2 sin ulterior purificación.

25 **Etapla 2: Sal de ácido [2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina R(-)α-metoxifenilacético**

Se disolvió [2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina D2 de la Etapa 1 (51 g; 234 mmol) en isopropanol (0,765 L, 15 volúmenes, volúmenes relativos mencionados como la cantidad de [2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina). A esta solución agitada, calantada a 50°C , se añadió una solución de ácido R(-)α-metoxifenilacético (38,83 g; 234 mmol) en isopropanol (0,255 L, 5 volúmenes, volúmenes relativos mencionados como la

cantidad de [2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina). Al cabo de 1.5 h, la reacción alcanzó temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche a esta temperatura. El sólido se recuperó por filtración y se lavó con isopropanol frío. Este sólido (40,5 g) se suspendió en isopropanol (0,648 L, 16 volúmenes, mencionando los volúmenes relativos como la cantidad de sólido obtenido en la última Etapa de filtración), y se calentó a 60 °C durante 2 h, a temperatura ambiente durante la noche y se recuperó por filtración. Este sólido (38,5 g) se suspendió en isopropanol (0,616 L, 16 volúmenes, mencionando los volúmenes relativos como la cantidad de sólido obtenido en la última Etapa de filtración), y se calentó a 60 °C durante 2 h, a temperatura ambiente durante la noche, luego se recuperó por filtración. Este sólido (37,8 g) se suspendió en isopropanol (0,756 L, 20 volúmenes, mencionando los volúmenes relativos como la cantidad de sólido obtenido en la última Etapa de filtración), y se calentó a 60 °C durante 2 h, a temperatura ambiente durante la noche, luego se recuperó por filtración. Este sólido (36,5 g) se suspendió en isopropanol (0,912 L, 25 volúmenes, mencionando los volúmenes relativos como la cantidad de sólido obtenido en la última Etapa de filtración), y se calentó a 60 °C durante 2 h y luego se filtró a temperatura ambiente. Este sólido (34 g) se suspendió en isopropanol (0,850 L, 25 volúmenes, mencionando los volúmenes relativos como la cantidad de sólido obtenido en la última Etapa de filtración), y se calentó a 60 °C durante 2 h y se filtró a temperatura ambiente. Este sólido (31,5 g) se suspendió en isopropanol (0,787 L, 25 volúmenes, mencionando los volúmenes relativos como la cantidad de sólido obtenido en la última Etapa de filtración), y se calentó a 60 °C durante 2 h, se enfrió hasta 40 °C y luego se filtró para obtener el material del título (27g) en forma de un sólido blanco.

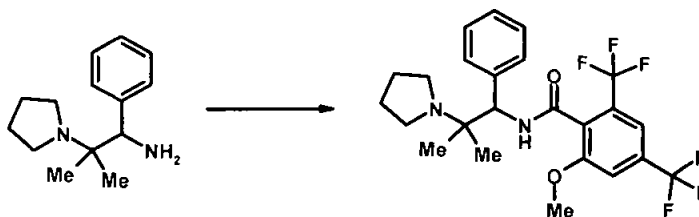
Etapa 3: Cloruro de 2-(metiloxi)-4,6-bis(trifluorometil)benzoilo



A una solución de ácido 2-(metiloxi)-4,6-bis(trifluorometil)benzoico (20,2 g; 70,14 mmol) en DCM seco (400 mL), a 0 °C, se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (13,4 mL; 154,31 mmol) seguido de DMF seca (5 gotas). Se dejó a la temperatura alcanzar la temperatura ambiente. Después de agitación durante

la noche, el disolvente se evaporó al vacío para obtener el producto del título (23,5 g) en forma de una suspensión amarilla usada sin ulterior purificación.

Etapas 4: 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida quiral (E15)



Se suspendió sal de ácido [2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina R(-)- α -metoxifenilacético de la Etapa 2 (22 g; 57,3 mmol) en DCM a 0 °C, se trató con solución de 1 M (86 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla se añadió agua (250 mL), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x300 mL). Las capas orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío para obtener 12,3 g de sólido blanco que se diluyó con DCM seco (200 mL) bajo nitrógeno y se enfrió a 0 °C. A esta solución se le añadieron trietilamina (23,92 mmol; 172 mmol) y una solución de cloruro de 2-(metiloxi)-4,6-bis(trifluorometil)benzoilo de la Etapa 3 en DCM seco (190 mL de una solución de 200 mL en DCM del material de la etapa 3) durante 30 minutos. La reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃ (aprox. 450 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para obtener material crudo que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con DCM/metanol 97/3. La evaporación del disolvente dio el material del título (26 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapas 5: Hidrocloruro de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida quiral

Se disolvió 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida de la Etapa 4 (10 g; 20,47 mmol) en éter etílico seco (200 mL), se enfrió hasta 0 °C y se trató con solución 1 M de HCl en éter etílico (21,5 mL; 21,49 mmol). Al cabo de 0,5 h, el sólido se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a 45 °C durante la noche para obtener el material del título (9,1 g) en forma de un sólido de color amarillo

pálido. Debido al uso del intermediario quiral preparado en la etapa 2, se cree que el producto del título se obtuvo en forma de un compuesto quiral.

En una tanda diferente, se preparó hidrocloreto de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida usando el intermediario quiral: (+)-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina, y la rotación específica del compuesto resultante se determinó en $-32,6^\circ$.

En un estudio de la estructura del cristal por separado, la configuración absoluta de (-)-2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida se determinó en R.

10 **Ejemplo 1: monosuccinato de R-(-)-2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida**

Método a)

4,84 g de hidrocloreto de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida, preparado de acuerdo con la Descripción 5, se trataron con 150 mL de solución 2 M de NaHCO_3 y 250 mL de EtOAc. La mezcla se agitó durante 20 minutos y luego la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron hasta sequedad para obtener 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida (base libre) 4,5 g en forma de un sólido blanco.

20 Se disolvieron 300,3 mg de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida y 73 mg (1 eq) de ácido succínico en 4 mL de EtOAc con agitación, sonicación y calentamiento. Luego se añadieron 2 mL de heptano gota a gota a la solución con agitación. Comenzó a formarse un sólido gomoso, de modo que se solubilizó con calentamiento. Al calentar a temperatura ambiente, el sólido comenzó a precipitarse de la solución. La suspensión se espesó considerablemente durante la siguiente hora, y se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente. El sólido luego se aisló por filtración y se secó durante la noche al vacío a 40°C . Se recuperaron 322,26 mg del compuesto del título después de secar (86% d. t.).

30 Método (b) (alternativo, método gradual)

Etapas 1

Una mezcla de pirrolidina (1 p) y acetona (1 vol) en tolueno (4 vol) se enfrió hasta 0°C – 6°C . Una solución de cianuro de potasio (1 p) en agua (5 vol) se añadió en porciones manteniendo la temperatura a menos de 6°C . La mezcla se agitó durante 1,5 h a 2 h a 0°C – 6°C . Las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una

solución en salmuera (4 vol). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con tolueno (8 vol). Las fases orgánicas combinadas se filtraron en un taco de sulfato de magnesio para dar 2-metil-2-(1-pirrolidinil)propanonitrilo (D3 anterior). La solución se enfrió hasta $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió una solución de 1,9 M de fenil-litio en éter dibutílico (8,9 p) manteniendo la temperatura a menos de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 a 1,5 h más a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, y luego se calentó hasta 15 a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó acetona (1,5 vol) permitiendo que la exotermia elevara la temperatura de los contenidos hasta un máximo de $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se enfrió hasta $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $26\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió agua (10 vol). Las fases se agitaron durante 30–60 min y luego se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución en salmuera (10 vol) y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se disolvió luego en metanol (11 vol) y la solución se enfrió hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $6\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó una solución de NaBH_4 (0,4 p) en NaOH 1 M acuoso (3,2 vol) manteniendo la temperatura entre $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $6\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió agua (2 vol). La mezcla de reacción se agitó durante 1–2 h a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $6\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió agua (3,5 vol) a la mezcla, manteniendo los contenidos a menos de $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de ácido acético (2,5 p), manteniendo los contenidos a menos de $15\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó durante 15 a 30 minutos, luego se añadió agua (5 vol) manteniendo los contenidos a menos de $15\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó durante 15–30 min a $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ y luego se separaron las dos fases. Se añadió una solución de NaOH 1 M acuoso (aprox. 4 vol) a la fase acuosa, manteniendo los contenidos a menos de $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ para ajustar el $\text{pH} > 12$. Después de agitar durante 30–60 min, se añadió tolueno (8 vol) y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo con tolueno (2 vol). Se añadió una solución acuosa 1 M de HCl (10 vol) a las capas orgánicas combinadas manteniendo la temperatura de los contenidos a menos de $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tras agitar durante 15–30 min, las dos fases se separaron. La capa acuosa se lavó dos veces con tolueno (2x4 vol). Una solución de NaOH 1 M acuoso (3,5 vol) se añadió a la capa acuosa manteniendo la temperatura de los contenidos a menos de $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, para ajustar el pH a > 12 . La suspensión resultante se agitó durante 30–60 min y luego se filtró. La torta se lavó con agua (2 vol), para dar 2-[metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina (D2 anterior). El compuesto crudo se suspendió en agua (17 vol) y la mezcla se calentó hasta $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó a esta temperatura durante 1–2 h. Se enfrió hasta $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agitó durante 2–3 h y se filtró. La torta se lavó con agua (3 vol) y el sólido se secó en un horno de vacío a $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ (rendimiento del 65%).

Etapas 2

Se disolvió 2-[metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina (20 g; 1 p) en acetona (15 vol) y la mezcla se agitó durante 15 min bajo nitrógeno, calentando hasta 40 °C. Se añadió 15% de una solución de ácido *R*-(*-*)-metoxifenilacético (0,726 p) en acetona (5 vol.) y se agitó durante 15 min a 40 °C. Después de ello, se añadió sal de ácido [2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina *R*-(*-*)-a-metoxifenilacético, como una semilla. El resto de la solución ácida se añadió durante 30 min y se dejó para precipitar la sal, manteniendo la temperatura a 40 °C y agitando de manera constante durante 1 h. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó bajo agitación durante la noche. El sólido se filtró y se lavó con acetona fría (2 x 2 vol). El sólido se secó en horno de vacío a 40 °C durante la noche para dar sal de ácido [2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina *R*-(*-*)-a metoxifenilacético (rendimiento del 49%).

Etapas 3

Se suspendió sal de ácido 2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]amina *R*-(*-*)-a metoxifenilacético (9,1 g, 1 p) en DCM (91 ml, 10 vol) y se añadió una solución de NaOH 1 M (5 vol, 45 ml). Al cabo de 15 min, las dos fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (45 ml, 5 vol). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad y se disolvieron con DCM fresco (3 vol, 27 ml). Se agitó TBTU (9,11 g, 1 p), ácido 2-(metiloxi)-4,6-bis(trifluorometil)benzoico (6,82 g) y trietilamina (344 ml, 0,433 vol) en acetonitrilo (45 ml, 5 vol) a temperatura ambiente durante 2 horas 40 min y la base libre en DCM preparada con anterioridad se añadió en 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h 30 min a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se concentró hasta 3 vol (27 ml) y se añadió acetato de etilo (11 vol, 100 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 15% de carbonato de sodio (4 vol, 36 ml) y agua (4 vol, 36 ml). La capa orgánica se lavó con agua (1x5 vol + 2x3 vol) y se concentró al vacío hasta 4 vol. Se añadió más cantidad de acetato de etilo (4 vol, 36 ml). La fase orgánica se volvió a concentrar hasta 4 vol. Se añadió acetato de etilo fresco (7 vol, 63,77 ml). La solución se calentó hasta 70 °C, y al cabo de 20 min, se añadió ácido succínico (2,25 g). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min más a 70°C y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, la torta se lavó con acetato de etilo (1x 2 vol) y el sólido se secó en un horno de vacío, para dar monosuccinato de 2-

(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida (7,87 g, 67%).

Etapas 4

Se disolvió monosuccinato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida (317,63 g, 1 p) en DCM (1588 ml, 5 vol) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 15 min y se filtró. Se añadió IPA (6,3 vol) y la mezcla se concentró hasta 8 vol. Luego se añadieron 3,7 vol más y se destiló nuevamente hasta 8 vol. La mezcla se destiló a reflujo hasta 8 vol. La mezcla se enfrió hasta 25 °C durante 90 minutos. Se añadió monosuccinato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida (0,001 p, 0,3 g), como la semilla, a 65 °C. La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se filtró y se lavó con IPA (600 ml, 2 vol) y el sólido se secó en un horno de vacío a 40 °C durante la noche. Rendimiento de 84%.

Ejemplo 2: R-(-)-2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida 1,5-heminapadisilato

Se disolvieron 300,4 mg de la 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida preparada tal como se describió en el Ejemplo 1 en 4 ml de IPA con agitación, sonicación y calentamiento. Se disolvieron 114 mg de ácido 1,5-naftalendisulfónico en 1 ml de IPA, y las dos soluciones se combinaron. Se formó una goma espesa rápidamente, de modo que se solubilizó con calentamiento. Al calentar a temperatura ambiente, el sólido comenzó a precipitarse de la solución. La suspensión se espesó considerablemente durante la siguiente hora, y se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente. El sólido se aisló luego por filtración y se secó durante la noche al vacío a 40 °C, y luego durante otra noche a 60 °C. Se recuperaron 343,95 mg del compuesto del título después de secar (83% d. t.).

Tabla 1: Ángulos de XRPD y espaciados *d* para monosuccinato de R-(-)-2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida

2θ / °	espaciado <i>d</i> / Å
8,0	11,1
8,8	10,1
10,6	8,3
11,1	7,9

2 θ / °	espaciado d / Å
11,2	7,9
12,5	7,1
13,2	6,7
14,0	6,3
14,4	6,2
15,9	5,6
16,1	5,5
16,6	5,3
17,2	5,1
17,4	5,1
17,6	5,0
17,9	4,9
18,4	4,8
18,6	4,8
18,8	4,7
19,7	4,5
20,3	4,4
21,3	4,2
22,3	4,0
22,6	3,9
22,9	3,9
23,2	3,8
23,9	3,7
24,6	3,6
25,2	3,5
25,5	3,5
26,5	3,4

Tabla 2: Ángulos de XRPD y espaciados d para R-($-$)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida 1,5-heminapadisilato

2 θ / °	espaciado d / Å
8,0	11,0
8,9	10,0
9,3	9,5
9,7	9,1
11,3	7,9
11,6	7,6
11,9	7,4
14,4	6,2
14,6	6,1
14,9	5,9
15,3	5,8
15,8	5,6
16,0	5,5
16,6	5,3
17,2	5,1
17,9	5,0
18,2	4,9
19,4	4,6
19,9	4,5
20,8	4,3
21,1	4,2
21,4	4,1
21,7	4,1
22,2	4,0
22,6	3,9
23,2	3,8
24,1	3,7
24,5	3,6
24,9	3,6
25,3	3,5
26,3	3,4
29,4	3,0

Descripción de las figuras

Figura 1. Datos de la difracción de polvos por rayos X obtenidos para succinato de R-(-)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida. Los picos característicos para la forma de estado sólido se resumen en la Tabla 1 y se calculan espaciados en grilla. Las posiciones de pico se midieron usando software de alto puntaje.

Figura 2. Datos de la difracción de polvos por rayos X obtenidos para napadisilato de R-(-)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida. Los picos característicos para la forma de estado sólido se resumen en la Tabla 1 y se calculan espaciados en grilla. Las posiciones de pico se midieron usando software de alto puntaje.

Figura 3. Termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de succinato de R-(-)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida succinato. La muestra enseña una endotermia, con temp inicial = 181°C, debido a evento de fusión.

Figura 4. Termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de napadisilato de R-(-)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida. La muestra enseña una endotermia con temp inicial = 301 °C, debido a evento de fusión. También se observaron endotermias menores con temp inicial = 159 °C, posiblemente debidas a pérdida de disolvente o evento de fusión y una temp inicial = 225 °C, posiblemente debida a un evento de fusión.

Difracción de polvos por rayos X

Los datos se adquirieron de un difractómetro de potencia PANalytical X'Pert Pro™, modelo PW3040/60, número de serie DY1850 usando un detector X'Celerator™. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu K α , tensión del generador: 40 kV, generador de corriente: 45 mA, ángulo inicial: 2,0 °2 θ , Ángulo final: 40,0 °2 θ , Tamaño del paso: 0,0167 °2 θ , Tiempo por paso: 31,75 segundos. La muestra se preparó montando algunos miligramos de muestra en placas Si wafer (fondo cero), produciendo una capa fina de polvo.

Se apreciará que los datos espectrales y de difracción variarán dependiendo de factores tales como la temperatura, la concentración y la instrumentación usada. El especialista apreciará que las diferencias del peso de las muestras afecta a las posiciones de los picos de XRPD. Las posiciones de los picos indicados en este documento están sometidas a una variación de +/- 0,15 grados 2-teta.

- Se debe remarcar que más de un polimorfo de la sal puede haber existido en las muestras ensayadas. Esto puede haber causado algunos de los picos menores en la lectura del XRPD. Una persona especialista entenderá que estos picos menores pueden no aparecer en una lectura de XRPD para una muestra que contiene sólo un polimorfo.

Calorimetría de barrido diferencial (DSC):

- Se obtuvieron termogramas de DSC usando un calorímetro TA Q1000, número de serie 1000-0126. Las muestras se pesaron en un recipiente de aluminio, se colocó una tapa a la parte superior del recipiente y se cerró levemente sin sellar el recipiente.
- El experimento se llevó a cabo usando un índice de calentamiento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

REIVINDICACIONES

1. Succinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos.
- 5 2. Napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos.
3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que es monosuccinato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos.
- 10 4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que es monosuccinato de R-(-)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos.
5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que es monosuccinato de S-(+)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos.
- 15 6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 que es 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,5-napadisilato o uno de sus solvatos.
7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 que es 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,5-heminapadisilato o uno de sus solvatos.
- 20 8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, que es R-(-)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,5-heminapadisilato o uno de sus solvatos.
- 25 9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, que es S-(+)-2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida-1,5-heminapadisilato o uno de sus solvatos.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, en forma cristalina.
- 30 11. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X a través de polvo, en donde dicho patrón de difracción de rayos X a través de polvo comprende 2 ángulos θ en una ó más posiciones seleccionadas de un grupo que consta de 10.6 ± 0.1 , 11.1 ± 0.1 y 21.3 ± 0.1 grados.

12. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que tiene un espectro XRPD sustancialmente como se ilustra en la Figura 1.
13. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que tiene un espectro XRPD con señales sustancialmente como se enumera en la Tabla 1.
- 5 14. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 que tiene un espectro XRPD sustancialmente como se ilustra en la Figura 2.
15. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 que tiene un espectro XRPD con señales sustancialmente como se enumera en la Tabla 2.
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1–15, para el
10 uso en terapia.
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1–15 para el uso en el tratamiento de un trastorno mediado por GlyT1.
18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1–15, para el uso en el tratamiento de psicosis.
- 15 19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1–15, para el uso en el tratamiento de esquizofrenia, demencia o trastorno de déficit de atención.
20. Un método de tratamiento de un mamífero, que incluye un ser humano, que padece o que es susceptible de un trastorno mediado por GlyT1, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera
20 de las Reivindicaciones 1–15.
21. Un método de tratamiento de un mamífero, que incluye un ser humano, que padece o que es susceptible de psicosis, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1–14.
- 25 22. Un método de acuerdo con la Reivindicación 20, en el que la psicosis es esquizofrenia, demencia o trastorno de déficit de atención.
23. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1–15 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por GlyT1.
- 30 24. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1–15 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de psicosis.
25. Uso de acuerdo con la Reivindicación 24, en el que la psicosis es esquizofrenia, demencia o trastorno de déficit de atención.

26. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1–15 y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

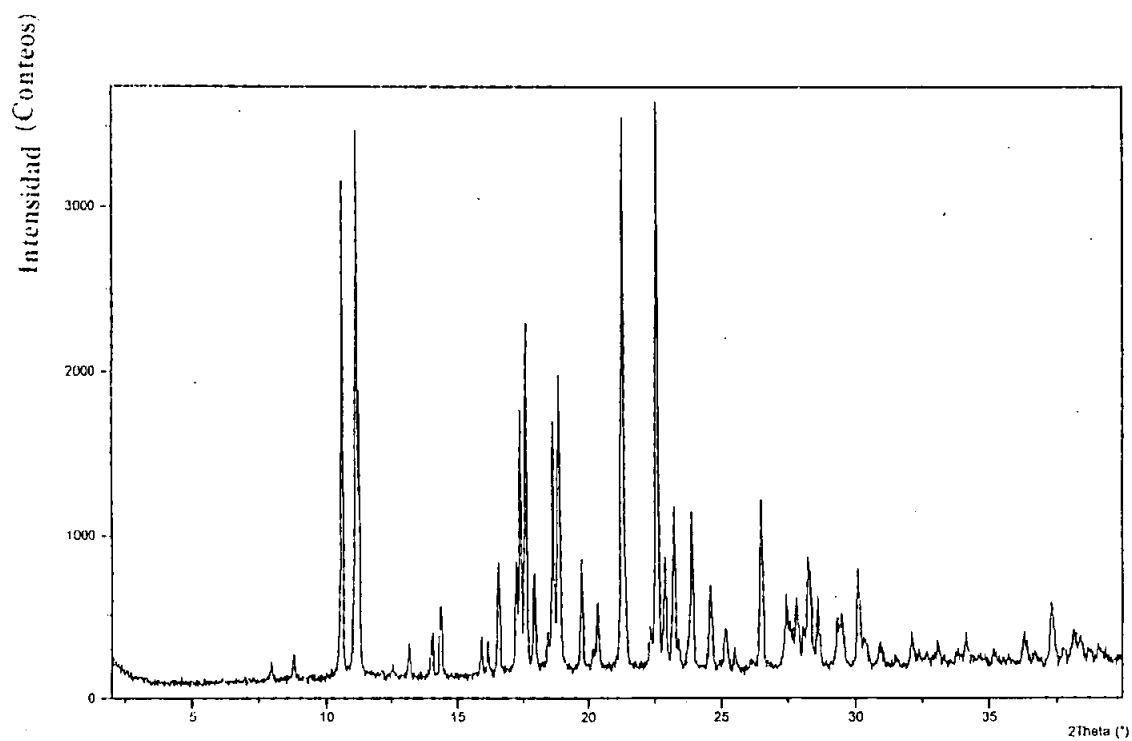
27. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 25 que
5 también comprende uno o varios agentes terapéuticos, seleccionados de agentes antidepresivos (seleccionados de antagonistas de 5HT₃, agonistas de serotonina, antagonistas de NK–1, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores selectivos de recaptación de noradrenalina (SNRI), antidepresivos
10 tricíclicos, antidepresivos dopaminérgicos, antagonistas de H₃, antagonistas de 5HT_{1A}, antagonistas de 5HT_{1B}, antagonistas de 5HT_{1D}, agonistas de D₁, agonistas de M₁); agentes anticonvulsivantes; fármacos antipsicóticos atípicos y potenciadores cognitivos.

RESUMEN

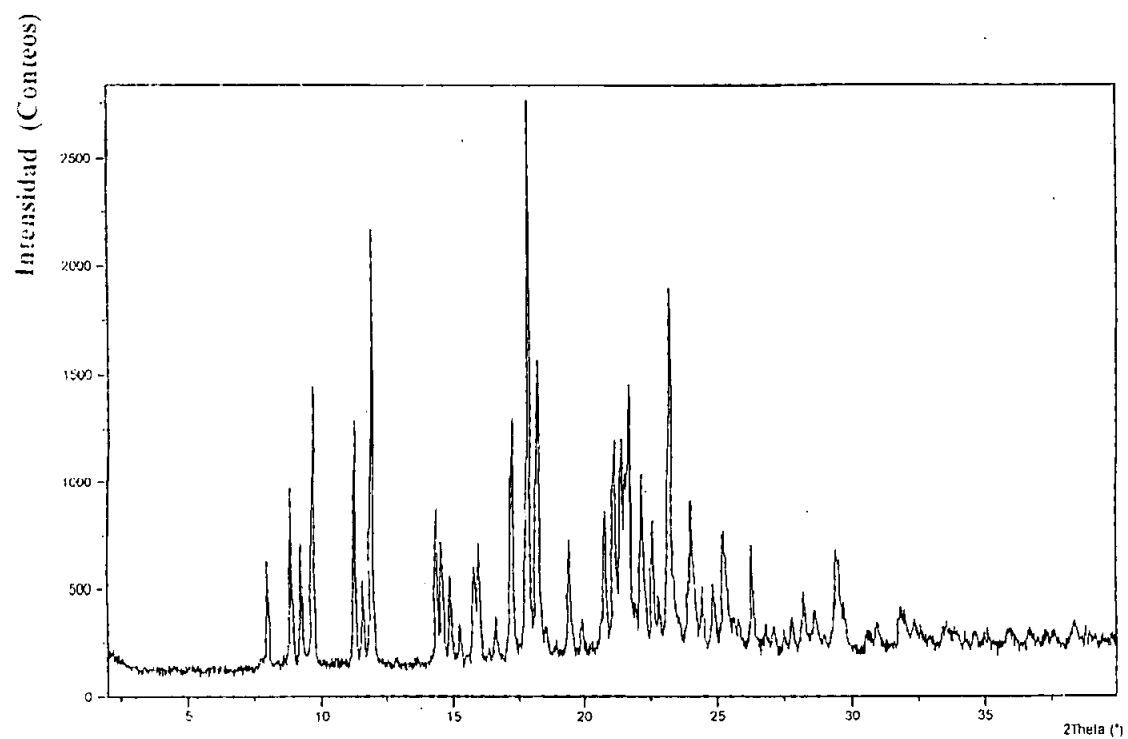
COMPUESTOS QUE TIENEN ACTIVIDAD EN EL TRANSPORTADOR GLYT1

- Se describen sales de succinato y napadisilato y solvatos de napadisilato de 2-(metiloxi)-*N*-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida, 6-bis(trifluorometil)benzamida, y sus usos en el tratamiento de trastornos referidos a los transportadores de GlyT1, tales como esquizofrenia.

5



5



PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To: GLAXOSMITHKLINE Attn. Kondo, Rie Corporate Intellectual Property (CN925.1) 980 Great West Road Brentford, Middlesex TW8 9GS GRANDE BRETAGNE		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION	
Received 27 NOV 2007		ATTY: RQK IPM: N/A ON: 27/11/07 ATTY CHECKED/FILE	
Applicant's or agent's file reference RQK/PB62029		Date of mailing (day/month/year) 23/11/2007	
International application No. PCT/EP2007/056106		FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below International filing date (day/month/year) 20/06/2007	
Applicant GLAXO GROUP LIMITED			

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
 The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Federico Bonomelli
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference RQK/PB62029	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2007/056106	International filing date (day/month/year) 20/06/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 22/06/2006
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PYRROLIDINE DERIVATIVES HAVING ACTIVITY AT THE GLYT1 TRANSPORTER

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/056106

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D207/06 A61K31/401 A61P25/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/055478 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; COULTON STEVEN [GB]; HADLEY MICHAEL STEWA) 10 July 2003 (2003-07-10) claims; examples 6-15, 32-50, 52-54, 58, 61, 63, 65, 67, 68, 70, 71	1-27
A	WO 2005/037785 A (SANOFI AVENTIS [FR]; DARGAZANLI GIHAD [FR]; ESTENNE-BOUHTOU GENEVIEVE) 28 April 2005 (2005-04-28) page 26, line 1 - page 21, line 22; claims; examples 1-6	1-27
P, X	WO 2006/067423 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; BRADLEY DANIEL MARCUS [GB]; BRANCH CLIVE LESLIE) 29 June 2006 (2006-06-29) cited in the application page 16, line 20 - page 38, line 25; claims; example 15	1-27

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 November 2007

Date of mailing of the international search report

23/11/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavriliu, Daniela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 20-22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/056106

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03055478	A	10-07-2003	AU 2002352483 A1	15-07-2003
			EP 1455777 A1	15-09-2004
			JP 2005519048 T	30-06-2005
			US 2005267152 A1	01-12-2005
WO 2005037785	A	28-04-2005	AT 364038 T	15-06-2007
			AU 2004281218 A1	28-04-2005
			BR PI0415511 A	12-12-2006
			CA 2542727 A1	28-04-2005
			CN 1882534 A	20-12-2006
			DK 1680400 T3	10-09-2007
			EP 1680400 A2	19-07-2006
			FR 2861070 A1	22-04-2005
			HR 20070307 T3	30-09-2007
			JP 2007508362 T	05-04-2007
			US 2006223802 A1	05-10-2006
			US 2007208006 A1	06-09-2007
WO 2006067423	A	29-06-2006	AR 055296 A1	15-08-2007
			AU 2005317950 A1	29-06-2006
			CA 2592467 A1	29-06-2006
			EP 1841727 A1	10-10-2007

PATENT COOPERATION TREATY

118

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2007/056106

International filing date (day/month/year)
20.06.2007

Priority date (day/month/year)
22.06.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
NV. C07D207/06 A61K31/401 A61P25/18

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Gavriliu, Daniela
Telephone No. +49 89 2399-8274



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2007/056106

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

123
International application No.
PCT/EP2007/056106

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 20-22(with respect to industrial applicability)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 20-22
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

121

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2007/056106

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-27</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-27</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-19, 23-27</u>
	No: Claims	

Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)
and / or
2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 20-22 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 67.1(iv)PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claims(article 34(4)(a)(i)PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

- D1: WO 03/055478 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; COULTON STEVEN [GB]; HADLEY MICHAEL STEWA) 10 July 2003 (2003-07-10)
D2: WO 2005/037785 A (SANOFI AVENTIS [FR]; DARGAZANLI GIHAD [FR]; ESTENNE-BOUHTOU GENEVIEVE) 28 April 2005 (2005-04-28)

2. Novelty (Article 33(1) and (2) PCT)

The present claimed compounds differ from D1 compound on the account of amide function and from D2 compounds on the account of substituents from positions 1 and 2 of the pyrrolidine ring. Consequently, the present claimed subject-matter seems to be novel over the prior art documents.

3. Inventive step (Article 33(1) and (3) PCT)

The present application discloses salts and solvates of 2-(methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]4.6-bis(trifluoromethyl)benzamide, useful as GLTY1 transporter. Closest prior art comprises the GLTY1 transporters described in D1 and D2. The D1 compounds differ from the present ones through the spacer -SO₂N-CRR₇COR₄CR₈R₉- which in the present case is -Cme₂CHPh-NHCO-. D2 compounds differ from the present ones through the substitution on the pyrrolidine

ring (2 position for D2 compounds instead of 1 position for D1 compounds) and furthermore the spacer -CHPh-NHCO- of D2 corresponds in the present case -CMe2-CHPh spacer. The problem to be solved was to provided compounds having modulatory activity of the GlyT1 transporter. Having regard to both the structures of the compounds disclosed in the prior art, it would appear, that this problem has been solved in an inventive manner, since the skilled person, faced with the problem defined above, would have not arrived to the present specific substitution on the pyrrole ring and maintaining the same pharmacological profile, as demonstrated by the Applicant on pages 24-25 of the description. Accordingly, the subject-matter claimed appears to meet the requirements of Article 33(1) and (3) PCT.

4. Industrial applicability (Article 33(4)PCT).

For the assessment of the present claims 20-22 on the question whether they are industrial applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may also allow, however, claims to a known compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 2006/067423 A	2006-06-29	2005-12-21	2004-12-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/056106

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D207/06 A61K31/401 A61P25/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/055478 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; COULTON STEVEN [GB]; HADLEY MICHAEL STEWA) 10 July 2003 (2003-07-10) claims; examples 6-15, 32-50, 52-54, 58, 61, 63, 65, 67, 68, 70, 71	1-27
A	WO 2005/037785 A (SANOFI AVENTIS [FR]; DARGAZANLI GIHAD [FR]; ESTENNE-BOUHTOU GENEVIEVE) 28 April 2005 (2005-04-28) page 26, line 1 - page 21, line 22; claims; examples 1-6	1-27
P, X	WO 2006/067423 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; BRADLEY DANIEL MARCUS [GB]; BRANCH CLIVE LESLIE) 29 June 2006 (2006-06-29) cited in the application page 16, line 20 - page 38, line 25; claims; example 15	1-27

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 November 2007

Date of mailing of the international search report

23/11/2007

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavriliu, Daniela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/056106

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 20-22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/056106

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03055478	A	10-07-2003	AU 2002352483 A1	15-07-2003
			EP 1455777 A1	15-09-2004
			JP 2005519048 T	30-06-2005
			US 2005267152 A1	01-12-2005
WO 2005037785	A	28-04-2005	AT 364038 T	15-06-2007
			AU 2004281218 A1	28-04-2005
			BR PI0415511 A	12-12-2006
			CA 2542727 A1	28-04-2005
			CN 1882534 A	20-12-2006
			DK 1680400 T3	10-09-2007
			EP 1680400 A2	19-07-2006
			FR 2861070 A1	22-04-2005
			HR 20070307 T3	30-09-2007
			JP 2007508362 T	05-04-2007
			US 2006223802 A1	05-10-2006
			US 2007208006 A1	06-09-2007
WO 2006067423	A	29-06-2006	AR 055296 A1	15-08-2007
			AU 2005317950 A1	29-06-2006
			CA 2592467 A1	29-06-2006
			EP 1841727 A1	10-10-2007

Fecha: 2008-12-05 16:23:27
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- | | | |
|---|---|-----|
| ◆ | Indicación de que se solicita la concesión de una patente | [] |
| ◆ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [] |
| ◆ | Descripción de la invención | [] |
| ◆ | Dibujos de ser estos pertinentes | [] |
| ◆ | Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- | | | |
|---|---|-----|
| ◆ | Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | [] |
| ◆ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [] |
| ◆ | Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño | [] |
| ◆ | Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- | | | |
|---|---|-----|
| ◆ | Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado | [] |
| ◆ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [] |
| ◆ | Representación gráfica del esquema trazado | [] |
| ◆ | Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

05-12-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 128

2020
Bogotá D.C.,

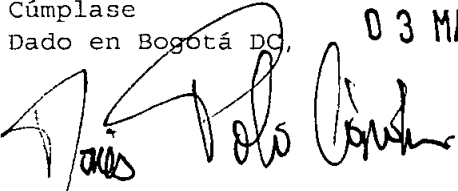
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	08 129824
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/056106
	Fecha inicio fase nacional	22/01/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	7581
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

03 MAR. 2009.


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

adpall