

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 193**

51 Int. Cl.:

C07D 487/10 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2013 PCT/GB2013/051335**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013 WO13175205**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2013 E 13725438 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2861602**

54 Título: **7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona**

30 Prioridad:

22.05.2012 GB 201209015

22.05.2012 US 201261650325 P

06.03.2013 US 201361773710 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2017

73 Titular/es:

CONVERGENCE PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)

90 High Holborn
London WC1V 6XX, GB

72 Inventor/es:

GIBLIN, GERARD M P;
MACPHERSON, DAVID T;
WITTY, DAVID R y
STANWAY, STEVEN J

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 602 193 T3

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

DESCRIPCIÓN

7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona.

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a derivados de espiro, al uso de dichos derivados para el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la modulación de los canales ionótrofos de sodio dependientes de voltaje, a las composiciones que contienen dichos derivados y a los procedimientos para su preparación.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los canales ionótrofos de sodio dependientes de voltaje son responsables de la fase inicial del potencial de acción, que es una onda de despolarización eléctrica que se suele iniciar en el soma de la neurona y que se propaga a lo largo del axón hacia las terminaciones. En las terminaciones, el potencial de acción desencadena la entrada del calcio y la liberación de neurotransmisores. Para la anestesia local se utilizan fármacos, tales como la lidocaína, que bloquean los canales ionótrofos de sodio dependientes de voltaje. Otros bloqueantes del canal ionótrofo de sodio, tales como la lamotrigina y la carbamazepina, se utilizan para tratar la epilepsia. En el último caso, la inhibición parcial de los canales ionótrofos de sodio dependientes de voltaje reduce la excitabilidad neuronal y reduce la propagación de las convulsiones. En el caso de los anestésicos locales, el bloqueo regional de los canales ionótrofos de sodio de las neuronas sensoriales impide la conducción de los estímulos dolorosos. Una característica clave de estos fármacos es su mecanismo dependiente del estado de acción. Se cree que los fármacos estabilizan una conformación inactiva del canal que se adopta rápidamente después de que se abra el canal. Este estado inactivo proporciona un periodo refractario antes de que el canal vuelva a su estado de reposo (cerrado) listo para reactivarse. Como resultado, los bloqueantes de los canales ionótrofos de sodio dependientes del estado inhiben el encendido de las neuronas con una frecuencia alta, por ejemplo, en respuesta a los estímulos dolorosos, y ayudará a impedir el encendido repetitivo durante periodos de despolarización neuronal prolongada que se podrían producir, por ejemplo, durante una convulsión. Los potenciales de acción desencadenados a frecuencias inferiores, por ejemplo, en el corazón, no se verán afectados significativamente por estos fármacos, aunque el margen de seguridad difiere en cada caso, ya que, a concentraciones suficientemente altas, cada uno de estos fármacos es capaz de bloquear los estados de reposo o de apertura de los canales.

La familia de canales ionótrofos de sodio dependientes de voltaje está formada por 9 subtipos, cuatro de los cuales se encuentran en el cerebro: NaV1.1, 1.2, 1.3 y 1.6. De los otros subtipos, NaV1.4 se encuentra solo en el músculo esquelético, NaV1.5 es específico del músculo cardíaco y NaV1.7, 1.8, y 1.9 se encuentran predominantemente en las neuronas sensitivas. El sitio de unión para la hipótesis de bloqueadores de los canales de sodio dependientes del estado es el sitio de unión del anestésico local (LA) en el atrio interior del poro de membrana S6 del dominio IV. Se encuentran residuos críticos en una región altamente conservada entre los diferentes subtipos, algo que plantea un reto para el diseño de fármacos selectivos del nuevo subtipo. Fármacos tales como lidocaína, lamotrigina y carbamazepina no son capaces de diferenciar los subtipos. Sin embargo, se puede conseguir la selectividad, y el funcionamiento se puede mejorar aún más, como resultado de las diferentes frecuencias en las que los canales funcionan.

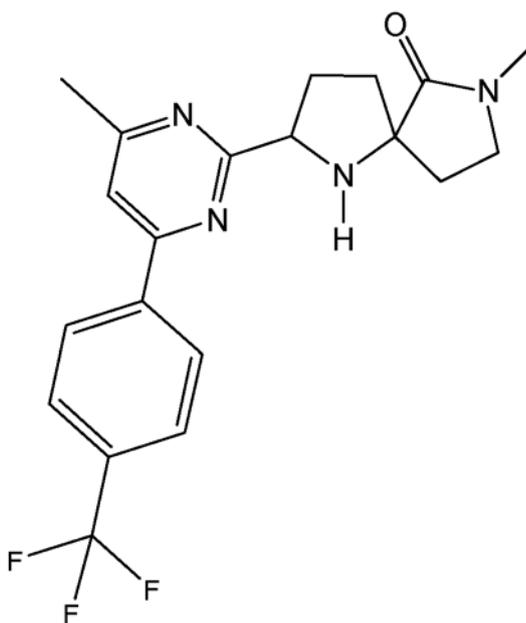
Los fármacos que bloquean los canales ionótrofos de sodio dependientes de voltaje de una manera dependiente del estado también se utilizan para el tratamiento del trastorno bipolar, bien para reducir los síntomas de la manía o de la depresión, o bien como estabilizantes del estado de ánimo para impedir la aparición de episodios de inestabilidad del estado de ánimo. Las pruebas clínicas y preclínicas también sugieren que los bloqueantes de los canales de sodio dependientes del estado pueden ayudar a reducir los síntomas de la esquizofrenia. Por ejemplo, se ha demostrado que la lamotrigina reduce los síntomas de la psicosis inducida por la ketamina en los voluntarios humanos sanos y, además, los estudios en los pacientes sugieren que el fármaco puede aumentar la eficacia antipsicótica de algunos fármacos antipsicóticos atípicos, tales como la clozapina o la olanzapina. Se propone que la eficacia en estos trastornos psiquiátricos puede ser resultado, en parte, de una reducción del exceso de liberación de glutamato. Se cree que la reducción de la liberación de glutamato es una consecuencia de la inhibición del canal ionótrofo de sodio en áreas clave del cerebro, tales como la corteza frontal. Sin embargo, la interacción con los canales ionótrofos de calcio dependientes de voltaje también puede contribuir a la eficacia de estos fármacos.

La solicitud de patente internacional WO 2007/042240 (Glaxo Group Limited) describe una serie de derivados cuaternarios de la α -aminocarboxamida como moduladores de los canales ionótrofos de sodio dependientes de voltaje.

El objeto de la invención es el de identificar compuestos alternativos que modulan los canales ionótopos de sodio dependientes de voltaje.

5 RESUMEN DE LA INVENCÓN

De acuerdo con un primer aspecto, la invención da a conocer un compuesto de fórmula (I) que es la 7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona:



(I)

10

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

15

Una referencia a un compuesto de fórmula (I) y subgrupos del mismo también incluye formas iónicas, sales, solvatos, isómeros geométricos y estereoquímicos, tautómeros, N-óxidos, ésteres, isótopos y formas protegidas de los mismos, por ejemplo, tal y como se explica a continuación; preferiblemente, las sales o los tautómeros o los isómeros o los N-óxidos o los solvatos de los mismos; y más preferiblemente, las sales o los tautómeros o los N-óxidos o los solvatos de los mismos, incluso más preferiblemente, las sales o los tautómeros o los solvatos de los mismos. De aquí en adelante, los compuestos y sus formas iónicas, sales, solvatos, isómeros geométricos y estereoquímicos, tautómeros, N-óxidos, ésteres, isótopos y formas protegidas de los mismos, tal y como se definen en cualquier aspecto de la invención (excepto los compuestos intermedios en los procesos químicos) se denominan «compuestos de la invención».

25

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de sales, por ejemplo, sales por adición de ácido o, en algunos casos, sales de bases orgánicas e inorgánicas, tales como sales de carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención, y las referencias a los compuestos de fórmula (I) incluyen las formas de sal de los compuestos.

30

Las sales de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto madre que contiene un resto básico o ácido mediante los procedimientos químicos convencionales, tales como los procedimientos descritos en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, pasta dura, 388 páginas, agosto de 2002. Por lo general, tales sales se pueden preparar al hacer

reaccionar las formas de base o ácido libre de estos compuestos con la base o ácido adecuado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; por lo general, se utilizan medios no acuosos, tales como diclorometano, 1,4-dioxano, éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

- 5 Las sales por adición de ácido (monosales o disales) se pueden formar con una amplia gama de ácidos, tanto orgánicos como inorgánicos. Los ejemplos de sales por adición de ácido incluyen monosales o disales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en los ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adipico, algínico, ascórbico (p. ej., L-ascórbico), L-aspártico, benzenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) canfórico, canforsulfónico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (p. ej., D-glucurónico), glutámico (p. ej., L-glutámico), a-oxoglutárico, glicólico, hipúrico, hidrohalúricos (p. ej., hidrobromico, hidrocliclorico, hidroyodico), isetiónico, láctico (p. ej., (+)-L-láctico, (±)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, (±)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftalén-2-sulfónico, naftalén-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, pirúvico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, *p*-toluenosulfónico, undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio de cationes.

Un grupo concreto de sales consiste en las sales formadas a partir de ácidos acético, clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, benzenosulfónico, toluenosulfónico, sulfúrico, metanosulfónico (mesilato), etanosulfónico, naftalenosulfónico, valérico, acético, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico. Una sal particular es la sal de clorhidrato. Otra sal particular es la sal de hidrogenosulfato.

- 25 Cuando los compuestos de la fórmula (I) contienen una función amina, pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo, mediante la reacción con un alquilante de acuerdo con los procedimientos bien conocidos por el experto en la técnica. Tales compuestos de amonio cuaternario se encuentran dentro del alcance de la fórmula (I).

Los compuestos de la invención pueden existir como monosales o disales según el pKa del ácido del cual se forma la sal.

Las formas de sal de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se explican en Berge et al., 1977, «Pharmaceutically Acceptable Salts», J. Pharm. Sci., Vol. 66, páginas. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también se pueden preparar como formas intermedias que pueden, a continuación, convertirse en sales farmacéuticamente aceptables. Tales formas de sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden ser útiles, por ejemplo, para la purificación o la separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.

- 40 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E1).

En una realización alternativa, el compuesto de fórmula (I) es sal del ácido sulfúrico de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E2).

Los expertos en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con los solventes en los que se hacen reaccionar o de los cuales se precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como «solvatos». Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un «hidrato». Los solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto de la invención se encuentran dentro del alcance de la invención. En una realización, los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen el hidrato de los mismos. En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) es hidrato de la sal del ácido sulfúrico de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E3).

- 55 Los compuestos de la fórmula (I) que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia en la presente memoria a un compuesto de la fórmula (I) que contiene una función amina también incluye el N-óxido.

Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, se puede oxidar uno o más de un átomo de nitrógeno para formar un N-óxido. Ejemplos concretos de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno

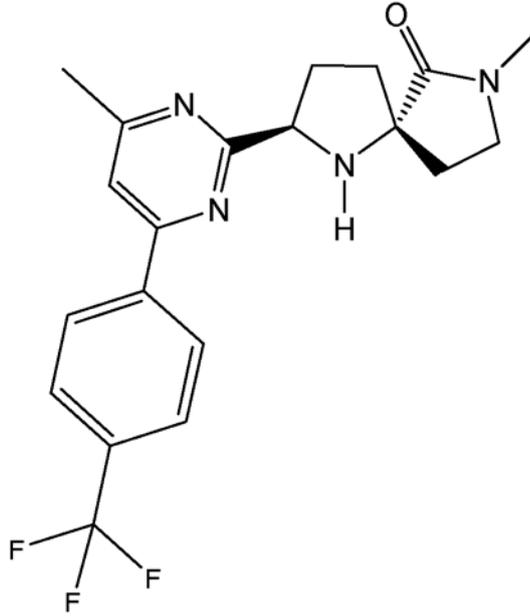
de un heterociclo que contiene nitrógeno.

Los N-óxidos se pueden formar por tratamiento de la correspondiente amina con un agente oxidante, tal como peróxido de hidrógeno, o un perácido (p. ej., un ácido peroxicarboxílico), véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª edición, Wiley Interscience, páginas. Más en particular, los N-óxidos se pueden fabricar mediante el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) en el que el compuesto de amina se hace reaccionar con el ácido *m*-cloroperoxibenzoico (mCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte, tal como diclorometano.

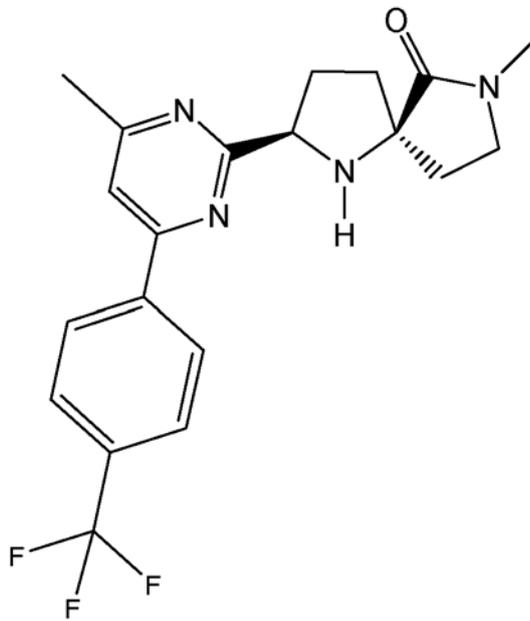
- 10 Se apreciará por los expertos en la técnica que ciertos derivados protegidos de compuestos de fórmula (I), que se pueden hacer antes de una etapa de desprotección final, pueden no poseer actividad farmacológica como tales, pero pueden, en ciertos casos, ser administrados por vía oral o parenteral y posteriormente metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por tanto, tales derivados se pueden describir como "profármacos". Todos estos profármacos de los compuestos de la invención se incluyen dentro del
- 15 alcance de la invención. Ejemplos de funcionalidad profármaco adecuados para los compuestos de la presente invención se describen en *Drugs of Today*, Volumen 19, Número 9, 1983, pp 499-538 y en *Topics in Chemistry*, Capítulo 31, pp 306 a 316 y en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1. Los expertos en la técnica también apreciarán que ciertos restos, conocidos por ellos como "pro-restos", por ejemplo como los que describe H. Bundgaard en "Design of Prodrugs" se pueden colocar en funcionalidades apropiadas cuando estas
- 20 están presentes dentro de los compuestos de la invención.

También están incluidos dentro del alcance del compuesto y de las diferentes sales de la invención los polimorfos de los mismos.

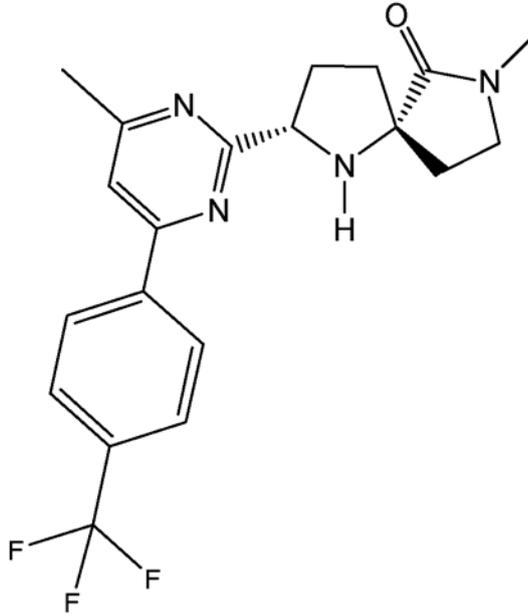
- 25 Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en numerosas formas de isómeros geométricos y tautoméricas diferentes, y las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de las diferentes formas de isómeros geométricos o tautoméricas y sólo una está descrita o mostrada de forma específica, todas las otras están, no obstante, englobadas por la fórmula (I).
- 30 En una realización, la invención da a conocer compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia)-(Id):



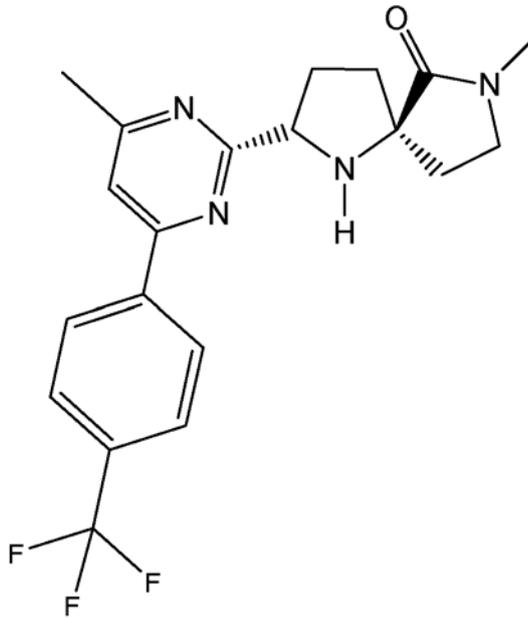
(1a);



(1b);



(1c); o



(1d).

En otra realización, la invención da a conocer compuestos de fórmula (1a). Los ejemplos representativos de los compuestos de fórmula (1a) incluyen los ejemplos 1-3 que se describen en la presente memoria.

5

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente que son farmacéuticamente aceptables de la invención, a saber, los compuestos de la fórmula (I), en donde uno o varios átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente

de la masa atómica o número másico que se suele encontrar en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para incluir en los compuestos de la invención comprenden los isótopos de hidrógeno, tales como ^2H (D) y ^3H (T), carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I , ^{125}I y ^{131}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

Algunos compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles para los estudios de distribución del sustrato y/o fármaco por tejidos. Los compuestos de fórmula (I) también pueden tener propiedades diagnósticas valiosas al poderse utilizar para detectar o identificar la formación de un complejo entre un compuesto marcado y otras moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores. Los procedimientos de detección o identificación pueden utilizar compuestos que están marcados con agentes de marcación, tales como radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminosas (por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, ecuorina y luciferasa), etc. Los isótopos radioactivos tritio, a saber, ^3H (T), y carbono 14, a saber, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vistas de lo fácil que resulta su incorporación y lo fácil que resulta su detección.

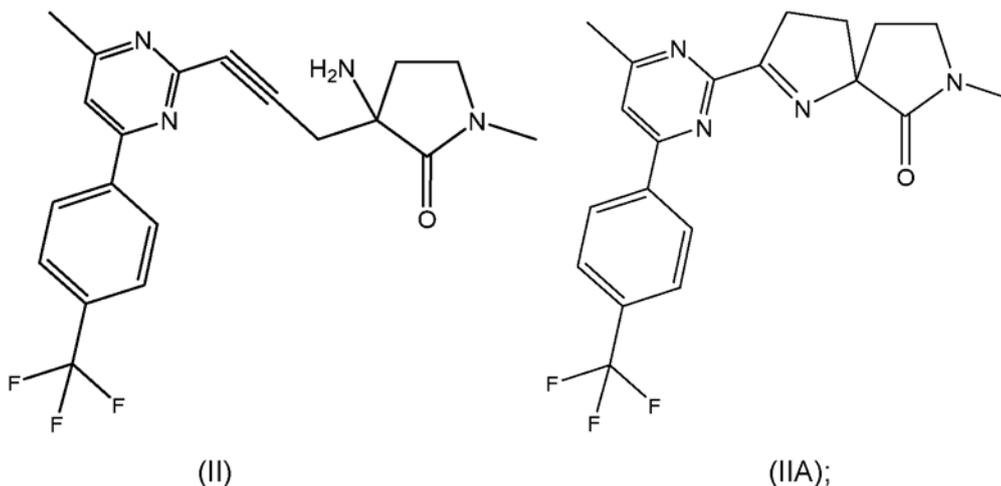
La sustitución con isótopos más pesados como deuterio, es decir, ^2H (D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación y, de este modo, puede preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) a la hora de explorar la ocupación de la diana.

Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar por lo general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes mediante el uso de los reactantes adecuados marcados con isótopos en lugar del reactante sin marcar empleado con anterioridad.

De acuerdo con un aspecto más de la invención, se da a conocer un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) tal y como se define en la presente memoria, que comprende:

(a) formar un compuesto de fórmula (I) mediante la realización de una reacción de cierre de anillo de un compuesto de fórmula (II) seguida de la reducción de la imina resultante (IIA):



35

(b) desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula (I);

(c) formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

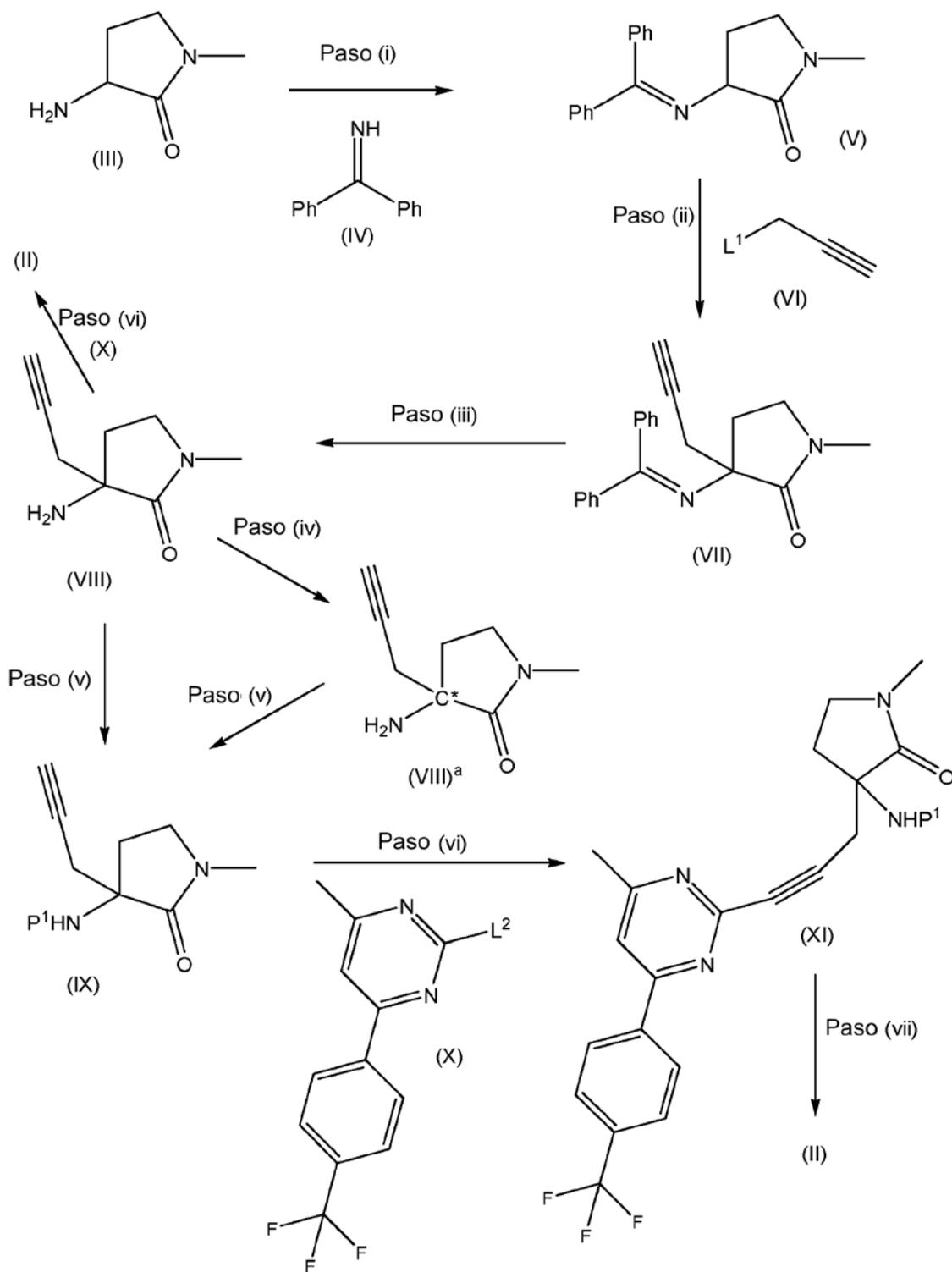
40

El procedimiento (a) comprende típicamente el tratamiento del compuesto de fórmula (II) con un reactivo adecuado,

tal como trifluorometanosulfonato de plata (AgOTf), con agitación a una temperatura adecuada, como 40 °C, durante un período de tiempo adecuado, de 3 a 7 días, seguido por reducción de la imina resultante (IIA) por un agente reductor de hidruro tal como el triacetoxiborohidruro de sodio en un sistema disolvente tal como el ácido clorhídrico acuoso y el diclorometano, o usando borano o un borano modificado tal como el complejo butilamina terciaria:borano, o hidrogenación sobre un catalizador adecuado, tal como platino.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar de acuerdo con el esquema 1:

Esquema 1



en donde L¹ representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno (p. ej., bromo) y L² representa

un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno (p. ej., yodo) y P¹ representa un grupo protector adecuado, tal como Boc.

El paso (i) comprende típicamente la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un disolvente adecuado, tal como dicloroetano (DCE).

El paso (ii) comprende típicamente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI) en presencia de una base adecuada tal como terc-butóxido de potasio y un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano (THF).

10

El paso (iii) comprende típicamente desproteger un compuesto de fórmula (VII) con un reactivo ácido adecuado, tal como ácido cítrico.

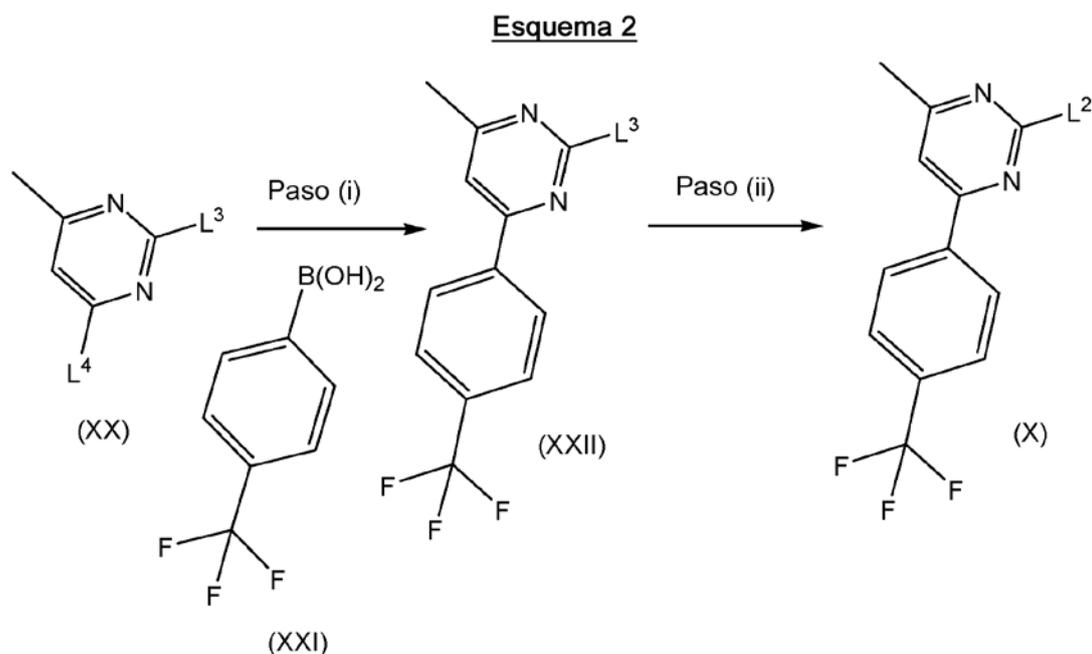
El paso (iv) comprende una resolución quiral en el que se cristaliza una forma de sal diastereomérica quiral de (VIII) y se separa de un epímero más soluble, por ejemplo, por cristalización fraccionada de (VIII) con un ácido quiral tal como ácido mandélico o 2-(6-metoxi-2-naftil)propanoico en un disolvente adecuado tal como THF, acetonitrilo o alcohol isopropílico. La forma quiral (VIII)^a se puede liberar por tratamiento de la sal con una base, tal como una base unida a la resina, en un disolvente adecuado tal como metanol.

20 El paso (v) comprende típicamente el tratamiento de un compuesto de fórmula (VIII) con un reactivo protector de amina adecuado, tal como Boc₂O, en presencia de un disolvente adecuado, tal como diclorometano (DCM).

El paso (vi) comprende típicamente la reacción de un alquino terminal de fórmula (IX) o (VIII) con un compuesto de fórmula (X) en presencia de un reactivo adecuado, tal como yoduro de cobre, un catalizador adecuado, tal como PdCl₂(Ph₃P)₂, una base adecuada, tal como dietilamina (Et₂NH) o diisopropilamina y un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, o metil terc-butilo éter.

El paso (vii) comprende típicamente desproteger un compuesto de fórmula (XI) con un reactivo ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético (TFA) en presencia de un disolvente adecuado, tal como diclorometano (DCM) o, alternativamente, mediante el uso de ácido sulfúrico en un disolvente tal como 1,4-dioxano.

Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar de acuerdo con el esquema 2:



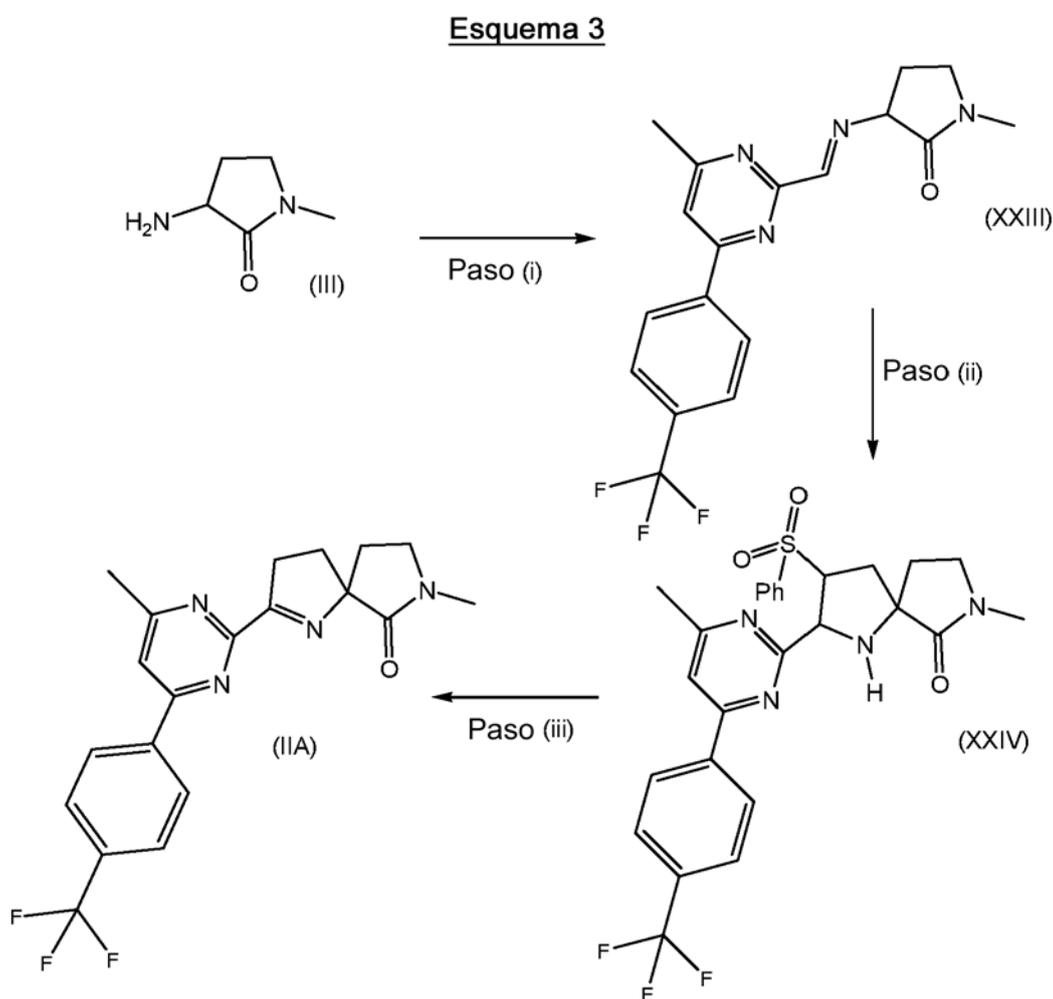
35

en donde L^2 representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno (p. ej., yodo), L^3 representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno (p. ej., cloro) y L^4 representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno (p. ej., cloro).

5 El paso (i) comprende típicamente la reacción de un compuesto de fórmula (XX) con un compuesto de fórmula (XXI) en presencia de un reactivo adecuado, tal como carbonato de sodio, un catalizador adecuado, tal como $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$, y un disolvente adecuado, tal como dimetoxietano/agua.

10 Cuando L^3 representa cloro y L^2 representa yodo, el paso (ii) comprende típicamente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXII) con yoduro de hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (IIA) se pueden preparar de acuerdo con el esquema 3:



15

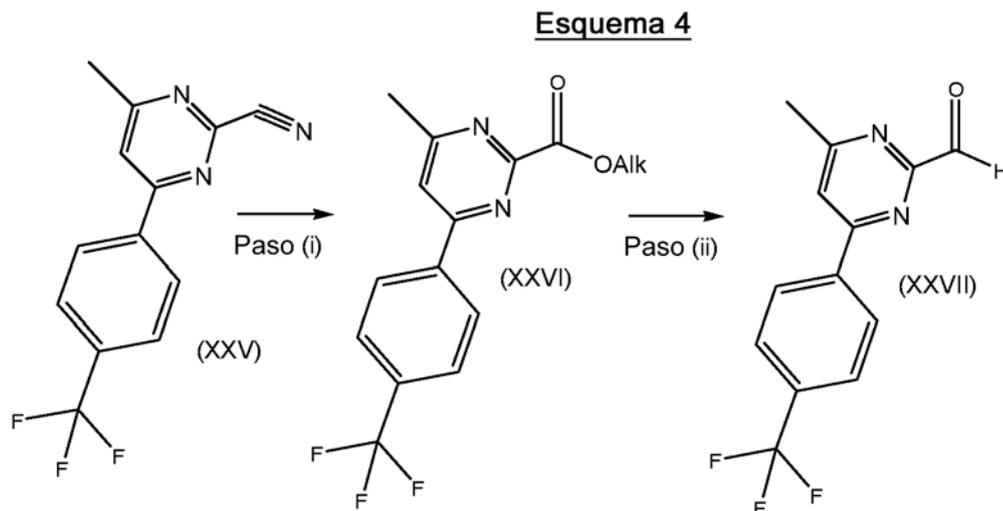
El paso (i) comprende típicamente la condensación de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto carboxialdehído, incluyendo por ejemplo un compuesto de fórmula (XXVII) (la preparación se describe a continuación en el Esquema 4), en presencia de un agente deshidratante tal como sulfato de magnesio o tamices moleculares en un disolvente tal como diclorometano.

20

El paso (ii) comprende típicamente una reacción de cicloadición [3+2] con fenilvinilsulfona catalizada por una sal de metal de transición, tal como una sal de cobre o de plata, en presencia de una base y, opcionalmente, un ligando de fosfina quiral.

El paso (iii) comprende típicamente la eliminación de la sulfona de fenilvinilo típicamente con una base fuerte, tal como terc-butóxido de potasio.

- 5 El compuesto carboxaldehído de fórmula (XXVII) adecuado para reaccionar con un compuesto de fórmula (III) en el Esquema 3, puede estar disponible comercialmente, pero también puede ser preparado de acuerdo con el Esquema 4:



10

El paso (i) comprende típicamente alcoholisis catalizada por ácido (por ejemplo ácido clorhídrico) de 2-cianopiridina con, por ejemplo, metanol.

- 15 El paso (ii) comprende una reducción de un aldehído usando un agente reductor de hidruro con impedimento, por ejemplo hidruro de diisobutilaluminio, en un disolvente adecuado tal como tolueno o diclorometano.

Los compuestos de fórmula (III), (IV), (VI), (XX), (XXI) y (XXV) o bien se conocen, o bien se pueden preparar de acuerdo con la metodología conocida.

- 20 Los expertos en la síntesis orgánica apreciarán que dos o más pasos químicos de los esquemas anteriores se pueden ejecutar secuencialmente sin el aislamiento de los materiales intermedios.

También se puede reconocer que la separación de los isómeros se puede producir en cualquier etapa idónea en la secuencia de síntesis. Se debe hacer hincapié en que tal separación quiral forma un aspecto clave de la invención y que tal separación se puede realizar de acuerdo con la metodología descrita en la presente memoria, o se puede realizar de acuerdo con la metodología conocida. También se reconoce que puede ser beneficioso formar de manera temporal un derivado protegido de un intermedio de la síntesis, por ejemplo, una amina Boc-protégida, para facilitar la separación cromatográfica, la resolución quiral, o para mejorar la solubilidad o mejorar el rendimiento de determinados pasos.

30

Tal y como se explica más arriba, se cree que los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la modulación de canales ionótopos de sodio dependientes de voltaje.

En una realización, los compuestos serán inhibidores del canal ionótopo de sodio dependientes del estado.

35

En otra realización, los compuestos serán inhibidores dependientes del estado del canal ionótopo de sodio del subtipo NaV1.7.

En otra realización, los compuestos serán inhibidores del canal ionótopo de sodio dependientes del estado que tienen un perfil de capacidad de desarrollo idóneo para la administración oral, por ejemplo, en términos de

exposición (C_{máx}) y/o biodisponibilidad.

En una realización, los compuestos serán inhibidores del canal ionótropro de sodio.

- 5 En otra realización, los compuestos serán inhibidores del canal ionótropro de sodio del subtipo NaV1.7.

En otra realización, los compuestos serán inhibidores del canal del sodio que tienen un perfil de capacidad de desarrollo idóneo para la administración oral, por ejemplo, en términos de exposición (C_{máx}) y/o biodisponibilidad.

- 10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se dan a conocer compuestos de la invención para ser usados como un medicamento, preferiblemente un medicamento para humanos.

De acuerdo con un aspecto más, la invención da a conocer el uso de compuestos de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada por la modulación de

- 15 los canales de sodio dependientes de voltaje.

En una realización concreta, los compuestos de la invención pueden ser útiles como analgésicos. Por ejemplo, pueden ser útiles para el tratamiento del dolor inflamatorio crónico (p. ej., dolor asociado a la artritis reumatoide, artrosis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil); dolor musculoesquelético; lumbalgia y dolor de

- 20 cuello; esguinces y distensiones musculares; dolor neuropático; dolor mantenido por el sistema simpático; miositis; dolor asociado al cáncer ya la fibromialgia; dolor asociado a la migraña; dolor asociado a la gripe y a otras infecciones víricas, tales como el resfriado común; fiebre reumática; dolor asociado a los trastornos funcionales del intestino, tales como la dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco y síndrome del colon irritable; dolor asociado a la isquemia de miocardio; dolor posoperatorio; cefalea; odontalgia; y dismenorrea.

- 25 Los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento del dolor neuropático. Se pueden desarrollar síndromes de dolor neuropático después de la lesión neuronal y el dolor resultante puede persistir durante meses o años, incluso después de que se haya sanado la lesión original. La lesión neuronal se puede producir en los nervios periféricos, las raíces dorsales, la médula espinal o determinadas regiones del encéfalo. Los síndromes de dolor neuropático se clasifican de manera tradicional de acuerdo con la enfermedad o acontecimiento que los precipitó. Los síndromes de dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; ciática; lumbalgia inespecífica; dolor de
- 30 esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con el VIH; neuralgia posherpética; neuralgia del trigémino; y dolor resultante de un traumatismo físico, amputación, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Estas afecciones son difíciles de tratar y aunque se sepa que varios fármacos tienen muy poca eficacia, rara vez se consigue el control completo del dolor. Los síntomas del dolor neuropático son increíblemente heterogéneos y se describen a menudo como dolor espontáneo fulgurante y desgarrador, o dolor urente en curso. Además, está el dolor asociado a sensaciones que no suelen ser dolorosas, tales como «hormigueos» (parestias y disestesias), incremento de la sensibilidad con la palpación (hiperestesia), sensación dolorosa después de la estimulación inocua (alodinia dinámica, estática o térmica), incremento de la sensibilidad a los estímulos nocivos (hiperalgesia por calor,
- 35 por frío, mecánica), sensación de dolor continuo después de retirar la estimulación (hiperpatía) o una ausencia o déficit en determinadas vías sensitivas (hipoalgesia).

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para mejorar los trastornos inflamatorios, por ejemplo, para el tratamiento de las afecciones cutáneas (p. ej., quemaduras del sol, quemaduras, eccema, dermatitis,

- 45 psoriasis); enfermedades oftálmicas; trastornos pulmonares (p. ej., asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, rinitis no alérgica, tos, síndrome de insuficiencia respiratoria, neumopatía del avicultor, alveolitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); trastornos del tubo digestivo (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, celiacía, ileítis regional, síndrome del colon irritable, enteropatías inflamatorias, reflujo gastroesofágico); otras afecciones con un componente inflamatorio, tales como jaqueca, esclerosis múltiple e isquemia del miocardio.

- 50 En una realización, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento del dolor neuropático o del dolor inflamatorio, tal y como se describe en la presente memoria.

Sin desear comprometerse con la teoría, otras enfermedades o afecciones que pueden estar mediadas por la modulación de los canales ionótropros de sodio dependientes de voltaje se seleccionan de la lista que consiste en

- 55 [los números entre paréntesis después de las enfermedades enumeradas a continuación se refieren al código de clasificación en Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición, publicado por la American Psychiatric Association (DSM-IV) y/o la International Classification of Diseases, 10ª edición (ICD-10)]:

i) Depresión y trastornos del estado de ánimo, entre ellos episodio depresivo mayor, episodio maníaco, episodio

mixto y episodio hipomaniaco; trastornos depresivos que incluyen trastorno depresivo mayor, trastorno distímico (300.4), trastorno depresivo no especificado (311); trastornos bipolares que incluyen trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (episodios depresivos mayores recidivantes con episodios hipomaniacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) y trastorno bipolar no especificado (296.80); otros trastornos del estado de ánimo que incluyen trastorno del estado de ánimo debido a una enfermedad médica general (293.83) (que incluye los subtipos con síntomas depresivos, con episodio similar al depresivo mayor, con síntomas maniacos y con síntomas mixtos), trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias (que incluye los subtipos con síntomas depresivos, con síntomas maniacos y con síntomas mixtos) y trastorno del estado de ánimo no especificado (296.90);

5

10 ii) Esquizofrenia, que incluye los subtipos de tipo paranoide (295.30), de tipo desorganizado (295.10), de tipo catatónico (295.20), de tipo indiferenciado (295.90) y de tipo residual (295.60); trastorno esquizofreniforme (295.40); trastorno esquizoafectivo (295.70) que incluye los subtipos de tipo bipolar y de tipo depresivo; trastorno delirante (297.1) que incluye los subtipos de tipo erotomaniaco, de tipo delirio de grandeza, celotipia, de tipo persecutorio, de tipo somático, de tipo mixto y de tipo no especificado; trastorno psicótico breve (298.8);

15

trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a una enfermedad médica generalizada que incluye los subtipos con delirios y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por sustancias, que incluye los subtipos con delirios (293.81) y con alucinaciones (293.82); y trastorno psicótico no especificado (298.9).

20 iii) Trastornos de ansiedad entre ellos la crisis de angustia; trastorno de angustia que incluye trastorno de angustia sin agorafobia (300.01) y trastorno de angustia con agorafobia (300.21); agorafobia; agorafobia sin historia de trastorno de angustia (300.22), fobia específica (300.29, anteriormente fobia simple) que incluye los subtipos de tipo animal, de tipo ambiental, de tipo sangre-inyecciones-daño, de tipo situacional y otros tipos), fobia social (trastorno de ansiedad social (300.23), trastorno obsesivo-compulsivo (300.3), trastorno por estrés postraumático (309.81), trastorno por estrés agudo (308.3), trastorno de ansiedad generalizada (300.02),

25

trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica general (293.84), trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad por separación (309.21), trastorno de adaptación con ansiedad (309.24) y trastorno de ansiedad no especificado (300.00):

30 iv) Trastornos relacionados con sustancias, que incluyen trastornos por consumo de sustancias tales como dependencia de sustancias, deseo compulsivo de sustancias y abuso de sustancias; trastornos inducidos por sustancias tales como intoxicación por sustancias, abstinencia de sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia persistente inducida por sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno con percepción alucinógena persistente (escenas retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol tales como dependencia del alcohol (303.90), abuso de alcohol (305.00), intoxicación por alcohol (303.00), abstinencia de alcohol (291.81), delirio por intoxicación por alcohol, delirio por abstinencia de alcohol,

35

demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, trastorno del estado de ánimo inducido por alcohol, trastorno del estado de ansiedad inducido por alcohol, disfunción sexual inducida por alcohol, trastorno de sueño inducido por alcohol y trastorno relacionado con el alcohol no especificado (291.9); trastornos relacionados con las anfetaminas (o sustancias similares a anfetaminas) tales como la dependencia de anfetamina (304.40), adicción a las anfetaminas (305.70), intoxicación por anfetamina (292.89) , abstinencia de anfetamina (292.0), delirio por intoxicación de anfetamina, trastorno psicótico inducido por anfetamina, trastorno del estado de ánimo inducido por anfetamina, trastorno de ansiedad inducido por anfetamina, disfunción sexual inducida por anfetamina,

40

trastorno del sueño inducido por anfetamina y trastorno relacionado con anfetamina no especificado (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 relacionado con cafeína no especificado (292.9); trastornos relacionados con cannabis, tales como la dependencia de cannabis (304.30), abuso de cannabis (305.20), intoxicación por cannabis (292.89), delirio por intoxicación por cannabis, trastorno psicótico inducido por cannabis, trastorno de ansiedad inducido por cannabis y trastorno relacionado con cannabis no especificado (292.9); trastornos relacionados con cocaína, tales como la dependencia de cocaína (304.20), abuso de cocaína (305.60), intoxicación por cocaína (292.89), abstinencia de cocaína (292.0), delirio por intoxicación por cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína, trastorno del estado de ánimo 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 (292.9); trastornos relacionados con alucinógenos, tales como la dependencia de alucinógenos (304.50), abuso de alucinógenos (305.30), intoxicación por alucinógenos (292.89), trastorno perceptivo persistente por alucinógenos (escenas retrospectivas) (292.89), delirio por intoxicación con alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos,

45

trastorno del estado de ánimo inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por consumo de alucinógenos y trastorno relacionado con alucinógenos no especificado (292.9); trastornos relacionados con

50

55

inhalantes tales como la dependencia de inhalantes (304.60), abuso de inhalantes (305.90), intoxicación por inhalantes (292.89), delirio por intoxicación por inhalantes, demencia persistente inducida por inhalantes, trastorno psicótico inducido por inhalantes, trastorno del estado de ánimo inducido por inhalantes, trastorno de ansiedad inducido por inhalantes y trastorno relacionado con inhalantes no especificado (292.9); trastornos relacionados con la nicotina tales como la dependencia de nicotina (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) y trastorno relacionado con la nicotina no especificado (292.9); trastornos relacionados con opiáceos, tales como la dependencia de opiáceos (304.00), abuso de opiáceos (305.50), intoxicación por opiáceos (292.89), abstinencia de opiáceos (292.0), delirio por intoxicación por opiáceos, trastorno psicótico inducido por opiáceos, trastorno del estado de ánimo inducido por opiáceos, disfunción sexual inducida por opiáceos, trastorno del sueño inducido por opiáceos y trastorno relacionado con opiáceos no especificado (292.9); trastornos relacionados con la fenciclidina (o análogos de fenciclidina) tales como dependencia de fenciclidina (304.60), abuso de fenciclidina (305.90), intoxicación por fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación por 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 (292.9); trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, tales como la dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (304.10), abuso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0), delirio por intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del estado de ánimo inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, y trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos no especificado (292.9); trastorno relacionado con varias sustancias tal como la dependencia de varias sustancias (304.80); y trastornos relacionados con otras sustancias (o desconocidas) tales como esteroides anabolizantes, inhalantes de nitrato y óxido nítrico:

v) Mejoría cognitiva, entre ellas el tratamiento del deterioro cognitivo en otras enfermedades tales como la esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psiquiátricos y enfermedades psicóticas asociadas al deterioro cognitivo, p. ej., enfermedad de Alzheimer:

vi) Trastornos del sueño, entre ellos trastornos primarios del sueño tales como disomnias tales como el insomnio primario (307.42), hipersomnio primario (307.44), narcolepsia (347), trastorno del sueño relacionado con la respiración (780.59), trastorno del ritmo circadiano del sueño (307.45) y disomnio no especificado (307.47); trastornos primarios del sueño tales como parasomnias tales como pesadillas (307.47), terrores nocturnos (307.46), sonambulismo (307.46) y parasomnio no especificado (307.47); trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental tal como insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) e hipersomnio relacionado con otro trastorno mental (307.44); trastornos del sueño debidos a una enfermedad médica general, en particular alteraciones del sueño asociadas con trastornos neurológicos, dolor neuropático, síndrome de piernas inquietas, enfermedades cardíacas y pulmonares; y trastorno del sueño inducido por sustancias que incluye los subtipos de tipo insomnio, tipo hipersomnio, tipo parasomnio y tipo mixto; apnea del sueño y síndrome de desfase horario:

vi) Trastornos de alimentación tales como anorexia nerviosa (307.1) entre ellos los subtipos de tipo restrictivo y de tipo atracón compulsivo/purgativo; bulimia nerviosa (307.51) que incluye los subtipos de tipo purgativo y de tipo no purgativo; obesidad; trastorno de alimentación compulsiva; trastorno de alimentación por atracón; y trastorno de alimentación no especificado (307.50):

vii) Trastornos del espectro autista, que incluyen trastorno autista (299.00), trastorno de Asperger (299.80), trastorno de Rett (299.80), trastorno desintegrativo infantil (299.10) y trastorno generalizado del desarrollo no especificado (299.80, que incluye el autismo atípico).

viii) Trastorno por déficit de atención y comportamiento perturbador, que incluye los subtipos tipo combinado de déficit de atención con hiperactividad (314.01), tipo con predominio del déficit de atención del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (314.00), tipo con predominio hiperactivo-impulsivo del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (314.01) y trastorno de déficit de atención con hiperactividad no especificado (314.9); trastorno hiperactivo; trastornos de comportamiento perturbador tales como trastorno de comportamiento que incluye los subtipos de tipo de inicio en la infancia (321.81), de tipo de inicio en la adolescencia (312.82) y de inicio no especificado (312.89), trastorno negativista desafiante (313.81) y trastorno de comportamiento perturbador no especificado; y trastornos de tics y trastorno de la Tourette (307.23):

ix) Trastornos de personalidad entre ellos los subtipos trastorno paranoide de personalidad (301.0), trastorno esquizoide de la personalidad (301.20), trastorno esquizotípico de la personalidad (301.22), trastorno antisocial de la personalidad (301.7), trastorno límite de la personalidad (301.83), trastorno histriónico de la personalidad (301.50), trastorno narcisista de la personalidad (301.81), trastorno de la personalidad por evitación (301.82),

trastorno de la personalidad por dependencia (301.6), trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad (301.4) y trastorno de la personalidad no especificado (301.9): y

- 5 x) Disfunciones sexuales, que incluyen trastornos del deseo sexual tales como el trastorno del deseo sexual hipoactivo (302.71) y trastorno por aversión al sexo (302.79); trastornos de la excitación sexual, tales como trastorno de excitación sexual en la mujer (302.72) y trastorno de la erección en el varón (302.72); trastornos orgásmicos, tales como trastorno orgásmico femenino (302.73), trastorno orgásmico masculino (302.74) y eyaculación precoz (302.75); trastornos sexuales por dolor, tales como dispareunia (302.76) y vaginismo (306.51); disfunción sexual no especificada (302.70); parafilias, tales como exhibicionismo (302.4), fetichismo (302.81), frotismo o foteurismo (302.89), pedofilia (302.2), masoquismo sexual (302.83), sadismo sexual (302.84), fetichismo transvestista (302.3), voyeurismo (302.82) y parafilia no especificada (302.9); trastornos de la identidad sexual, tales como trastorno de la identidad sexual en niños (302.6) y trastorno de la identidad sexual en adolescentes o adultos (302.85); y trastorno sexual no especificado (302.9).
- 10 xi) Trastorno del control de los impulsos, que incluye: trastorno explosivo intermitente (312.34), cleptomanía (312.32), juego patológico (312.31), piromanía (312.33), tricotilomanía (312.39), trastorno del control de los impulsos no especificado (312.3), alimentación compulsiva, compras compulsivas, comportamiento sexual compulsivo y acumulación compulsiva.
- 15

En otra realización, las enfermedades o afecciones que pueden estar mediadas por la modulación de los canales ionótopos de sodio dependientes de voltaje son la depresión o los trastornos del estado de ánimo.

20 En otra realización, las enfermedades o afecciones que pueden estar mediadas por la modulación de los canales ionótopos de sodio dependientes de voltaje son los trastornos relacionados con sustancias.

En otra realización, las enfermedades o afecciones que pueden estar mediadas por la modulación de los canales ionótopos de sodio dependientes de voltaje son los trastornos bipolares (trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (a saber, episodios depresivos mayores recidivantes con episodios hipomaniacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) o trastorno bipolar no especificado (296.80)).

Aún en otra realización, las enfermedades o afecciones que pueden estar mediadas por la modulación de los canales ionótopos de sodio dependientes de voltaje son trastornos relacionados con la nicotina, tales como dependencia de la nicotina (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) o trastorno relacionado con la nicotina no especificado (292.9).

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para el tratamiento y/o la prevención de los trastornos tratables y/o prevenibles con anticonvulsivos, tales como epilepsia, que incluye la epilepsia postraumática, trastornos obsesivos compulsivos (TOC), trastornos del sueño (que incluye los trastornos del ritmo circadiano, insomnio y narcolepsia), tics (p. ej., síndrome de Giles de la Tourette), ataxias, rigidez muscular (espasticidad) y disfunción de la unión temporomandibular.

40 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para el tratamiento de la hiperrelexia de la vejiga después de la inflamación de la vejiga.

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

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para la neuroprotección y para el tratamiento de la neurodegeneración después del accidente cerebrovascular, paro cardíaco, derivación pulmonar, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal o similares.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para el tratamiento de los acúfenos y como anestésicos locales.

55 Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en combinación con otros agentes terapéuticos. Así pues, la invención da a conocer, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con otro agente terapéutico.

Cuando un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en politerapia con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la que se usa cuando el compuesto se usa en monoterapia. Las dosis adecuadas serán fácilmente apreciadas por los expertos en la técnica. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención que se necesita para ser usado para el tratamiento variará con la naturaleza de la afección a tratar y con la edad y el estado del paciente, y finalmente quedará a discreción del médico de cabecera o veterinario.

Las combinaciones mencionadas más arriba se pueden presentar por comodidad para ser usadas en la forma de una formulación farmacéutica y, por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido más arriba junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas independientes o en politerapia por cualquier vía adecuada.

15 Cuando la administración es secuencial, se puede administrar primero tanto el compuesto de la invención como el segundo agente terapéutico. Cuando la administración es simultánea, la combinación se puede administrar en la misma composición farmacéutica o en una diferente.

20 Cuando se combina en la misma formulación, se apreciará que dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación. Cuando se formula por separado, se pueden proporcionar en cualquier formulación cómoda, con la comodidad que se conoce para tales compuestos en la técnica.

Cuando se utilizan para el tratamiento o la profilaxis del dolor, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede utilizar en combinación con otros medicamentos indicados por ser útiles para el tratamiento o la profilaxis del dolor de origen neuropático, que incluye neuralgias, neuritis y lumbalgia, y para el dolor inflamatorio que incluye la artrosis, artritis reumatoide, dolor inflamatorio agudo, lumbalgia y migraña. Tales agentes terapéuticos incluyen, por ejemplo, los inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa 2), tales como celecoxib, deracoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, COX-189 o 2-(4-etoxifenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)-pirazolo[1,5-b]piridazina (solicitud de patente internacional WO 99/012930); inhibidores de la 5-lipoxigenasa; los AINE (antiinflamatorios no esteroideos), tales como el diclofenaco, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; bisfosfonatos, antagonistas del receptor de leucotrienos; FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad), tales como el metotrexato; agonistas del receptor A1 de la adenosina; bloqueadores del canal ionótopo de sodio, tales como la lamotrigina; moduladores del nMdA (N-metil-D-aspartato), tales como los antagonistas del receptor de la glicina o la memantina; ligandos para la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales ionótopos de calcio dependientes de voltaje, tales como gabapentina, pregabalina y solzira; antidepresivos tricíclicos tales como la amitriptilina; antiepilépticos estabilizadores de las neuronas; inhibidores de la colinesterasa, tal como la galantamina; inhibidores de la captación monoaminérgica, tales como la venlafaxina; analgésicos opioides; anestésicos locales; agonistas de 5HT₁, tales como los triptanos, por ejemplo, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, frovatriptán, almotriptán o rizatriptán; moduladores del receptor nicotínico de la acetilcolina (nACh); moduladores del receptor del glutamato, por ejemplo, moduladores del subtipo NR2B; ligandos del receptor EP₄; ligandos del receptor EP₂; ligandos del receptor EP₃; agonistas de EP₄ y antagonistas de EP₂; antagonistas de EP₄; antagonistas de EP₂ y antagonistas de EP₃; ligandos del receptor de cannabinoides; ligandos del receptor de la bradicinina; receptor vainilloide o ligandos del potencial receptor transitorio (TRP); y ligandos del receptor purinérgico, entre ellos los antagonistas en P2X₃, P2X_{2/3}, P2X₄, P2X₇ o P2X_{4/7}; abridores del canal KCNQ/Kv7, tales como la retigabina; otros inhibidores de COX-2 se describen en las patentes de los EE. UU. n.º 5,474,995, 5,633,272, 5,466,823, 6,310,099y 6,291,523; y en las solicitudes de patente internacional WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO 99/12930, WO 00/26216, WO 00/52008, WO 00/38311, WO 01/58881 y WO 02/18374.

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

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

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con antidepresivos para tratar o prevenir la depresión y los trastornos del estado de ánimo:

- 5 Los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la enfermedad bipolar: i) estabilizantes del estado de ánimo; ii) antipsicóticos; y iii) antidepresivos.

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

10

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con los siguientes agentes para mejorar la abstinencia de la nicotina y reducir el deseo compulsivo de la nicotina: i) tratamiento sustitutivo de la nicotina, por ejemplo, una formulación sublingual de p-ciclodextrina de nicotina y parches de nicotina; y ii) bupropión.

- 15 Los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con los siguientes agentes para mejorar la abstinencia del alcohol y reducir el deseo compulsivo del alcohol: i) antagonistas del receptor del NMDA, por ejemplo, el acamprosato; ii) agonistas del receptor del GABA, por ejemplo, tetrabamato; y iii) antagonistas del receptor de opioides, por ejemplo, naltrexona.

- 20 Los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con los siguientes agentes para mejorar la abstinencia de opiáceos y reducir el deseo compulsivo de opiáceos: i) agonista del receptor de opioides p/antagonista del receptor de opioides k, por ejemplo, buprenorfina; ii) antagonistas del receptor de opioides, por ejemplo, naltrexona; y iii) antihipertensivos vasodilatadores, por ejemplo, lofexidina.

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

30

The compounds of the invention may be used in combination with the following agents to treat anorexia: i) estimulantes del apetito, por ejemplo, ciproheptidina; ii) antidepresivos; iii) antipsicóticos; iv) cinc; y v) fármacos premenstruales, por ejemplo, piridoxina y progesteronas.

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

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

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

- 50 Los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con los siguientes fármacos para tratar los trastornos de la personalidad: i) antipsicóticos; ii) antidepresivos; iii) estabilizantes del estado de ánimo; y iv) ansiolíticos.

- Los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la disfunción sexual masculina: i) inhibidores de la fosfodiesterasa V, por ejemplo, vardenafil y sildenafil; ii) agonistas de la dopamina / inhibidores del transporte de la dopamina, por ejemplo, apomorfin y bupropión; iii) antagonistas del receptor adrenérgico α , por ejemplo, fentolamina; iv) agonistas de las prostaglandinas, por ejemplo, alprostadil; v) agonistas de la testosterona, tales como la testosterona; vi) inhibidores del transporte de la serotonina, por ejemplo, inhibidores de recaptación de la serotonina; v) inhibidores del transporte de la noradrenalina, por

ejemplo, reboxetina; y vii) agonistas de 5-HT_{1A}, por ejemplo, flibanserina.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con los mismos agentes especificados para la disfunción sexual masculina para tratar o prevenir la disfunción sexual femenina y, además, un agonista de 5 estrógenos, tal como el estradiol.

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

10

Los antidepresivos incluyen inhibidores de la recaptación de la serotonina (tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina); inhibidores de recaptación de la serotonina/noradrenalina duales (tales como la venlafaxina, duloxetina y milnaciprán); inhibidores de la recaptación de la noradrenalina (tal como reboxetina); antidepresivos tricíclicos (tal como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina y trimipramina); 15 inhibidores de la monoamino oxidasa (tales como isocarboxazida, moclobemida, fenelzina y tranilcipromina); y otros (tales como bupropión, mianserina, mirtazapina, nefazodona y trazodona).

Los fármacos estabilizantes del estado de ánimo incluyen litio, valproato de sodio / ácido valproico / valproato semisódico, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato y tiagabina.

20

Los ansiolíticos incluyen las benzodiazepinas, tales como alprazolam y lorazepam.

Se apreciará que las referencias en la presente memoria a «tratamiento» se extienden a la profilaxis, prevención de la recidiva y supresión o mejoría de los síntomas (tanto sin son leves, como si son moderados o intensos), así como 25 al tratamiento de las afecciones establecidas.

El compuesto de la invención se puede administrar como el producto químico bruto, pero el ingrediente activo está presente preferiblemente como una formulación farmacéutica.

30 De acuerdo con un aspecto más, la invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, en asociación con uno o varios vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. El vehículo, diluyente y/o excipiente debe ser «aceptable» en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no ser perjudicial para el destinatario del mismo.

35 Los compuestos de la invención se pueden administrar en formas farmacéuticas convencionales preparadas por la combinación de un compuesto de la invención con vehículos o diluyentes farmacéuticos estándares de acuerdo con los procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Estos procedimientos pueden implicar mezclar, granular y comprimir o disolver los ingredientes como resulte más apropiado para obtener la preparación deseada.

40 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular para la administración por cualquier vía e incluye las que están en una forma adaptada para la administración oral, tópica o parenteral a los mamíferos, incluidos los humanos.

Las composiciones pueden ser en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, cremas 45 o preparaciones líquidas, tales como las soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

Las formulaciones tópicas de la presente invención se pueden presentar como, por ejemplo, ungüentos, cremas o lociones, ungüentos oculares y colirios o gotas óticas, vendajes impregnados y aerosoles, y pueden contener los aditivos convencionales adecuados, tales como conservantes, solventes para ayudar a la penetración del fármaco y 50 emolientes en ungüentos y cremas.

Las formulaciones también pueden contener vehículos convencionales compatibles, tales como bases de cremas o de ungüentos y etanol o alcohol oleílico para lociones. Tales vehículos pueden estar presentes como desde aproximadamente el 1% a aproximadamente el 98% de la formulación. Más normalmente, formarán hasta el 80% de 55 la formulación.

Los comprimidos y las cápsulas para la administración oral puede ser en forma de presentación de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales, tales como aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; sustancias de relleno, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz,

fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la formación de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata; o humectantes aceptables tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden estar revestidos de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar presentes como un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo idóneo antes de ser usadas. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas hidrogenadas comestibles, emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábica; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de metilo o propilo, o ácido sórbico y, si se desea, aromatizantes convencionales o colorantes.

Los supositorios contendrán bases de supositorios convencionales, p. ej., manteca de cacao u otro glicérido.

Para la administración parenteral, las formas farmacéuticas unitarias líquidas se preparan con el compuesto y un vehículo estéril, siendo el agua el preferido. El compuesto, según el vehículo y la concentración utilizada, se puede suspender o disolver en el vehículo. Al preparar las soluciones, el compuesto se puede disolver en agua para la inyección y esterilizarlo en filtro antes de rellenar un vial o ampolla idóneo y sellarlo.

Ventajosamente, los agentes, tales como los anestésicos locales, conservantes y tamponantes, se pueden disolver en el vehículo. Para mejorar la estabilidad, la composición se puede congelar después de rellenar el vial y retirar el agua al vacío. A continuación, el polvo liofilizado seco se sella en el vial y se puede suministrar un vial de agua acompañante para la inyección para reconstituir el líquido antes de ser usado. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera, salvo que el compuesto se suspende en el vehículo en vez de disolverlo, y la esterilización no se puede realizar por filtración. El compuesto se puede esterilizar mediante la exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

Las composiciones pueden contener desde el 0,1% en peso, por ejemplo del 10% al 60% en peso, del material activo, en función del procedimiento de administración. Cuando las composiciones comprenden dosis unitarias, cada unidad contendrá, por ejemplo, de 5 a 1000 mg del ingrediente activo. La dosis que se emplea para el tratamiento en humanos adultos puede oscilar de 10 a 3000 mg al día según la vía y la frecuencia de la administración. Para la administración oral, una dosis típica puede estar en el margen de 50 a 1500 mg al día, por ejemplo, de 120 a 1000 mg al día.

El experto en la técnica reconocerá que la cantidad y el espaciado óptimos de las dosis individuales de un compuesto de la invención se determinará por la naturaleza y la extensión de la afección a tratar, la forma, la vía y el sitio de administración y el mamífero concreto que se está tratando, y que tales cantidades óptimas se pueden determinar mediante técnicas convencionales. El experto en la técnica también apreciará que el transcurso óptimo del tratamiento, a saber, el número de dosis de un compuesto dado al día durante un número definido de días, puede ser determinado por el experto en la técnica mediante el transcurso convencional de las pruebas de determinación del tratamiento.

Se apreciará que la invención incluye además los siguientes aspectos. Las realizaciones descritas para el primer aspecto se aplican de igual manera a estos otros aspectos. Las enfermedades y afecciones descritas más arriba se extienden, cuando sea apropiado, a estos otros aspectos:

i) Un compuesto de la invención para ser usado para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada por la modulación de los canales ionótrofos de sodio dependientes de voltaje.

ii) Uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediada por la modulación de los canales ionótrofos de sodio dependientes de voltaje.

55 EJEMPLOS

La invención se ilustra mediante los ejemplos que se describen a continuación.

En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, se da a conocer típicamente la referencia a

una descripción o ejemplo mediante un número. Esto se proporciona simplemente para asistencia al químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote al que se hace referencia.

- 5 Cuando se hace referencia al uso de un procedimiento «parecido», tal y como apreciarán los expertos en la técnica, tal procedimiento podría implicar una variación menor, por ejemplo, temperatura de reacción, cantidad del reactante o solvente, tiempo de reacción, condiciones de desarrollo o condiciones de purificación cromatográfica.

- 10 La configuración absoluta de los centros de asimetría dentro de los compuestos espirofusionados preparados a partir de materiales de partida aquirales y resueltos mediante el uso de la cromatografía quiral se han asignado mediante una combinación de rotación óptica y espectroscopia de RMN (para determinar la estereoquímica relativa de los centros de asimetría adyacentes) y se ha relacionado estos con los intermedios quirales y los compuestos finales que han tenido sus configuraciones absolutas determinadas mediante cristalografía de rayos X sobre un único cristal. Se apreciará que existe cierta incertidumbre relativa a las configuraciones absolutas referidas en el presente
- 15 documento que se han basado principalmente en configuraciones inferidas. Será evidente para el experto en la materia que las configuraciones absolutas sólo pueden ser caracterizadas definitivamente por determinaciones analíticas específicas, tales como cristalografía de rayos X.

- Los compuestos se nombran con el programa informático nombrador de compuestos químicos ACD/Name PRO 6.02 (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canadá), o mediante el programa informático
- 20 nombrador de compuestos químicos automático de Lexichem Versión 2.0.1 (OpenEye Scientific Software Inc. Santa Fe, Nuevo Méjico, EE. UU.).

- Los espectros de resonancia magnética de protones (RMN) se registran típicamente en un instrumento de Bruker a
- 25 300, 400 o 500 MHz. Los desplazamientos químicos se dan en ppm (δ) usando la línea del solvente residual como referencia interna. Los patrones de división se designan como s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuádruplete; m, multiplete; br, ancho. Los espectros de RMN se registraron a una temperatura que oscilaba de 25 a 90 °C. Cuando se detectó más de un conformómero, se describen los desplazamientos químicos para el más abundante.

- 30 Los datos de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS) se generan típicamente en un espectrómetro de masas Waters ZQ, que funciona en los modos de ionización alternantes ES+ y ES- acoplado a un sistema de HPLC Agilent 1100 Series en línea con la detección Agilent 1100 UV-DAD y Sedere SEDEX 75 ELSD. El control de instrumentos y la adquisición de datos se realiza a través de la suite de programas informáticos MassLynx - OpenLynx de Waters. La separación se realizó en una columna Waters SunFire C18 (30 x 4,6 mm, 3,5 μ m). Caudal
- 35 3,0 ml/min. Temperatura de columna: 30 °C. Volumen de inyección: 5,0 μ l. Fase móvil [A]: 3:97:0,05 (v/v/v) acetonitrilo: agua: ácido fórmico. Fase móvil [B]: 97:3:0,05 (v/v/v) acetonitrilo: agua: ácido fórmico. Gradiente: 97% [A] 3% [B] durante 0,1 min. Rampa al 3% [A] 97% [B] a 4,0 min. Mantener al 97% [B] durante 5 min. Devolver al 97% [A] a 6 min. Parámetros del detector: UV-DAD: Margen 190 a 450 nm, Intervalo 2 nm, Umbral 0,1 mAU. ELSD: Temperatura 40°C, Margen 8. Espectrómetro de masas: ES+: Margen de masas: de 125 a 625 en 0,50 s. Retraso entre escaneos: 0,25 s. Capilar 4,0 kV. ES-: Margen de masas: de 125 a 625 en 0,50 s. Retraso entre escaneos: 0,25 s. Capilar 3,0 kV.
- 40

En los espectros de masas, normalmente se describe sólo un pico en el agrupamiento de iones moleculares.

- 45 La cromatografía quiral se realizó típicamente con una columna ChiralPak™ AD-H o IA de Daicel® con el uso de mezclas de heptano/etanol o de heptano/etanol/metanol como eluyente. La HPLC quiral analítica se realizó en un sistema de HPLC Agilent 1100 series, o bien en un sistema de HPLC Gilson con una columna de 250 x 4,6 mm y una velocidad de flujo de 1 ml/min. La HPLC quiral preparativa se realizó con un sistema de HPLC preparativa de Gilson o una columna semipreparativa de 250 x 19 mm a una velocidad de flujo de 18 ml/min.
- 50

La cromatografía rápida en gel de sílice se realizó en una malla de 230-400 de gel de sílice (proporcionada por Merck AG Darmstadt, Alemania) o sobre cartuchos preempaquetados de sílice Biotage o de sílice NH.

- Las rotaciones ópticas se midieron con un polarímetro automático Optical Activity Ltd AA-10 (Cambridge, GB)
- 55 mediante una celda con una longitud de paso de 10 cm y en una solución de cloroformo a menos que se indique otra cosa.

Los cartuchos SCX son columnas de extracción en fase sólida por intercambio iónico, suministradas por Varian. El eluyente utilizado con los cartuchos SCX es metanol seguido de una solución de amonio de 0,2 a 2,0 M en metanol.

En la mayoría de preparaciones, la purificación se realizó con los sistemas de cromatografía rápida automáticos Biotage (SP4 o Isolera).

5 Se utilizan las siguientes abreviaturas en la presente memoria:

AD-H	Columna de semipreparativa ChiralPak AD-H
Boc	terc-butiloxicarbonilo
CHCl ₃	Cloroformo
10 DCM	Diclorometano
DCE	1,2-dicloroetano
DME	Dimetoxietano
EtOAc	Acetato de etilo
Et ₂ O	Éter
15 HCl	Ácido clorhídrico
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
IPA	Alcohol isopropílico
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
CL-EM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
20 MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
RMN	Resonancia magnética nuclear
25 Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	Cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
THF	Tetrahidrofurano

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS INTERMEDIOS

30

Descripción 1:

3-(benzhidrilidenoamino)-1-metilpirrolidín-2-ona (D1)

35 Procedimiento 1: Benzoferona imina [CAS: 1013-88-3] (16,67 g, 91,98 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 3-amino-1-metilpirrolidina-2-ona [CAS 119329-48-5] (10 g, 87,60 mmol) en DCE (100 ml) bajo N₂ y la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. El solvente se evaporó para proporcionar un aceite ámbar. Este se purificó usando sílice flash en un gran embudo de sinterización, eluyendo con 4:1 a 3:7 i-hexano : EtOAc. Se logró una separación incompleta. El 3-(bencidrilideno-amino)-1-metil-pirrolidin-2-ona (D1) se aisló (25 g) con aproximadamente

40 un 11% de una impureza presente, pero se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional;
300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 2,15-2,49 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,26-3,34 (1H, abq), 3,52 (1H, dt), 4,23 (1 H, t), 7,30-7,49 (8H, m), 7,63-7,67 (2H, m).

Procedimiento 2: Se añadió la imina de benzoferona (200,04 g, 1.103,8 mmol) gota a gota durante 20 minutos a una solución agitada de 3-amino-1-metilpirrolidín-2-ona (120 g, 1.051,2 mmol) en DCE (1000 ml) a temperatura ambiente

45 en nitrógeno en un matraz de 2 l adaptado con una barra magnética agitadora. El reactivo se lavó adicionalmente con DCE (100 ml). La solución agitada se calentó con reflujo en un bloque térmico a una temperatura del bloque de 95 °C durante 7 h, utilizando un burbujeador de N₂ que exhalaba el gas que había pasado a través de una trampa de seguridad y luego al interior de 2 l de agua a través de un embudo boca arriba (para descartar el gas de NH₃, que se estima que es aproximadamente 23 l). La reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante una noche en

50 N₂. La mezcla se evaporó para dar un aceite blanquecino espeso. A esto se le añadió Et₂O (700 ml) y a esta solución agitada, en cuanto comenzó a cristalizar, se le añadió isohexano (700 ml) durante 2 minutos. A continuación, la mezcla se agitó durante 1 h y luego se filtró con succión y se lavó con Et₂O/isohexano (1:1) (500 ml). El sólido blanco se secó a 35 °C al vacío durante 3 h para proporcionar la 3-(benzhidrilidenoamino)-1-metilpirrolidín-2-ona (D1) (259,4 g, 88,6%); La RMN se correspondió con un material puro.

55

Descripción 2:

3-(benzhidrilidenoamino)-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidín-2-ona (D2)

Procedimiento 1: Se añadió el terc-butóxido de potasio a 1,7 M en THF (32,8 ml, 55,76 mmol) gota a gota durante un periodo de 80 minutos (mediante bomba de jeringa) a una solución agitada de 3-(benzhdridilidenoamino)-1-metilpirrolidín-2-ona (14,11 g, 50,692 mmol) (que se puede preparar tal y como se describe en la descripción 1) y bromuro de propargilo (6,78 ml, 60,83 mmol) en THF (250 ml) a 0°C en nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió KO^tBu adicional (5 ml) gota a gota y se continuó agitando durante 15 minutos. Después, la reacción se inactivó con la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se diluyó con EtOAc. Se separaron las fases, se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite bruto de color pardo que solidificó en reposo. Este ceroso-sólido se suspendió en IPA (aprox. 30 ml) y se agitó durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con un poco de IPA para dar 3-(bencidrilideno-amino)-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (D2) como un sólido marrón claro (6,26 g);
300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,95 (1H, t), 2,14-2,24 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,45-2,64 (2H, m), 2,94 (2H, t), 3,11 (1H, dt), 7,23-7,48 (8H, m), 7,55-7,59 (2H, m).

Procedimiento 2: Se añadió el terc-butóxido de potasio a 1,7 M en THF (602,08 ml, 1023,5 mmol) gota a gota durante un periodo de 2,5 h a una solución agitada de 3-(benzhdridilidenoamino)-1-metilpirrolidín-2-ona (259 g, 930,48 mmol) (que se puede preparar tal y como se describe en la descripción 1) y una solución al 80% de bromuro de propargilo en tolueno (124,37 ml, 1.116,6 mmol) en THF de grado de reactivo seco en un tamiz molecular 3A (1.900 ml) a -65 °C en nitrógeno, en un matraz de 5 l equipado con un agitador en la parte superior. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a -65 °C durante 1 hora. El baño de refrigeración se retiró y una solución saturada de NaHCO₃ (140 ml) se añadió durante 1 minuto (a -60 °C). Después de otros 5 minutos más, se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (1,4 l) seguido de Et₂O (1,4 l). La mezcla se agitó durante 1 h, a continuación se transfirió a un embudo de separación y le se añadió agua (1,4 l) para disolver todos los sólidos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con Et₂O (2 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se volvieron a lavar con solución salina saturada (700 ml), y se diluyó con agua (700 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó en un volumen de aproximadamente 500-600 ml después de lo cual se comenzó a producir la cristalización. A continuación, a esta mezcla agitada se le añadió isohexano (1,6 l). Después de reposar durante 15 min, el sólido crema se filtró por succión, se lavó con isohexano (500 ml), y se secó a 50 °C al vacío durante 5 h. Esto proporcionó la 3-(benzhdridilidenoamino)-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidín-2-ona (D2) (274 g, 93%). Esto era puro por RMN, pero contenía un poco de agua adicional.

30 Descripción 3:

(3S)-3-Amino-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidín-2-ona (D3S) y (3R)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidín-2-ona (D3R)

Procedimiento 1: El monohidrato de ácido cítrico (10,39 g, 49,46 mmol) se añadió a una solución de 3-(bencidrilideno-amino)-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (6,26 g, 19,79 mmol) (que se puede preparar como se describe en la Descripción 2) en THF (150 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Precipitó un sólido incoloro. El disolvente se evaporó para dar un sólido gomoso blanco. Este se trituró con Et₂O y el sólido se lavó con más Et₂O. El sólido se suspendió en agua/MeOH y se purificó por SCX (70 g Silca), eluyéndolo con agua/MeOH, MeOH y finalmente NH₃ 0,5 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para proporcionar 3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (3,23 g, 21,223 mmol) como un aceite de color amarillo pálido;

300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,65 (2H, br,s), 1,94-2,05 (2H, m), 2,31-2,39 (1H, m), 2,41-2,55 (2H, m), 2,89 (3H, Me), 3,33-3,39 (2H, m).

Procedimiento 2: A una solución agitada de 3-(benzhdridilidenoamino)-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (274 g, 865,99 mmol) (que se puede preparar tal y como se describe en la descripción 2) en un matraz de 5 l equipado con un agitador en la parte superior, en THF (2,7 l), se le añadió ácido cítrico monohidrato (363,96 g, 1.732 mmol) en una porción. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, para dar un precipitado blanco espeso con algún sólido pegajoso adherido a las paredes del matraz. Este sólido pegajoso se soltó con una espátula, a continuación se le añadió dietiléter (1,3 l) y se continuó con una agitación rápida durante 1 h más. A continuación, el sólido se filtró por succión, se lavó con eficacia con Et₂O (2 x 1 l) y se secó a 50 °C al vacío durante 3 horas. Esto produjo 268 g de material. Esto se retrocristalizó a partir de MeOH caliente (1,9 l); la solución caliente se filtró por succión para dar una solución amarilla pálida transparente. La solución se dejó reposar durante 1 h y se le añadió Et₂O (3 l) con agitación. Después de reposar durante 1 h más, se filtró la mezcla y se lavó con MeOH:Et₂O (1:2) (1 l), el sólido se prensó hasta secarlo y se secó más a 50 °C al vacío durante 6 horas para proporcionar 312 g de la sal de citrato, contaminada con metanol. En un contenedor independiente, la resina de intercambio de iones Ambersep 900 (OH) (2,31 kg) se agitó durante 5 minutos con MeOH (2 l) para el lavado previo de la resina. La resina suspendida se filtró por succión y la resina lavada previamente todavía húmeda se añadió a una suspensión agitada de la sal de citrato previamente preparada en metanol (3 l) en un vaso de 10 l equipado con un agitador en la parte superior. La mezcla

se agitó durante 1,5 h en total a temperatura ambiente y a continuación se filtró por succión. La resina filtrada se lavó con MeOH (2 x 1,5 l). El filtrado y los lavados se evaporaron al vacío para dar un aceite que se volvió a disolver en DCM (1,5 l) y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó en un aceite amarillo pálido, que se secó a TA durante una noche para dar la 3-amino-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidín-2-ona (106,9 g, 79,9%). RMN mostró que se trata de un material puro idéntico al preparado en la Descripción 3, Procedimiento 1.

Una porción de este material (1,75 g, 11,5 mmol) se separó por HPLC quiral mediante el uso de una columna AD-H semiprep, la elución con EtOH al 20% / heptano a 18 ml/min. Se identificaron los picos a 215 nm:

- 10 (3S)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidín-2-ona **D3S** 549 mg tiempo de retención = 13,7 min; Rotación óptica $[\alpha]_{22}^D = -81,0$ (c = 0,975, CHCl_3).
 (3R)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidín-2-ona **D3R** 407 mg tiempo de retención = 17,9 min; Rotación óptica $[\alpha]_{22}^D = +78,8$ (c = 0,965, CHCl_3).

Procedimiento 3: Un reactor de laboratorio controlado con una camisa calentada/enfriada y un agitador de paletas en la parte superior se cargó con IPA (2.250 ml) y se le añadió el ácido (2S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoico (84,72 g, 367,92 mmol). La suspensión se agitó y se calentó a 75 °C, lo que dio una solución. A continuación se le añadió una solución de 3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (que se puede preparar tal y como se describe en la Descripción 3, Procedimiento 2) (55,99 g, 367,92 mmol) en IPA (1.100 ml) gota a gota durante 1,5 horas. En un procedimiento de enfriamiento, la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 1 h, y a continuación se enfrió a 55 °C durante 1 h. La reacción se alimentó con la sal del isómero (S) puro en cada caída de 1 grado de temperatura hasta que el inóculo permaneció fuera de la solución (aproximadamente 71°C). La mezcla de reacción se cristalizó y se agitó a 55 °C durante 1 h. Luego se enfrió la mezcla a 40 °C durante aproximadamente 20 minutos y se filtró por succión en un embudo de filtración precalentado sobre un papel de filtro rápido. El vaso se enjuagó con IPA (600 ml) calentado previamente a 40 °C y esto se utilizó para lavar los sólidos recogidos. Los sólidos se secaron por succión hasta que no hubo más solvente y a continuación se secaron en un horno al vacío a 50 °C para dar un sólido blanco, 59,37 g, de (2S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoato de (3S)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidín-3-il]amonio. Se retiró una porción de este material y se disolvió en metanol, se hizo pasar por una columna SCX, se lavó con metanol y a continuación se eluyó con amonio a 0,5 M en metanol. El eluyente en amonio se evaporó para dar una goma amarilla pálida, que se analizó por HPLC quiral (20:80 EtOH:heptano, columna IA) y mostró el isómero S al 99,5% y el isómero R al 0,5%. El Ambersep 900-OH (500 g) se agitó en metanol (1.000 ml) durante 5 minutos, a continuación se filtró y se secó por succión hasta que no apareció más líquido. Se añadió la resina lavada a una suspensión agitada de la sal del isómero S (59,37 g, 155,24 mmol) en metanol (1.000 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y a continuación se filtró. La resina se resuspendió en metanol (1.000 ml), se agitó durante una hora y a continuación se filtró. Los filtrados combinados se evaporaron para dar un aceite amarillo ligeramente turbio. El aceite se disolvió en diclorometano (aproximadamente 200 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un aceite amarillo transparente de (3S)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (D3S) (22,729 g). Este material se caracterizó como idéntico al preparado con la cromatografía quiral en el procedimiento 2.

Procedimiento 4: Los licores madre enriquecidos para la retrocristalización que contenían, por ejemplo, una proporción 91:9 de (3R)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidín-2-ona y su enantiómero (3S) (27 g) (que se puede obtener del procedimiento de cristalización fraccionada descrito en la descripción 3 del procedimiento 3) se evaporaron y se disolvieron en acetonitrilo a 30 °C \pm 5 °C. La masa de reacción se calentó a 70 °C \pm 5 °C, se agitó durante 10 minutos, y a continuación se enfrió lentamente a 40 °C \pm 2 °C. Se introdujo un inóculo de ácido R-amino-(2S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoico y la mezcla de reacción se mantuvo a 40 °C \pm 2 °C durante 1 hora. La masa de reacción se enfrió a 30 °C \pm 5 °C y se filtró. La sal aislada se lavó con acetonitrilo y se secó al vacío a 47,5 °C \pm 2,5°C durante 6 \pm 1 horas para dar 18,2 g de la sal con un exceso enantiomérico del 99,8% del isómero R. A continuación, el material se convirtió a la forma de base libre tal y como se describe para el enantiómero S en el Procedimiento 3 para dar el compuesto del título (**D3R**). Este material se caracterizó como idéntico al preparado con la cromatografía quiral en el Procedimiento 2.

50 Descripción 4:

terc-butilo N-[(3S)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidin-3-il]carbamato (D4)

Procedimiento 1: El Boc₂O (944,75 mg, 4,33 mmol) se añadió a una solución de (3S)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (que se puede preparar como se describe en Descripción 3) (549 mg, 3,61 mmol) en DCM (20 ml) a 20 °C y la reacción se agitó durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó en una columna Biotage Isolera con un cartucho SNAP de 25 g, eluyendo con 0 a 100% EtOAc / i-hexano para dar terc-butil N- [(3S)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidin-3-il]carbamato (D4) (849 mg, 3,365 mmol, 93,3% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido.

- Procedimiento 2:** El Boc₂O (2,77 g, 12,69 mmol) se añadió a una solución de (3S)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (que se puede preparar como se describe en Descripción 3) (1,61 g, 10,58 mmol) en DCM (40 ml) a 20 °C y la reacción se agitó durante 18 horas. La reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 3 días más. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó usando una columna Biotage Isolera con un cartucho SNAP de 25 g eluyendo con 0 a 80% EtOAc / i-hexano para dar terc-butilo N-[(3S)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidín-3-il] carbamato (D4) (2,52 g, 9,9877 mmol, 94,4% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,45 (9H, s), 2,02 (1H, t), 2,48-2,59 (3H, m), 2,27-2,35 (1H, br.m), 2,92 (3H, s), 2,38-2,44 (2H, m), 5,23 (1 H, br.s); Rotación óptica α_D²² = - 2 (c = 1,01, CHCl₃).
- 10 **Procedimiento 3:** A una solución de (3S)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (que se puede preparar tal y como se describe en la Descripción 3) (72,66 g, 477,4 mmol) en DCM (1.000 ml) se le añadió una solución de Boc₂O (125,03 g, 572,88 mmol) en DCM (700 ml) en una parte. A continuación, la reacción se agitó a 40 °C (temperatura del baño, no temperatura interna) durante 5 h, y luego a temperatura ambiente durante un fin de semana. La reacción se concentró en el vacío, y el residuo se suspendió en una mezcla de Et₂O e isohexano (1:1, 250 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se filtró la suspensión y el sólido se lavó con una mezcla de Et₂O e isohexano (1:1, 250 ml), seguido de isohexano (3 x 250 ml). El sólido se secó entonces en un horno de vacío durante 2 horas (40 °C) para dar un sólido blanco, terc-butilo N-[(3S)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidín-3-il] carbamato de (D4) (99,25 g); 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,43 (9H, s), 2,01 (1H, app.t), 2,45-2,59 (3H, m), 2,78, 2,82 (1H, 2 x br.s), 2,81 (3H, s), 3,35-3,45 (2H, m), 5,23 (1 H, br.s).
- 15
- 20 Se aisló una segunda cosecha del filtrado para dar otro lote, 5,535 g de pureza similar.

Descripción 5:

25 2-cloro-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (D5)

- Procedimiento 1:** A una solución de 2,4-dicloro-6-metil-pirimidina (5 g, 30,67 mmol) en 1,2-dimetoxietano (35 ml) y agua (25 ml) se le añadieron carbonato de sodio (9,75 g, 92,03 mmol) y ácido 4-(trifluorometil)-fenilborónico (5,53 g, 29,14 mmol). Esto se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Después se añadió el dicloro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,08 g, 1,53 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua (300 ml) y EtOAc (300 ml). Los orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en el vacío para proporcionar un aceite amarillo. El material se purificó usando una columna Biotage SP4, 0 a 50% i-hexano/EtOAc y las fracciones que contienen el (principal) punto inferior se recogieron y el disolvente se evaporó para dar el 2-cloro-4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidina (D5) (4,65 g, 17,06 mmol, 55,6% de rendimiento) como un sólido incoloro. 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 2,65 (3H, s), 7,57 (1H, s), 7,79 (2H, d), 8,21 (2H, d).
- 30
- Procedimiento 2:** A una solución de ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (116,52 g, 613,5 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1200 ml) se le añadió 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (100 g, 613,5 mmol). A esta solución en agitación se le añadió una solución de carbonato de sodio (195,07 g, 1840,5 mmol) disuelto en agua (600 ml) dando algo de precipitación de la base y luego de dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (2,15 g, 3,07 mmol). La mezcla se puso a 50 °C durante aproximadamente 1 hora y después se agitó a esta temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a aprox. 30 °C, se filtró y se lavó con DCM (aprox. 500 ml). El filtrado se evaporó para eliminar la mayor parte de los disolventes orgánicos. A los residuos se les añadió DCM (250 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 250 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron obteniendo un sólido gomoso de color pardo. El sólido se agitó en isohexano (150 ml) a 60 °C hasta que se disolvió. El calor se apagó y el matraz se dejó enfriar en el bloque de calor de forma natural. Cuando la solución estuvo a 30 °C se añadieron cristales de siembra provocando la cristalización inmediata. La mezcla se dejó reposar durante la noche y, a continuación, el material cristalino se trituró y se filtró. Los sólidos se lavaron con iso-hexano frío (2 x 50 ml) y se secaron para dar el compuesto del título (D5) como un sólido de color tostado ligeramente pegajoso, (96,17 g), en consonancia por RMN con el preparado por el Procedimiento 1.
- 35
- 40
- 45
- 50

Descripción 6:

55 2-yodo-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (D6)

Procedimiento 1: El ácido yodhídrico (57% en agua, 9,68 ml, 73,41 mmol) se añadió en porciones a 2-cloro-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (que se puede preparar como se describe en la Descripción 5) (1,38 g, 5,06 mmol) en DCM (30 ml) a 20 °C y la mezcla oscura se agitó durante 18 horas. La mezcla se enfrió mediante la adición de

K₂CO₃ (cuidado: se generó gas) saturado acuoso. Después de la basificación, se añadió el metabisulfito de sodio acuoso saturado y se continuó la agitación durante 5 minutos. La mezcla se diluyó con más DCM y se separaron las fases. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó para dar 2-yodo-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (D6) (1,58 g, 4,34 mmol, 85,7% de rendimiento) de un sólido amarillo, que contiene

5 aproximadamente un 20% del compuesto H reducido.
300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 2,59 (3H, s), 7,58 (1H, s), 7,77 (2H, d), 8,17 (2H, d)

Procedimiento 2: A una solución de 2-cloro-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (que se puede preparar como se describe en la Descripción 5) (167,5 g, 614,34 mmol) en DCM (1325 ml) se añadió HI (57% en agua) (405,23 ml, 3071,7 mmol) gota a gota. La reacción se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió DCM
10 adicional (500 ml), y la reacción se filtró. El sólido se secó a continuación, se transfirió a un vaso de precipitados que contiene agua (1 l) y EtOAc (1,25 l). La fase acuosa se basificó a pH 10 con K₂CO₃, y las capas se agitaron hasta que todo el sólido se disolvió. Se añadió metabisulfito de sodio (8,75 g) y las capas se agitaron hasta que todo el sólido se disolvió. Las capas se separaron, y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (200 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en el vacío para dar el material del título (D6)
15 (205,68 g, 564,9 mmol, 92% de rendimiento) como un sólido de color naranja pálido. RMN indicó que esto era > 95% puro.

Descripción 7:

20 Terc-butilo N-[(3S)-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato (D7)

Procedimiento 1: El yoduro de cobre (149,46 mg, 0,7800 mmol), seguido de PdCl₂(Ph₃P)₂ (275,41 mg, 0,3900 mmol) se añadió en porciones a una solución de 2-yodo-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (4 g, 10,99 mmol)
25 (que se puede preparar como se describe en la Descripción 6), terc-butilo N-[(3S)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidin-3-il]carbamato (1,98 g, 7,85 mmol) (que se puede preparar como se describe en la Descripción 4) y Et₂NH (4,06 ml, 39,24 mmol) en THF (50 ml) bajo N₂ y la reacción se agitó a 20 °C durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en EtOAc y se lavó con agua/ NaHCO₃ saturado acuoso. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite marrón. Este se purificó
30 usando una columna Biotage SP4, con un cartucho SNAP de 100 g, eluyendo con 50 a 100% EtOAc / i-hexano para dar terc-butil-N- [(3S)-1-metil-3- [3-[4-metil-6- [4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxo-pirrolidin-3-il] carbamato (D7) (4,09 g, 8,3726 mmol) como una espuma de color amarillo pálido ;

300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,46 (9H, s), 2,5-2,75 (2H, m), 2,62 (3H, s), 2,79-2,85 (1 H, br.d), 2,98 (3H, s), 3,13-3,19 (1H, br.d), 3,40-3,47 (1H, br.t), 3,63-3,72 (1H, m), 5,35 (1H, br.s), 7,53, 1H, s), 7,78 (2H, d), 8,19 (2H, d).

Procedimiento 2: En un matraz de 5 l de tres bocas con agitador de paletas superiores y una entrada de nitrógeno. de terc-butilo N-[(3S)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidin-3-il] carbamato (que se puede preparar como se describe en la Descripción 4) (104,79 g, 415,32 mmol) se suspendió en éter metil-terc-butilo (2,100 ml). 2-yodo-4-metil-6- [4-(trifluorometil) fenil] pirimidina (que se puede preparar como se describe en la Descripción 6) (166.34g, 456.85mmol) se añadió seguido de diisopropilamina (174,63 ml, 1,246 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A la
40 suspensión se le añadió yoduro de cobre (1,58 g, 8,31 mmol) seguido de bis (trifenil-fosfina) paladio (II) dicloruro (2,92 g, 4,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (1000 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica, lavada con agua (2 x 500 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a una espuma de color canela, 230 g. El material se purificó en tres lotes de aproximadamente 75 g por cromatografía en columna usando una columna de 800 g (Biotage 75 l) y
45 eluyendo con un gradiente de acetona en iso-hexano. Esto dio el compuesto del título (D7) (179,3 g) con buena pureza por RMN y consistente espectroscópicamente con el producido por el Procedimiento 1.

Descripción 8:

50 **(3S)-3-amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (D8)**

Procedimiento 1: Ácido trifluoroacético (5 ml, 67,31 mmol) se añadió a una solución de terc-butil N-[(3S)-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato (3,83 g, 7,84 mmol) (que se
55 puede preparar como se describe en la Descripción 7) en DCM (50 ml) a 20 °C y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró y se añadió una porción adicional de ácido trifluoroacético (2 ml). Se continuó la agitación durante 3 horas y luego se añadió K₂CO₃ sólido (cuidado: el gas evolucionó) y la mezcla se diluyó con agua. Se separaron las fases y se secó la capa orgánica (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó para dar (3S)-3-amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (D8) (2,71 g, 6,9775 mmol, 89%

de rendimiento) como un aceite amarillo;

300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,95 (2H, br.s), 2,07-2,17 (1H, m), 2,44-2,53 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,72-2,88 (2H, abq), 2,94 (3H, s), 3,38-3,53 (2H, m), 7,53 (1 H, s), 7,78 (2H, d), 8,20 (2H, d).

- Procedimiento 2:** A una solución de terc-butilo N-[(3S)-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxo-pirrolidin-3-il] carbamato (que se puede preparar como se describe en la Descripción 7) (99,5 g, 203,68 mmol) en 1,4-dioxano (750 ml) enfriada con un baño de hielo/agua a una temperatura interna de 15 °C se añadió ácido sulfúrico conc. (75 ml, 1407 mmol) gota a gota manteniendo la temperatura interna por debajo de 20 °C durante aproximadamente 35 minutos. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se vertió en un vaso de precipitados y se lavó con acetato de etilo (400 ml) y un poco de agua. La mezcla se enfrió a 15 °C y se añadió una solución de carbonato de sodio (160 g en 1200 ml de agua) durante 5 minutos. La mezcla se filtró sobre un relleno de celite y los sólidos restantes se lavaron con acetato de etilo (400 ml). Las fases del filtrado se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para producir un aceite de color ámbar de espuma. Este se disolvió dos veces en acetonitrilo (100 ml) y se evaporó y la espuma amarilla resultante se secó en el vacío para dar el material del título (**D8**) con buena pureza por RMN, consistente espectroscópicamente con la producida por el Procedimiento 1.

Descripción 8a

20 3-Amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (D8a)

- A una solución agitada de 3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidin-2-ona (que se puede preparar como se describe en la Descripción 3) (2,3 g, 15,11 mmol) en éter metil terc-butilo (50 ml) se le añadió 2-yodo-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (que se puede preparar como se describe en la Descripción 6) (6,05 g, 16,62 mmol). A continuación se añadió diisopropilamina (6,35 ml, 45,34 mmol), seguido de yoduro de cobre (57,56 mg, 0,300 mmol) y dicloro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (106,07 mg, 0,1500 mmol). La reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y el matraz se lavó con una cantidad adicional de éter metil-terc-butilo (15 ml). La solución orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y luego el sulfato de magnesio se lavó con diclorometano (30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar una espuma amarilla. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyéndolo con acetato de etilo seguido de un porcentaje creciente de una solución de 10% 0,880 amoníaco en metanol, para dar el compuesto del título (**D8a**) como una espuma amarilla (4,71 g). Este racemato fue consistente mediante RMN y espectroscopia de masas con el isómero S preparado en la Descripción 8.

35

Descripción 9:

(5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-en-6-ona (D9)

- Procedimiento 1:** Se añadió trifluorometanosulfonato de plata (358,56 mg, 1,4 mmol) a una solución de (3S)-3-amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (2,71 g, 6,98 mmol) (que se puede preparar como se describe en la Descripción 8) en MeCN (60 ml) a 50 °C y la reacción se agitó durante 3 días. Se añadió AgOTf (10% en moles) adicional y se continuó agitando durante 24 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en EtOAc. Los orgánicos se lavaron con agua, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite de color marrón claro. Este se purificó usando una columna Biotage Isolera con un cartucho SNAP de 100 g, eluyendo con 0 a 100% (mezcla del 1% de NH₃ 2M en MeOH; 9% de MeOH; 90% EtOAc) en EtOAc, produciendo el (5S)-7-metil 2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-en-6-ona (D9) (2,51 g, 6,4626 mmol, 92,6% de rendimiento) como un sólido de color marrón claro;

300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,89-2,00 (1H, m), 2,16-2,25 (1H, m), 2,59-2,72 (2H, m), 2,72 (3H, s), 2,92 (3H, s), 3,30-3,45 (2H, m), 3,55-3,78 (2H, m), 7,64 (1 H, s), 7,79 (2H,d), 8,26 (2H, d).

- Procedimiento 2:** El trifluorometanosulfonato de plata (9,39 g, 36,56 mmol) se añadió en un solo lote a una solución de (3S)-3-amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (que se puede preparar como se describe en la Descripción 8) (71 g, 182,81 mmol) en MeCN (1000 ml) y la reacción se calentó a 80 °C durante 22 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM (1000 ml). Se añadieron una solución saturada de NaHCO₃ (500 ml) y agua (500 ml) y la mezcla se agitó. Las fases se separaron y la capa orgánica se trató con una solución de cisteína (100 g, 825,35 mmol) en agua (1500 ml). Esta mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, y el Celite se lavó con DCM (2 x 100 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se colocó en un vaso de precipitados grande. A esto se le añadió una solución de cisteína (50 g, 412,68 mmol) en agua (500 ml) y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos.

Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con una mezcla de salmuera sat. (500 ml) y agua (500 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y el disolvente se evaporó para dar una espuma de color marrón oscuro. A la espuma se le añadió acetona (50 ml) y casi inmediatamente se formó un precipitado espeso. Esto se agitó durante aproximadamente 5 minutos antes de la adición lenta de Et_2O (150 ml) durante aprox. 10 minutos. Después de la adición, la suspensión se dejó reposar durante 30 minutos. El sólido se filtró y se lavó con éter (3 x 30 ml) para dar el material del título como un sólido marrón claro (D9) (49,24 g), puro por RMN y consistente con el producido por el Procedimiento 1;
Rotación óptica $\alpha_{\text{D}}^{22} = -141,5$ ($c = 1,12$ en CHCl_3).

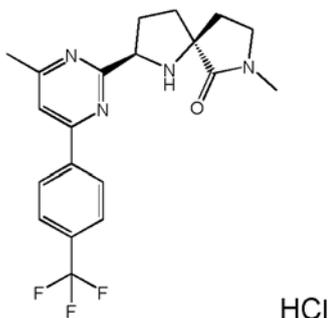
10 Las aguas madre se evaporaron para dar una espuma oscura. Este se disolvió en acetona (20 ml) y se dejó reposar, con un cristal de siembra, durante aproximadamente 15 minutos. Se produjo la cristalización lenta. La mezcla se diluyó cuidadosamente con Et_2O (40 ml) y se dejó en un frigorífico durante 18 horas. El sobrenadante se decantó y el sólido cristalino se lavó con Et_2O (3 x 6 ml) para producir un cultivo adicional de (D9) como un sólido naranja claro (5,31 g) consistente espectroscópicamente con el lote anterior.

15

PREPARACIÓN DE EJEMPLOS

Ejemplo 1

20 **Hidrocloreto de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E1)**



25 El concentrado acuoso de HCl (554,67 μl , 6,46 mmol) se añadió a una solución de (5S)-8-metil-3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-4,8-diazaespiro[4.4]non-3-en-9-ona (2,51 g, 6,46 mmol) (que se puede preparar como se describe en la Descripción 9) en DCM (60 ml) a 0 °C. Finalmente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,11 g, 19,39 mmol) en una sola porción y la mezcla resultante se agitó durante 90 minutos. La mezcla se inactivó por la adición de Na_2CO_3 acuoso saturado y se siguió agitando durante 5 minutos más. Se separaron las fases, se secó la capa orgánica (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite ámbar (2,15 g). Este se disolvió en DCE (60 ml) y se añadió Boc_2O (2,4 g, 11,01 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 18 horas. El disolvente se evaporó para proporcionar un aceite bruto de color pardo. Este se purificó usando una columna Biotage SP4 con un cartucho SNAP de 100g, eluyéndolo con EtOAc (8 CV) para eluir el isómero hijo A más rápido, seguido de un 0 a un 10% de MeOH / EtOAc para eluir el anti-isómero B más lento. El isómero hijo A: terc-butilo (2S, 5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato (0,6580 g, 1,3414 mmol, 24,4% de rendimiento) se obtuvo como una espuma; m/z 491 ($\text{M}+\text{H}^+$).

El anti-isómero **B**: terc-butilo (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil] pirimidin-2-il]-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato (1,9 g, 3,8734 mmol, 70,3% de rendimiento), se obtuvo como una espuma; m/z 491 ($\text{M}+\text{H}^+$),

40 El HCl 4M en dioxano (9,68 ml, 38,73 mmol) se añadió a una solución del anti-isómero **B**, terc-butilo (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato (1,9 g, 3,87 mmol) en DCM (20 ml) a 20 °C y la reacción se agitó durante 18 hrs. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en EtOAc. Este se trató con una solución de NaHCO_3 saturado y se separaron las fases. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó para dar un aceite marrón claro (1,47 g). Este material se disolvió en MeOH y se aplicó a un cartucho SCX (10 g). La columna se eluyó con MeOH, seguido de NH_3 2M en MeOH para dar (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (1,2 g, 3,0738 mmol,

79,4% de rendimiento) como un aceite de color marrón claro;

300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,86-1,97 (1H, m), 2,10-2,31 (4H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,92 (3H, s), 3,10 (1H br.s), 3,27-3,43 (2H, m), 4,85 (1H, t), 7,46 (1H, s), 7,77 (2H, d), 8,21 (2H, d).

- 5 Se añadió HCl 1M en Et₂O (3,07 ml, 3,07 mmol) a una solución de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (1,2 g, 3,07 mmol) en DCM (20 ml) a 20 °C y la reacción se agitó durante 5 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró en Et₂O y se secó en el vacío a 40 °C para dar el (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E1) (1,07 g, 2,7408 mmol, 89,2% de rendimiento) como un sólido de color blanco con 5 mol% de éter presente;
- 10 300 MHz RMN δ_H (MeOD) 2,26-2,57 (4H, m), 2,61-1,71 (1 H, m), 2,69 (3H, s), 2,87-2,98 (1 H, s), 2,98 (3H, s), 3,53-3,59 (2H, m), 5,84 (1 H, t), 7,88 (2H, d), 8,02 (1 H, s), 8,95 (2H, d);
m/z 391 (M+H⁺); Rotación óptica $\alpha_{D}^{20} = + 12,1$ (c = 0,995, MeOH).

Ejemplo 2

15

Sal de ácido sulfúrico (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]ácido sulfúrico nonan-6-ona (E2)

- Se añadió (5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-en-6-ona (que se puede preparar como se describe en la Descripción 9) (78,34 g, 201,7 mmol) a un matraz de fondo redondo de 5 l de tres bocas que contiene un agitador superior, un embudo de goteo de 500 ml de presión de compensación con una entrada de nitrógeno y un termómetro. A esto se le añadió DCM (1000 ml) y la mezcla agitada se enfrió a aprox. -70 °C. El embudo de goteo se cargó con una solución pre-sonicada de borano terc-butilamina (19,3 g, 221,87 mmol) en DCM (200 ml). El complejo de borano se añadió lentamente manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C durante aprox. 30 minutos. Después de añadirlo la reacción se agitó por debajo de -70 °C durante 90 minutos. El embudo de goteo se cargó con HCl 6 M (400 ml) y esto se añadió gota a gota durante aprox. 15 minutos. La temperatura de reacción se calentó a -50 °C durante la adición. Después de completar la adición, el baño de acetona / hielo seco se retiró y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante otros 30 minutos. En un matraz separado de 10 l se añadieron carbonato de sodio (200 g) y agua (1 l). A este matraz se le añadió un agitador superior. La mezcla de reacción se añadió con cuidado (nota: evolución de gas) a la solución de carbonato de sodio y se mantuvo la agitación hasta que la evolución de gas cesó. La mezcla se transfirió a un embudo de separación de 6 l y las fases se separaron. La capa acuosa se lavó con DCM (2 x 200 ml) y los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄). El disolvente se evaporó para dar 7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro [4.4] nonan-6-ona como un aceite de color ámbar (77,8 g), una proporción 96:4 de (2R, 5S) y (2S, 5S) isómeros.
- 20
- 25
- 30
- 35

Una muestra preparada de manera similar se recrystalizó a partir de éter dietílico e isohexano para dar la forma de base libre del material del título como un sólido incoloro con un punto de fusión de 66 a 67 °C. El 7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona preparado del mismo modo con un exceso diastereomérico de aproximadamente el 92% (49 g, 125,51 mmol) en MeCN (700 ml) se filtró con succión a través de un relleno de Hyflo poco profundo para dar una solución de color amarillo claro. A esta solución agitada rápidamente a 50 °C se le añadió ácido sulfúrico (17,6 ml, 132 mmol) 7,5 M durante 5 segundos para dar una solución que se cristalizó rápidamente. La mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 h, después se filtró y se lavó con acetonitrilo/Et₂O (1:1) (200 ml) y luego Et₂O (150 ml) y se secó a 50 °C para dar el material del título (E2) en una proporción 82:1 de los isómeros (2R,5S) y (2S,5S) (50,6 g) evaluado mediante RMN.

40

45

300 MHz RMN δ_H (MeOD) 2,26-2,56 (4H, m), 2,64-2,74 (1H, m), 2,69 (3H, s), 2,88-2,98 (1H, m), 2,98 (3H, s), 3,53-3,59 (2H, m), 5,35 (1 H, t), 7,78 (2H, d), 8,02 (1 H, s), 8,46 (2H, d);
m/z 391 (M+H⁺).

50

Una muestra preparada de manera similar se recrystalizó en acetonitrilo para dar el compuesto del título como un sólido de color crema con un punto de fusión de 227 a 228 °C.

Ejemplo 3

55

Hidrato de sal de ácido sulfúrico (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E3)

Se recrystalizó el hidrato de sal de ácido sulfúrico (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-

diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (que puede estar formado como se describe en el Ejemplo 2) (10 mg) mediante un enfriamiento lento en un matraz Dewar a partir de acetona caliente (2 ml), con suficiente agua añadida para provocar la solubilización, para formar el compuesto del título (E3), el monohidrato cristalino. Esto demostró que tiene la configuración (2R,5S) por cristalografía de rayos X de cristal único.

5

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Los compuestos de la invención se analizaron con un ensayo QPatch Nav1.7.

10 *Ensayo QPatch Nav1.7*

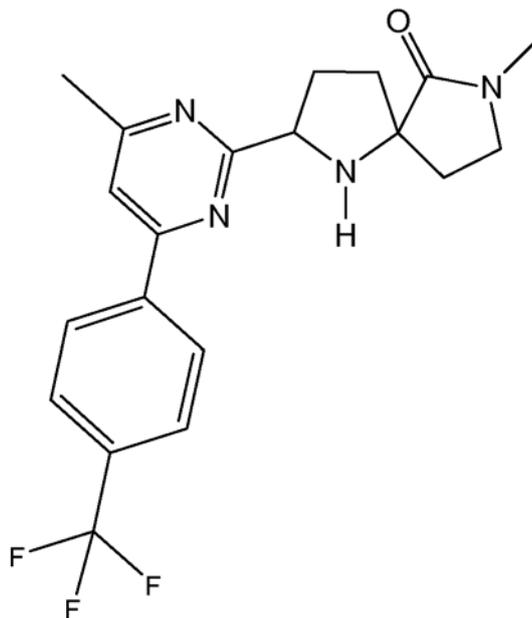
Las células HEK293-hNav1.7 se hicieron crecer en el medio de cultivo DMEM-F12 + SBF al 10% a 37 °C. A una confluencia del 50-70%, las células se disociaron de los frascos de cultivo y se trituraron para asegurar la suspensión de las células unicelulares; se midió la densidad celular y se ajustó a $2-3 \times 10^6$ células/ml. Los registros se obtuvieron con QPatch16x. La solución externa era (en mM): NaCl, 128; KCl, 5; MgCl₂, 2; CaCl₂, 2; Glucosa, 30; HEPES, 15; pH 7,3, 305-315 mOsm. Después de la formación del sello y del acceso a todas las células con la solución interna (que contiene en mM: CsF, 135; EGTA/CsOH, 1/5; HEPES, 10; NaCl, 10; pH 7,3, 310-320 mOsm), se aplicaron los protocolos de pulsos de voltaje. Inicialmente, se utilizó un protocolo de voltaje de inactivación en estado estacionario para determinar el voltaje semimáximo para la inactivación en estado estacionario (V_{1/2} IEE). Se utilizaron dos voltajes constantes para determinar la inhibición del fármaco problema: -90 mV, donde la mayoría de los canales están en un estado cerrado; y V_{1/2} IEE, donde la mitad de los canales están inactivos. Las corrientes se desencadenan cada 10 s escalonadamente hasta un potencial de membrana de 0 mV durante 20 ms. Se derivaron las respuestas de las concentraciones acumulativas de cuatro puntos mediante la determinación de la amplitud de la corriente del pico en cada concentración del fármaco problema durante una aplicación de 120 s. Las curvas se ajustaron con la ecuación de Hill, que produjo valores de pIC₅₀ a los potenciales constantes de -90 mV y de V_{1/2} IEE.

Ejemplo Número	QP Nav1.7 - 90mV pIC50	QP Nav1.7 SSI vhalf pIC50
1	3,9	5,7

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) que es la 7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona:

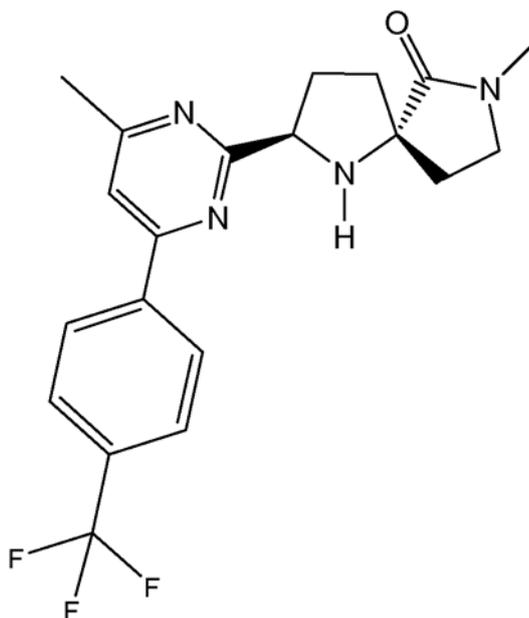
5



(I)

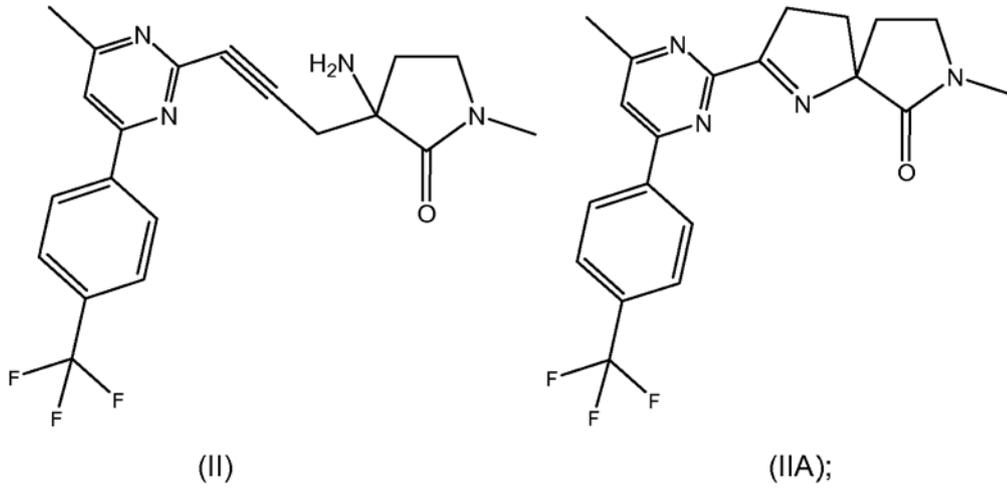
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. Un compuesto según se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia).

3. Un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E1).
- 5 4. Un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es la sal del ácido sulfúrico de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E2).
- 10 5. Un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es el hidrato de la sal del ácido sulfúrico de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E3).
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes y/o excipientes.
- 15 7. Un compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapias.
- 20 8. Un compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la modulación de canales ionótrofos de sodio dependientes de voltaje.
- 25 9. Un compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la modulación de canales ionótrofos de sodio dependientes de voltaje.
10. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1, que comprende:
- 30 (a) formar un compuesto de fórmula (I) mediante la realización de una reacción de cierre de anillo de un compuesto de fórmula (II) seguida de la reducción de la imina resultante (IIA):



(b) desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula (I);

5 (c) formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).