

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 782 088**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/10** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2013 E 16177700 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3106464**

54 Título: **Compuestos novedosos**

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:

**10.09.2020**

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 2 782 088 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**

Compuestos novedosos

**5 CAMPO DE LA INVENCION**

La invención se refiere a espiroderivados, al uso de dichos derivados en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la modulación de canales de sodio dependientes de voltaje, a composiciones que contienen dichos derivados y a procesos para su preparación.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los canales de sodio dependientes de voltaje son responsables de la fase inicial del potencial de acción, que es una onda de despolarización eléctrica iniciada habitualmente en el soma de la neurona y que se propaga a lo largo del axón a las terminaciones. En las terminaciones, el potencial de acción desencadena el flujo de entrada de calcio y la liberación de neurotransmisores. Se usan como anestésicos locales fármacos, tales como lidocaína, que bloquean los canales de sodio dependientes de voltaje. Se usan otros bloqueantes de canales de sodio, tales como lamotrigina y carbamazepina, para tratar la epilepsia. En el último caso, la inhibición parcial de los canales de sodio dependientes de voltaje reduce la excitabilidad neuronal y reduce la propagación de convulsiones. En el caso de anestésicos locales, el bloqueo regional de canales de sodio en neuronas sensoriales previene la conducción de estímulos dolorosos. Un rasgo clave de estos fármacos es su mecanismo de acción dependiente del estado. Se cree que los fármacos estabilizan una conformación inactivada del canal que se adopta rápidamente después de abrirse el canal. Este estado inactivado proporciona un periodo refractario antes de que el canal vuelva a su estado de reposo (cerrado) listo para reactivarse. Como resultado, los bloqueantes de canal de sodio dependientes del estado inhiben la descarga de neuronas a alta frecuencia, por ejemplo, en respuesta a estímulos dolorosos, y ayudarán a prevenir la descarga repetitiva durante periodos de despolarización neuronal prolongada que podrían aparecer, por ejemplo, durante una convulsión. Los potenciales de acción desencadenados a menores frecuencias, por ejemplo, en el corazón, no se afectarán significativamente por estos fármacos, aunque el margen de seguridad difiere en cada caso, puesto que a concentraciones suficientemente altas, cada uno de estos fármacos es capaz de bloquear los estados de reposo o abierto de los canales.

La familia de canales de sodio dependientes de voltaje está compuesta 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 músculo esquelético, NaV1.5 es específico de músculo cardiaco y NaV1.7, 1.8 y 1.9 se encuentran predominantemente en neuronas sensoriales. El sitio de unión teorizado para bloqueantes de canal de sodio dependientes del estado es el sitio de unión de anestésico local (LA) en el vestíbulo interno del poro de S6 transmembrana del dominio IV. Los residuos críticos están localizados en una región altamente conservada entre los diferentes subtipos, presentando por tanto un reto para el diseño de nuevos subtipos de fármacos selectivos. Los fármacos tales como lidocaína, lamotrigina y carbamazepina no distinguen entre los subtipos. Sin embargo, puede conseguirse selectividad y puede mejorarse además funcionalmente como resultado de las diferentes frecuencias a las que funcionan los canales.

Los fármacos que bloquean los canales activados por voltaje de manera dependiente del estado se usan también en el tratamiento de trastorno bipolar, para reducir los síntomas de manía o depresión o como estabilizadores del ánimo para prevenir la emergencia de episodios del estado de ánimo. La evidencia clínica o preclínica sugiere también que los bloqueantes de canal de sodio dependientes del estado pueden ayudar a reducir los síntomas de esquizofrenia. Por ejemplo, se ha mostrado que la lamotrigina reduce los síntomas de psicosis inducida por ketamina en voluntarios humanos sanos, y además estudios de pacientes sugieren que el fármaco puede aumentar la eficacia antipsicótica de algunos fármacos antipsicóticos atípicos, tales como clozapina u olanzapina. Se teoriza que la eficacia en estos trastornos psiquiátricos puede ser el resultado en parte de una reducción de la liberación excesiva de glutamato. La reducción de la liberación de glutamato se cree que es una consecuencia de la inhibición de canal de sodio en áreas cerebrales clave, tales como la corteza frontal. Sin embargo, la interacción con canales de calcio activados por voltaje puede contribuir también a la eficacia de estos fármacos.

El documento WO 2007/042240 (Glaxo Group Limited) describe una serie de derivados de alfa-aminocarboxamida cuaternaria como moduladores de canales de sodio dependientes de voltaje.

El objetivo de la invención es identificar compuestos alternativos que modulan canales de sodio dependientes de voltaje.

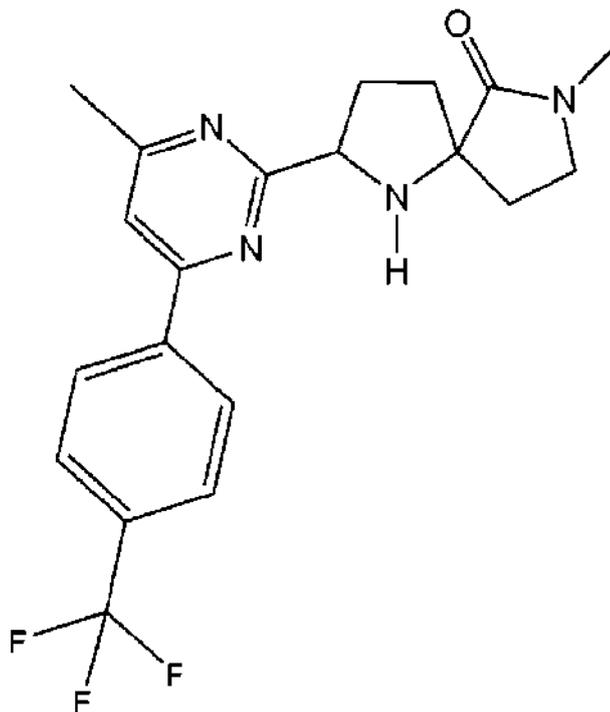
**60 RESUMEN DE LA INVENCION**

De acuerdo con un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

**65 RESUMEN DE LA INVENCION**

Basándose en la divulgación que está contenida en el presente documento, la presente invención proporciona un compuesto que es (5R)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1, 7-diazaespiro[4,4]non-1-en-6-ona o (5S)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]non-1-en-6-ona.

- 5 En una realización adicional, la presente invención proporciona un proceso para preparar el compuesto de la invención, que comprende realizar una reacción de cierre de anillo en (3R)-3-Amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona o (3S)-3-Amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona.
- 10 Aún en una realización adicional, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I)



(I)

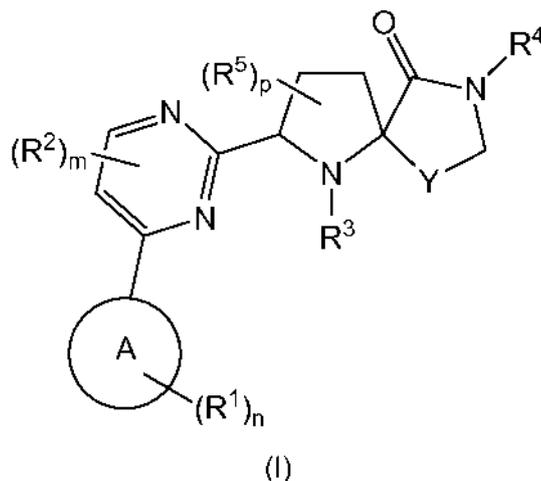
- 15 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende reducir el compuesto de la invención.

La presente invención y sus realizaciones se exponen en las reivindicaciones adjuntas.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

20

De acuerdo con un aspecto particular de la divulgación, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde:

- 5 el Anillo A representa un anillo de fenilo, un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros o un grupo heterocíclico bicíclico aromático o no aromático de 5 a 12 miembros;  
n representa un entero seleccionado de 0 a 4;  
cada R<sup>1</sup> representa independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, -Z-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, -Z-fenilo, -Z-Het, -CN, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -Z-alquilo C<sub>1-3</sub>, donde dicho grupo Het representa un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros, donde dicho grupo fenilo o Het de R<sup>1</sup> puede estar opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>8</sup>, y donde n representa un número entero de 1, dichos grupos R<sup>1</sup> representan no más de un grupo -Z-fenilo o un grupo -Z-Het;  
Z representa un enlace o un enlazador seleccionado de -O-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O- u -O-CH<sub>2</sub>-;  
15 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros;  
R<sup>8</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, -CN o -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;  
m representa un número entero seleccionado de 0 a 2;  
20 cada R<sup>2</sup> representa independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, -CN o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;  
R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
R<sup>4</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
cada R<sup>5</sup> representa independientemente alquilo C<sub>1-3</sub> o flúor;  
25 Y representa -CH<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; y  
p representa un número entero de 0 a 3.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

- 30 El término "alquilo C<sub>1-3</sub>", como se usa en el presente documento, como grupo o como parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. El término "alquilo C<sub>1-6</sub>", como se usa en el presente documento, como grupo o como parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo y similares.

- 35 El término "alquenilo C<sub>2-6</sub>", como se usa en el presente documento, como grupo o como parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono-carbono.

- 40 El término "alquinilo C<sub>2-6</sub>", como se usa en el presente documento, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un triple enlace carbono-carbono.

- 45 El término "alcoxi C<sub>1-6</sub>", como se usa en el presente documento, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo -O-alquilo C<sub>1-6</sub> donde alquilo C<sub>1-6</sub> es como se define en el presente documento. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares.

El término "alquilo C<sub>1-6</sub>", como se usa en el presente documento, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> como se define en el presente documento, donde uno o más de un átomo de hidrógeno se

reemplazan por un halógeno. Por lo tanto, el término "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" incluye monohaloalquilo C<sub>1-6</sub> y también polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados por un halógeno, de modo que el haloalquilo C<sub>1-6</sub> puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Los ejemplos de dichos grupos incluyen fluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

5 El término "haloalcoxi C<sub>1-6</sub>", como se usa en el presente documento, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo -O-alquilo C<sub>1-6</sub> como se define en el presente documento, donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno. Por lo tanto, el término "haloalcoxi C<sub>1-6</sub>" incluye monohaloalcoxi C<sub>1-6</sub> y también polihaloalcoxi C<sub>1-6</sub>. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados por un halógeno, de modo  
10 que el haloalcoxi C<sub>1-6</sub> puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Los ejemplos de dichos grupos incluyen fluoroetiloxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, y similares.

El término anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros significa un grupo heterociclilo que contiene uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de hidrógeno y uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y  
15 azufre; estando el carbono y los heteroátomos interconectados para formar un anillo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos de 5 miembros incluyen, pero sin limitación, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, tiadiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol. Los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos de 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

20 El término anillo heterocíclico no aromático de 4 o 7 miembros significa un grupo heterociclilo que contiene uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de hidrógeno y uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre; estando el carbono y los heteroátomos interconectados para formar un anillo. El término "no aromático" incluye, a menos que el contexto indique otra cosa, sistemas anulares insaturados sin carácter aromático, sistemas anulares heterociclilo parcialmente saturados y totalmente saturados. Los términos "insaturado" y "parcialmente saturado" se  
25 refieren a anillos donde la estructura o estructuras anulares contienen átomos que comparten más de un enlace de valencia, es decir, el anillo contiene al menos un enlace múltiple, por ejemplo, un enlace C=C, C≡C o N=C. El término "saturado" o "totalmente saturado" se refiere a anillos donde no hay enlaces múltiples entre átomos de anillo. Los ejemplos particulares incluyen morfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), piperidona, pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, azetidina,  
30 pirano (2H-pirano o 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahydrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo, 4-tetrahidro piranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazona, piperazina, y N-alquil piperazinas, tales como N-metil piperazina. En general, los grupos heterociclilo no aromáticos preferidos incluyen grupos saturados tales como piperidina, pirrolidina, azetidina, morfolina, piperazina y N-alquillpiperazinas.

35 El término anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros significa un anillo heterociclilo no aromático como se define en el presente documento, donde el anillo debe contener al menos un átomo de nitrógeno de anillo. Ejemplos particulares de grupos heterociclilo no aromáticos que contienen nitrógeno incluyen aziridina, morfolina, tiomorfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina  
40 (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, dihidrotiazol, imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 6H-1,2,5-tiadiazina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, pirazolidina, piperazina, y N-alquil piperazinas, tales como N-metil piperazina.

Ejemplos particulares de grupos heterocíclicos bicíclicos de 5 a 12 miembros comprenden típicamente grupos que  
45 contienen un anillo de 5 miembros condensado a otro anillo de 5 miembros e incluyen, pero sin limitación, imidazotiazol (por ejemplo, imidazo[2,1-b]tiazol) e imidazoimidazol (por ejemplo, imidazo[1,2-a]imidazol).

Ejemplos particulares de grupos heterocíclicos bicíclicos de 5 a 12 miembros comprenden típicamente grupos que  
50 contienen un anillo de 6 miembros condensado a un anillo de 5 miembros e incluyen, pero sin limitación, grupos benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, isobenzofuran, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purine (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]pirimidina), triazolopirimidina (por ejemplo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina), benzodioxol, imidazopiridina y pirazolopiridina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]piridina).

55 Ejemplos particulares de grupos heterocíclicos bicíclicos de 5 a 12 miembros comprenden típicamente grupos que contienen dos anillos de 6 miembros condensados e incluyen, pero sin limitación, grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, isocromano, cromeno, isocromeno, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, ftalazina, naftiridina y pteridina.

60 Ejemplos particulares de grupos heterocíclicos bicíclicos de 5 a 12 miembros comprenden típicamente grupos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático e incluyen grupos tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, dihidrobenzotiofeno, dihidrobenzofurano, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofurano, tetrahidrotiazolopirazina (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina), cromano, tiocromano, isocromano, cromeno, isocromeno, benzodioxano, benzoxazina, benzodiazepina e indolina.

65 Para evitar dudas, a menos que se indique de otro modo, el término "sustituido" significa sustituido con uno o más

grupos definidos. En el caso donde los grupos puedan seleccionarse de una serie de grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

Para evitar dudas, el término "independientemente" significa que cuando se selecciona más de un sustituyente de entre una serie de posibles sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En un aspecto, el Anillo A representa un anillo de fenilo, un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (tal como tiofenilo) o un grupo heterocíclico bicíclico aromático o no aromático de 5 a 12 miembros (tales como indolilo o benzodioxolilo). En un aspecto adicional, el Anillo A representa un anillo de fenilo.

10

En un aspecto, n representa un número entero seleccionado de 0 a 3. En un aspecto adicional, n representa un número entero seleccionado de 1 a 2. En un aspecto, n representa 1. En un aspecto alternativo, n representa 2.

En un aspecto, R<sup>1</sup> representa independientemente ALQUILO C<sub>1-6</sub> (tal como metilo, etilo o isopropilo), halógeno (tal como flúor o cloro), haloalquilo C<sub>1-6</sub> (tal como CF<sub>3</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub> (tal como -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-butilo, -O-CH(Me)<sub>2</sub> u -O-CH<sub>2</sub>-CH(Me)<sub>2</sub>), haloalcoxi C<sub>1-6</sub> (tal como -O-CF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>-O-CF<sub>3</sub>), -Z-arilo (tal como -O-fenilo, -O-CH<sub>2</sub>-fenilo o -CH<sub>2</sub>-O-fenilo), -CN, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (tal como CONH<sub>2</sub>) o -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (tal como -N(Me)<sub>2</sub>), donde dichos grupos fenilo están opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R<sup>8</sup> tales como halógeno (por ejemplo, flúor) o haloalcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -O-CF<sub>3</sub>).

20

En un aspecto adicional, R<sup>1</sup> representa independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> (tal como metilo), halógeno (tal como flúor o cloro), haloalquilo C<sub>1-6</sub> (tal como CF<sub>3</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub> (tal como -O-metilo, -O-etilo u -O-CH(Me)<sub>2</sub>), haloalcoxi C<sub>1-6</sub> (tal como -O-CF<sub>3</sub> u -OCHF<sub>2</sub>), -CN o -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (tal como CONH<sub>2</sub>).

En aún un aspecto adicional, R<sup>1</sup> representa independientemente halógeno (tal como flúor o cloro), haloalquilo C<sub>1-6</sub> (tal como CF<sub>3</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub> (tal como -O-metilo, -O-etilo u -O-CH(Me)<sub>2</sub>) o haloalcoxi C<sub>1-6</sub> (tal como -O-CF<sub>3</sub> u -OCHF<sub>2</sub>).

En aún un aspecto adicional, R<sup>1</sup> representa independientemente halógeno (tal como flúor), haloalquilo C<sub>1-6</sub> (tal como CF<sub>3</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub> (tal como -O-etilo) o haloalcoxi C<sub>1-6</sub> (tal como -O-CF<sub>3</sub>).

30

En aún un aspecto adicional, R<sup>1</sup> representa independientemente haloalquilo C<sub>1-6</sub> (tal como CF<sub>3</sub>).

En un aspecto, Z representa -O-, -CH<sub>2</sub>-O- u -O-CH<sub>2</sub>-.

En un aspecto, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>. En un aspecto adicional, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente hidrógeno o metilo. En aún un aspecto adicional, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan ambos hidrógeno.

En un aspecto, R<sup>8</sup> representa halógeno (por ejemplo, flúor o cloro) o haloalcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -O-CF<sub>3</sub>).

40

En un aspecto, m representa un número entero seleccionado de 0 a 1. En un aspecto, m representa 1. En un aspecto alternativo, m representa 0.

En un aspecto, R<sup>2</sup> representa independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o haloalcoxi C<sub>1-6</sub>. En un aspecto adicional, R<sup>2</sup> representa independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> (tal como metilo), halógeno (tal como flúor) o alcoxi C<sub>1-6</sub> (tal como -OC(Me)<sub>3</sub>). En un aspecto adicional, R<sup>2</sup> representa independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> (tal como metilo).

En un aspecto, R<sup>3</sup> representa hidrógeno o metilo. En un aspecto adicional, R<sup>3</sup> representa hidrógeno.

50

En un aspecto, R<sup>4</sup> representa hidrógeno, metilo o etilo. En un aspecto adicional, R<sup>4</sup> representa hidrógeno o metilo.

Cuando está presente, R<sup>5</sup> representa independientemente alquilo C<sub>1-3</sub> (tal como metilo) o flúor. En un aspecto adicional, R<sup>5</sup> representa metilo o flúor. En aún un aspecto adicional, R<sup>5</sup> representa metilo. En un aspecto alternativo, R<sup>5</sup> representa flúor. En un aspecto, p representa 0 a 2. En un aspecto adicional, p representa 0. En un aspecto alternativo, p representa 2. Para evitar dudas, debe indicarse que R<sup>5</sup> puede estar presente en cualquier posición en cualquiera de los anillos espiro.

En un aspecto, Y representa un grupo -CH<sub>2</sub>-. En un aspecto alternativo, Y representa un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-.

60

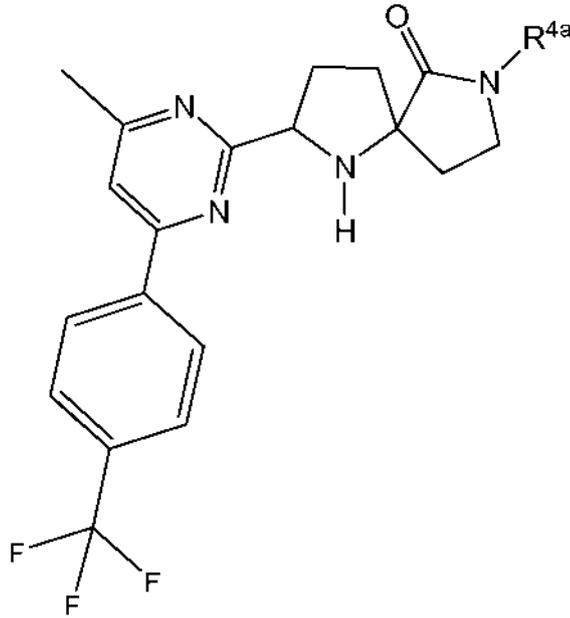
En un aspecto, q representa 0 o 1. En un aspecto adicional, q representa 0. En un aspecto alternativo, q representa 2.

En un aspecto, R<sup>9</sup> representa metilo.

65

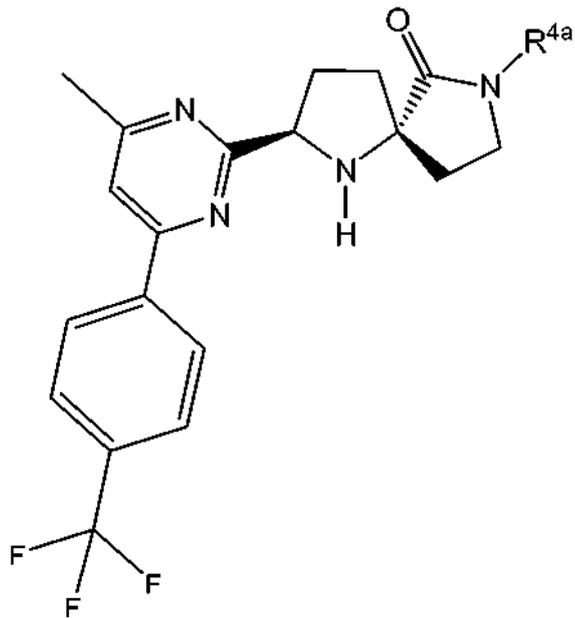
De acuerdo con un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)<sup>a</sup>, o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo:

(I)<sup>a</sup>

5 donde R<sup>4a</sup> representa hidrógeno o metilo. En un aspecto, el compuesto de fórmula (I)<sup>a</sup> es un compuesto seleccionado del Ejemplo 7 y los Ejemplos 39 a 42. En un aspecto adicional, el compuesto de fórmula (I)<sup>a</sup> es un compuesto seleccionado del Ejemplo 7, la base libre del Ejemplo 7 y los Ejemplos 7a y 7b.

De acuerdo con un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)<sup>b</sup>, o una sal o solvato  
10 farmacéuticamente aceptable del mismo:

(I)<sup>b</sup>

15 donde R<sup>4a</sup> representa hidrógeno o metilo. En un aspecto, el compuesto de fórmula (I)<sup>b</sup> es un compuesto seleccionado del Ejemplo 7 y el Ejemplo 39. En un aspecto adicional, el compuesto de fórmula (I)<sup>b</sup> es un compuesto seleccionado del Ejemplo 7, la base libre del Ejemplo 7 y los Ejemplos 7a y 7b.

En un aspecto, el compuesto de fórmula (I) es:

- Clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E1);  
 Clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E2);  
 Clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E3);  
 5 Clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)-fenil]-pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E4);  
 Clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E5);  
 Clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E6);  
 10 Clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E7);  
 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 (E7a)  
 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 (E7b)  
 15 Clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E8);  
 Clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E9);  
 20 Clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E10);  
 Clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E11);  
 Clorhidrato de (2R,6S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4,5]decan-7-ona (E12);  
 25 Clorhidrato de (2S,6S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4,5]decan-7-ona (E13);  
 Clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E14);  
 Clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E15);  
 Clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E16);  
 Clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E17);  
 30 Clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E18);  
 Clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E19);  
 Clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E20);  
 Clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E21);  
 Clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E22);  
 35 Clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-(4-isopropoxifenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E23);  
 Clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-(4-isopropoxifenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E24);  
 Clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-(4-isopropoxifenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E25);  
 Clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-(4-isopropoxifenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E26);  
 40 Clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E27);  
 Clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E28);  
 Clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E29);  
 45 Clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E30);  
 Clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E31);  
 50 Clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E32);  
 Clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E33);  
 Clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E34);  
 55 Clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E35);  
 Clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E36);  
 60 Clorhidrato de (2R,6R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4,5]decan-7-ona (E37);  
 Clorhidrato de (2S,6R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4,5]decan-7-ona (E38);  
 Clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E39);  
 Clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E40);  
 Clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E41);  
 65 Clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E42);  
 Clorhidrato de (2R,5S)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona

(E43);

Clorhidrato de (2S,5S)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E44);

5 Clorhidrato de (2S,5R)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E45); y

Clorhidrato de (2R,5R)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E46)

o una sal, solvato o preparación de base libre farmacéuticamente aceptable alternativa de los mismos.

10

En un aspecto adicional, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de E1-E22 o una sal, solvato o preparación de base libre farmacéuticamente aceptable alternativa del mismo.

15 En un aspecto adicional, el compuesto de fórmula (I) es (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E7).

20 En un aspecto alternativo, el compuesto de fórmula (I) es sal del ácido monosulfúrico de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E7a) o sal del ácido monosulfúrico de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona hidrato (E7b). En un aspecto alternativo, el compuesto de fórmula (I) es la base libre de E7, es decir, (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona.

En un aspecto, el compuesto de fórmula (I) es distinto de 7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como:

25

(2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona; clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E7);

30 sal del ácido monosulfúrico de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E7a);

sal del ácido monosulfúrico de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona hidrato (E7b); y (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona.

35 Por lo tanto, en un aspecto adicional, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de E1-E6 y E8-E46. En un aspecto adicional, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de E1-E6 o E8-E22.

40 Una referencia a un compuesto de la fórmula (I) y subgrupo del mismo también incluye formas iónicas, sales, solvatos, isómeros (incluyendo isómeros geométricos y estereoquímicos), tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos y formas protegidas de los mismos, por ejemplo, como se analiza a continuación; preferiblemente, las sales o tautómeros o isómeros o N-óxidos o solvatos de los mismos; y más preferiblemente, las sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de los mismos, incluso más preferiblemente, las sales o tautómeros o solvatos de los mismos. En lo sucesivo en el presente documento, los compuestos y sus formas iónicas, sales, solvatos, isómeros (incluyendo isómeros geométricos y estereoquímicos), tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos y formas protegidas de los mismos como se define en cualquier aspecto de la divulgación (excepto los compuestos intermedios en procesos químicos) se denominan "compuestos de la divulgación".

50 Muchos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en forma de sales, por ejemplo, sales de adición de ácidos o, en ciertos casos, sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de esta divulgación, y las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen las formas salinas de los compuestos.

55 Las sales de la presente divulgación pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante 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, Hardcover, 388 páginas, agosto de 2002.

60 Generalmente dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente se usan medios no acuosos tales como diclorometano, 1,4-dioxano, éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

65 Las sales de adición de ácido (mono- o di-sales) pueden formarse con una amplia diversidad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen mono- o di-sales formadas con un ácido seleccionado de entre el grupo que consiste en acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspartico, bencenosulfónico, 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, galacárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico),  $\alpha$ -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, ácidos hidrohálicos (por ejemplo, bromhídrico, clorhídrico, hidriódico), isetiónico, láctico (por ejemplo, (+)-L-láctico, ( $\pm$ )-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, ( $\pm$ )-DL-mandélico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, pirúvico, L-piroglutamico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, p-toluenosulfónico, undecilénico y ácidos valéricos, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

10

Un grupo particular de sales consiste en sales formadas a partir de ácidos acético, clorhídrico, hidriódico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, bencenosulfónico, 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 el hidrogenosulfato.

15

Quando los compuestos de fórmula (I) contienen una función amina, estos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo, mediante reacción con un agente alquilante según procedimientos bien conocidos por el experto. Dichos compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (I).

20

Los compuestos de la divulgación pueden existir como monosales o disales dependiendo de la pKa del ácido del que se forme la sal.

Las formas salinas de los compuestos de la divulgación son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se analizan en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, págs. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden prepararse también como formas intermedias que pueden convertirse entonces en sales farmacéuticamente aceptables. Dichas formas de sales no farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la divulgación, formando también parte de la divulgación.

25

Los expertos en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en que se hacen reaccionar o en los que precipitan o cristalizan. Estos complejos son conocidos como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua es conocido como "hidrato". Los solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto de la divulgación están dentro del alcance de la divulgación. En un aspecto, los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la divulgación incluyen el hidrato de los mismos.

30

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

35

Quando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más de los átomos de nitrógeno pueden oxidarse formando un N-óxido. Ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de amina terciaria o el átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno.

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

40

Se apreciará por los expertos en la técnica que ciertos derivados protegidos de compuestos de fórmula (I), que pueden elaborarse antes de la etapa de desprotección final, pueden no poseer actividad farmacológica como tal pero pueden, en algunos aspectos, administrarse por vía oral o parenteral y posteriormente metabolizarse en el cuerpo formando los compuestos de la divulgación que son farmacológicamente activos. Por lo tanto, dichos derivados pueden describirse como "profármacos". Todos estos profármacos de compuestos de la divulgación están incluidos dentro del alcance de la divulgación. Los ejemplos de funcionalidad de profármaco adecuada para los compuestos de la presente divulgación se describen en *Drugs of Today*, Volumen 19, Número 9, 1983, págs. 499-538 y en *Topics in Chemistry*, Capítulo 31, págs. 306-316 y en *Design of Prodrugs* de H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1. Se apreciará adicionalmente por los expertos en la técnica que pueden disponerse ciertos restos, conocidos por los expertos en la técnica como "prorrestos", por ejemplo, como se describe por H. Bundgaard en "Design of Prodrugs", en funcionalidades apropiadas cuando dichas funcionalidades están presentes en los compuestos de la divulgación.

55

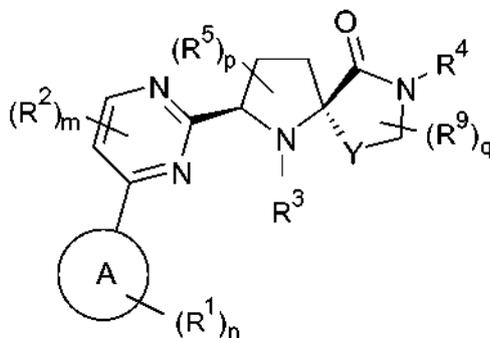
También se incluyen dentro del alcance del compuesto y diversas sales de la divulgación los polimorfos del mismo.

60

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en una serie de diferentes formas isoméricas geométricas y tautoméricas,

y las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas isométricas geométricas o tautoméricas y solo se describe o muestra específicamente una, todas las demás están no obstante incorporadas por la fórmula (I).

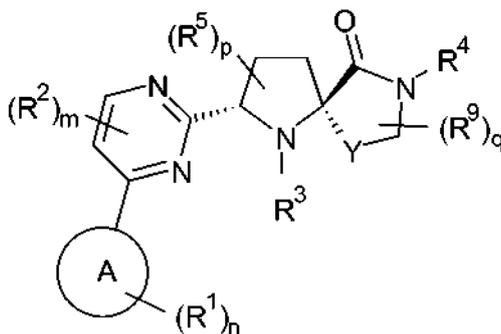
5 En un aspecto, la divulgación proporciona compuestos de fórmula (Ia)



(Ia)

10 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup>, m, n, p, q, Y y A son como se definen en el presente documento para los compuestos de fórmula (I). En un aspecto del compuesto de fórmula (Ia), q representa 0.

En un aspecto, la divulgación proporciona compuestos de fórmula (Ib)

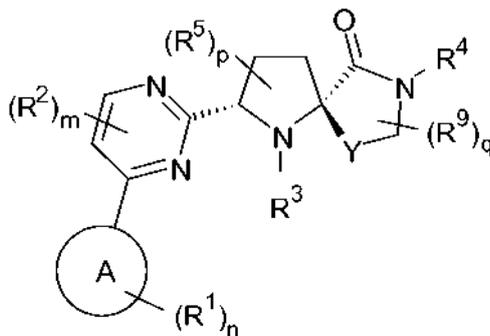


(Ib)

15 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup>, m, n, p, q, A e Y son como se definen en el presente documento para los compuestos de fórmula (I). En un aspecto del compuesto de fórmula (Ib), q representa 0.

En un aspecto, la divulgación proporciona compuestos de fórmula (Ic)

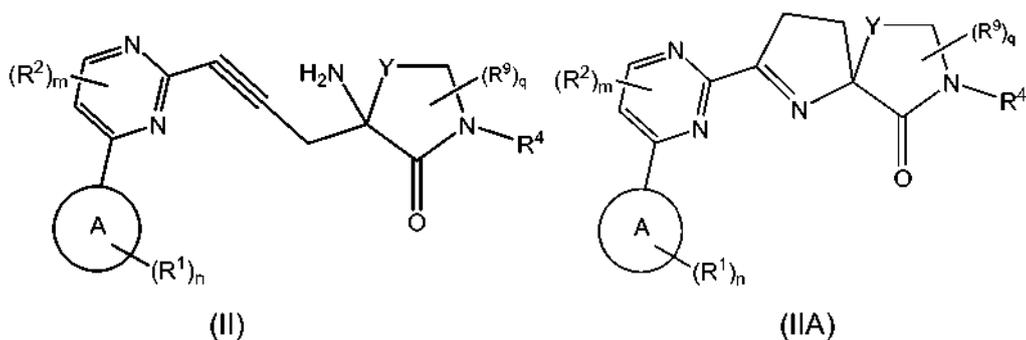
20



(Ic)

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup>, m, n, p, q, A e Y son como se definen en el presente documento para los compuestos de

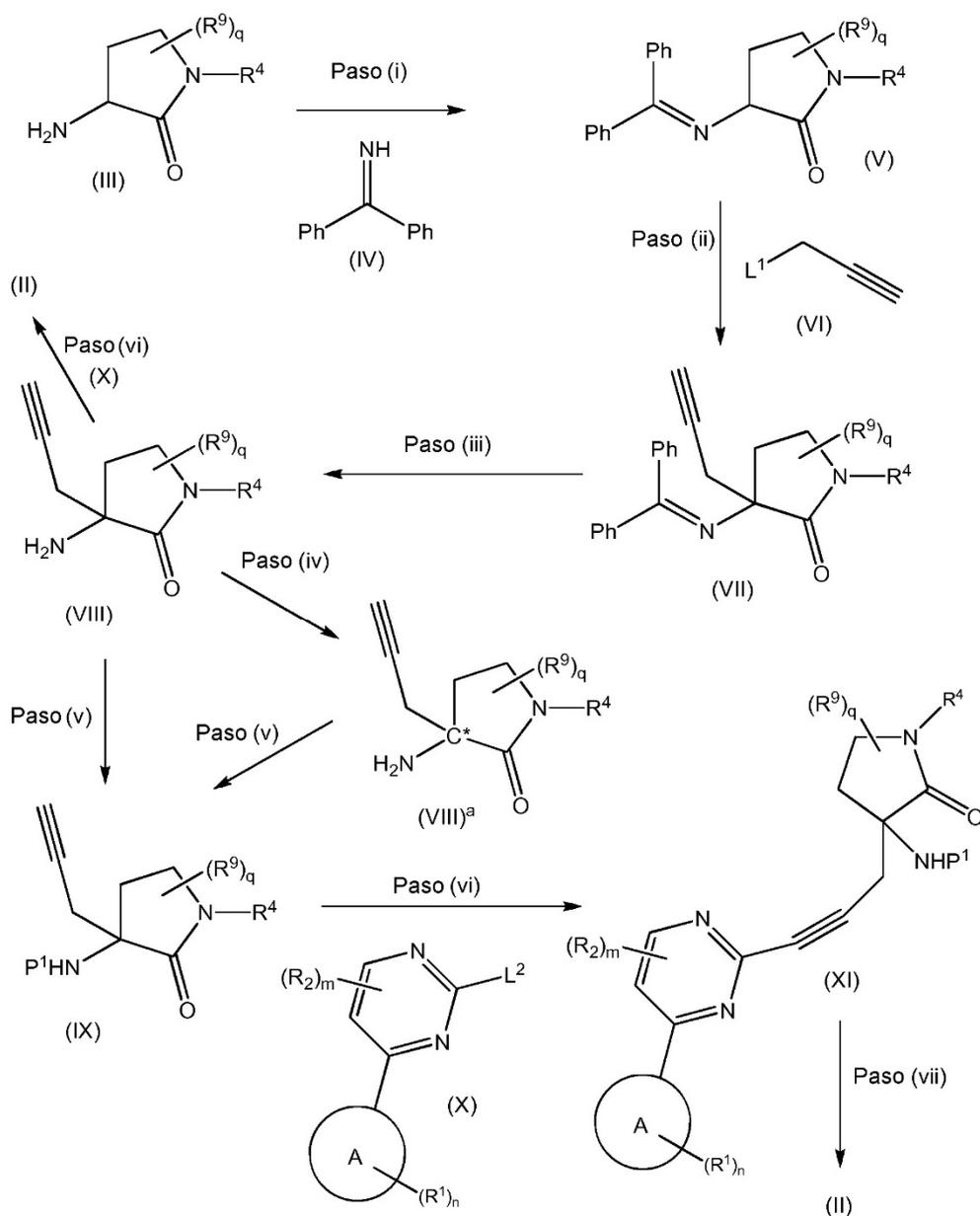




o un derivado protegido del mismo, donde A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>9</sup>, n, m, q e Y son como se definen en el presente documento para los compuestos de fórmula (I);

- 5 (b) desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula (I);
  - (c) interconversión de un compuesto de fórmula (I) o derivado protegido del mismo con un compuesto adicional de fórmula (I) o derivado protegido del mismo; y
  - (d) formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).
- 10 El proceso (a) comprende típicamente tratar el compuesto de fórmula (II) con un reactivo adecuado, tal como trifluorometanosulfonato de plata (AgOTf), con agitación a una temperatura adecuada, tal como 40 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, tal como de 3 a 7 días, seguido de reducción de la imina resultante (IIA) por un agente reductor de hidruro tal como triacetoxiborohidruro de sodio en un sistema disolvente, tal como ácido clorhídrico acuoso y diclorometano, o usando borano o un borano modificado tal como complejo de terc-butilamina:borano, o
- 15 hidrogenación sobre un catalizador adecuado, tal como platino.

Los compuestos de fórmula (II), donde Y representa -CH<sub>2</sub>-, pueden prepararse según el Esquema 1:



donde A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>9</sup>, n, m y q son como se definen en el presente documento para los compuestos de fórmula (I), L<sup>1</sup> representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno (es decir, bromo) y L<sup>2</sup> representa un grupo saliente, 5 tal como un átomo de halógeno (es decir, yodo) y P<sup>1</sup> representa un grupo protector adecuado, tal como Boc.

La etapa (i) comprende típicamente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un disolvente adecuado, tal como dicloroetano (DCE).

10 La etapa (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 potásico, y un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano (THF).

La etapa (iii) comprende típicamente desproteger un compuesto de fórmula (VII) con un reactivo ácido adecuado, tal como ácido cítrico. 15

La etapa (iv) comprende una resolución quiral en la que una forma de sal diastereomérica quiral de (VIII) se cristaliza y se separa de un epímero más soluble, por ejemplo, por cristalización fraccional de (VIII) con un ácido quiral tal como ácido mandélico o ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propanoico en un disolvente adecuado tal como THF, acetonitrilo o alcohol 20 isopropílico. La forma quiral (VIII)<sup>a</sup> puede liberarse tratando la sal con una base, tal como una base unida a resina, en un disolvente adecuado, tal como metanol.

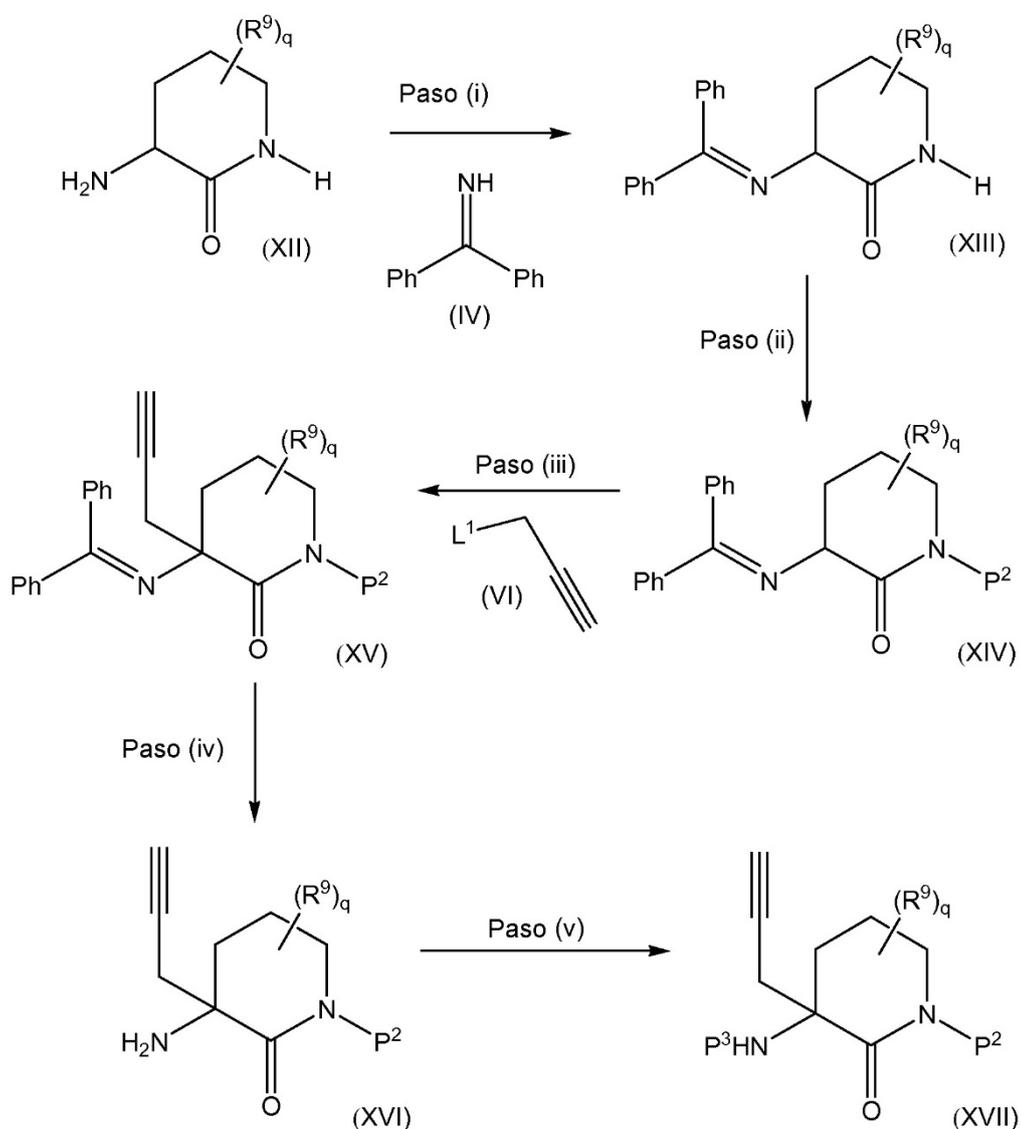
La etapa (v) comprende típicamente tratar un compuesto de fórmula (VIII) con un reactivo protector amina adecuado, tal como Boc<sub>2</sub>O, en presencia de un disolvente adecuado, tal como diclorometano (DCM).

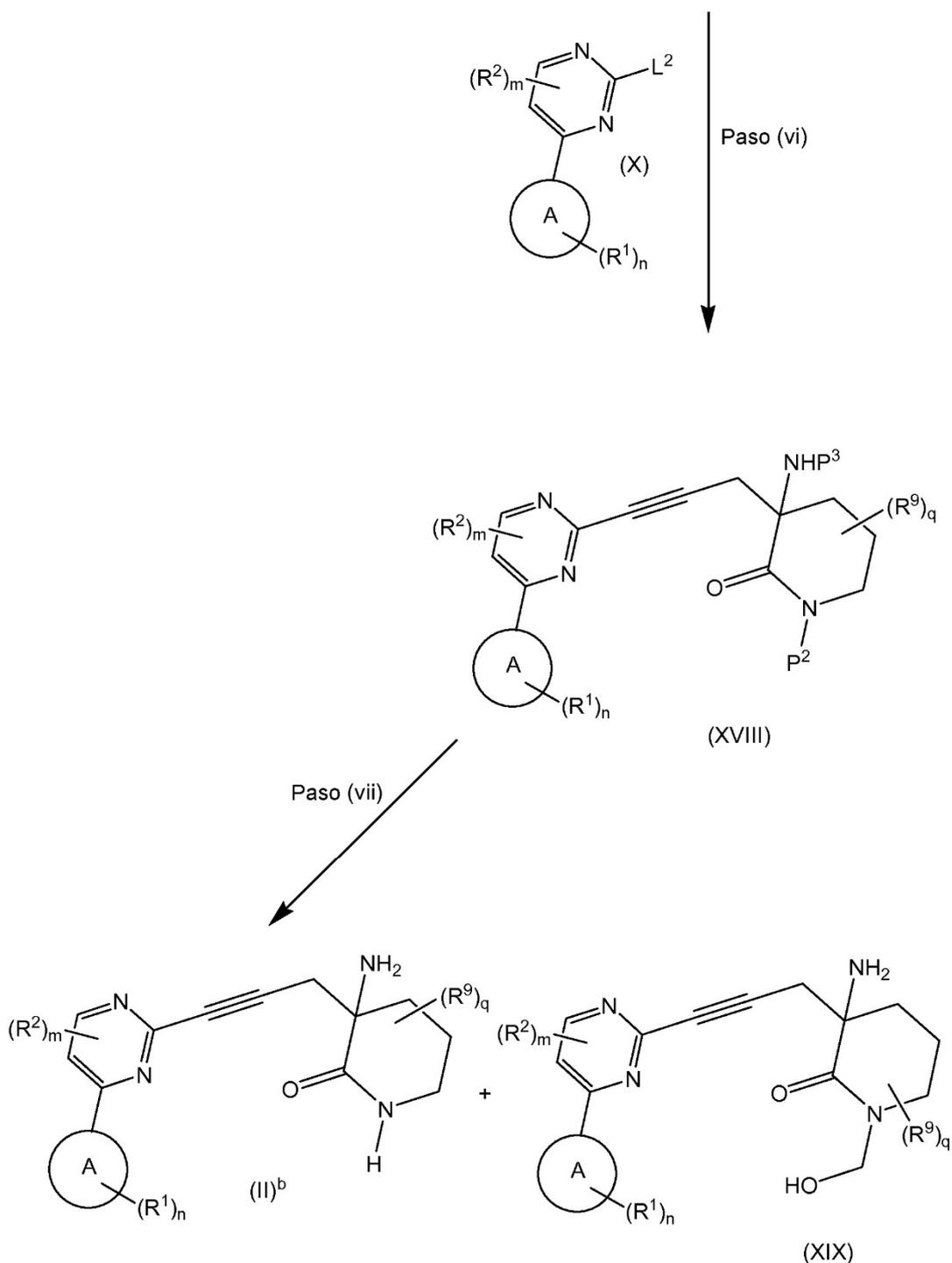
La etapa (vi) comprende típicamente hacer reaccionar un alquino terminal de fórmula (IX) o (VIII) con un compuesto de fórmula (X) en presencia de un reactivo adecuado, tal como yoduro de cobre, un catalizador adecuado, tal como PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>, una base adecuada, tal como dietilamina (Et<sub>2</sub>NH) o diisopropilamina y un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, o terc-butil metil éter.

La etapa (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, como alternativa, usando ácido sulfúrico en un disolvente, tal como 1,4-dioxano.

Los compuestos de fórmula (II), donde Y representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- y R<sup>4</sup> representa hidrógeno, pueden prepararse según el Esquema 2:

15

**Esquema 2**



donde A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^9$ , n, m y q son como se definen en el presente documento para los compuestos de fórmula (I),  $L^1$  representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno (es decir, bromo) y  $L^2$  representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno (es decir, yodo),  $P^2$  representa un grupo protector adecuado, tal como SEM y  $P^3$  representa un grupo protector adecuado, tal como  $Boc_2O$ .

La etapa (i) comprende típicamente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un disolvente adecuado, tal como dicloroetano (DCE).

10

La etapa (ii) comprende típicamente introducir un grupo protector haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) con, por ejemplo, SEM-Cl, en presencia de terc-butóxido potásico y un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano (THF).

La etapa (iii) comprende típicamente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (VI) en presencia de *tert*-butóxido potásico y un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano (THF).

5 La etapa (iv) comprende típicamente desproteger un compuesto de fórmula (XV) con un reactivo ácido adecuado, tal como ácido cítrico.

La etapa (v) comprende típicamente tratar un compuesto de fórmula (XVI) con un grupo protector adecuado, tal como Boc<sub>2</sub>O, en presencia de un disolvente adecuado, tal como diclorometano (DCM).

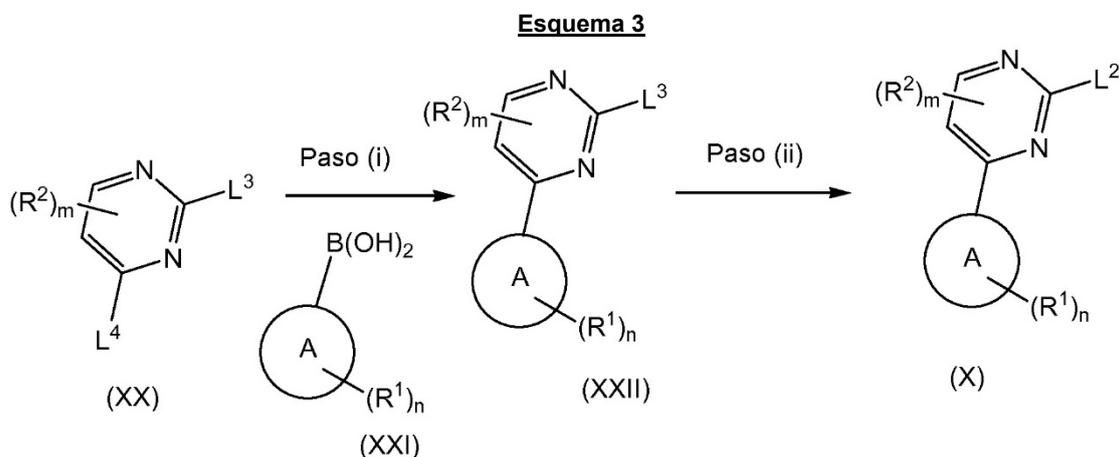
10

La etapa (vi) comprende típicamente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) con un compuesto de fórmula (X) en presencia de un reactivo adecuado, tal como yoduro de cobre, un catalizador adecuado, tal como PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>, una base adecuada, tal como dietilamina (Et<sub>2</sub>NH) y un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o *tert*-butil metil éter.

15

La etapa (vii) comprende típicamente desproteger un compuesto de fórmula (XVIII) con un reactivo ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético (TFA) en presencia de un disolvente adecuado, tal como diclorometano (DCM). El compuesto hidroximetilo (XIX) se forma únicamente cuando P<sup>2</sup> es un grupo SEM.

20 Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse según el Esquema 3:



25 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, m, n y A son como se definen en el presente documento para los compuestos de fórmula (I), L<sup>2</sup> representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno (es decir, yodo), L<sup>3</sup> representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno (es decir, cloro) y L<sup>4</sup> representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno (es decir, cloro).

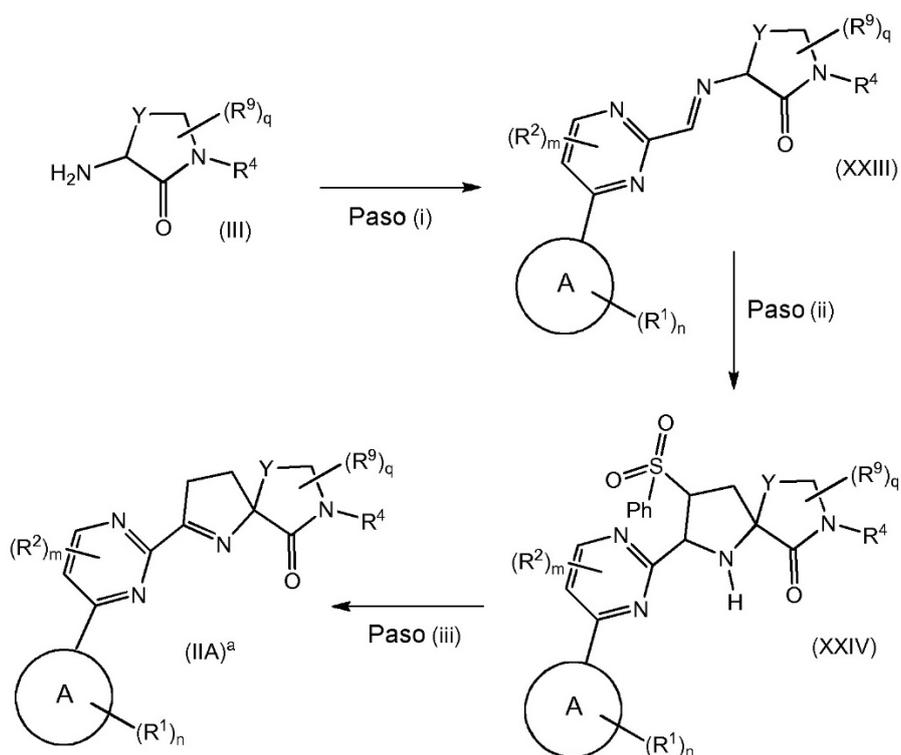
30 La etapa (i) comprende típicamente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XX) con un compuesto de fórmula (XXI) en presencia de un reactivo adecuado, tal como carbonato de sodio, un catalizador adecuado, tal como PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>, y un disolvente adecuado, tal como dimetoxietano/agua.

35 Cuando L<sup>3</sup> representa cloro y L<sup>2</sup> representa yodo, la etapa (ii) comprende típicamente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXII) con yoduro ácido.

Los compuestos de fórmula (IIA)<sup>a</sup> también pueden prepararse según el Esquema 4:

#### Esquema 4

40



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>9</sup>, m, n, q, A e Y son como se definen en el presente documento para los compuestos de fórmula (I).

5

La etapa (i) comprende típicamente la condensación de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto carboxialdehído, incluyendo, por ejemplo, un compuesto de fórmula (XXVII) (cuya preparación se describe a continuación en el Esquema 5), en presencia de un agente deshidratante, tal como sulfato de magnesio, o tamices moleculares, en un disolvente tal como diclorometano.

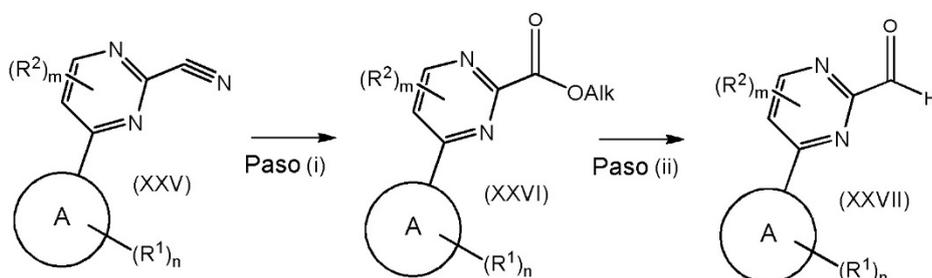
10

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

15 La etapa (iii) comprende típicamente la eliminación de la fenil vinil sulfona típicamente con una base fuerte, tal como terc-butóxido potásico.

Los compuestos de carboxialdehído de fórmula (XXVII) adecuados para la reacción con los compuestos de fórmula (III) en el Esquema 4, pueden estar disponibles comercialmente, pero también pueden prepararse según el Esquema 5:

20

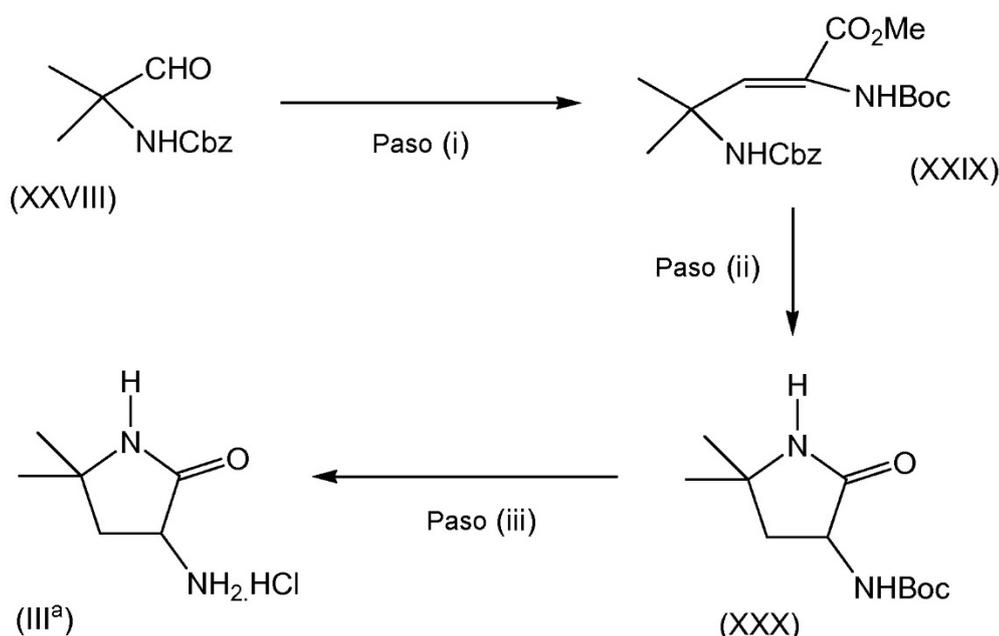
**Esquema 5**

5 donde A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, n y m son como se definen en el presente documento para los compuestos de fórmula (I)

La etapa (i) comprende típicamente una alcoholisis catalizada con ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico) de una 2-cianopirimidina con, por ejemplo, metanol.

10 La etapa (ii) comprende una reducción en un aldehído usando un agente reductor de hidruro impedido, por ejemplo, hidruro de diisobutil aluminio, en disolvente adecuado, tal como tolueno o diclorometano.

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse según la metodología conocida o, por ejemplo, los compuestos de fórmula (III)<sup>3</sup> donde Y representa -CH<sub>2</sub>-, R<sup>4</sup> representa H, q representa 2 y R<sup>9</sup> representa metilo, pueden prepararse según el Esquema 6:

**Esquema 6**

20

La etapa (i) comprende típicamente una reacción de condensación de Horner-Wadsworth-Emmons de un alfa-aminocarboxaldeo protegido con carbamato opcionalmente sustituido con un 2-(terc-butoxicarbonilamino)fosforilacetato de metilo opcionalmente sustituido en presencia de un catalizador tal como 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno.

25

La etapa (ii) comprende típicamente una hidrogenación tal como una reacción de hidrogenación continua realizada en un sistema de flujo, por ejemplo, usando un reactor de hidrogenación tal como un H-cube, y pasando un flujo de sustrato a través de un cartucho de catalizador empaquetado.

La etapa (iii) comprende típicamente la desprotección del grupo amina con un ácido fuerte tal como HCl en un disolvente tal como dioxano. La forma salina de (III) puede convertirse en la forma de base libre mediante tratamiento con una base tal como trietilamina en el transcurso de una reacción posterior.

- 5 Los compuestos de fórmulas (III), (IV), (VI), (XII), (XX), (XXI), (XXV) y (XXVIII) son conocidos o pueden prepararse según metodología conocida.

Se apreciará por los expertos en síntesis orgánica que dos o más etapas químicas en los esquemas anteriores pueden realizarse secuencialmente sin aislamiento de materiales intermedios.

10

Se conocen por un experto en la técnica un amplio intervalo de interconversiones de grupo funcional bien conocidas para el proceso (c) para convertir un compuesto precursor en un compuesto de fórmula (I), y se describen en *Advanced Organic Chemistry* de Jerry March, 4ª Edición, John Wiley & Sons, 1992. Por ejemplo, se describen posibles funcionalizaciones catalizadas por metales tales como reactivos de organoestaño (reacción de Stille), reactivos de Grignard y reacciones con nucleófilos de nitrógeno en "Palladium Reagents and Catalysts" [Jiro Tsuji, Wiley, ISBN 0-470-85032-9] y Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis [Volumen 1, Editado por Ei-ichi Negishi, Wiley, ISBN 0-471-31506-0].

15

- Si es apropiado, las reacciones descritas anteriormente en el Esquema 1-6 van seguidas o precedidas de una o más reacciones conocidas por el experto en la técnica y se realizan en un orden apropiado para conseguir las sustituciones requeridas en R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, definidas anteriormente para proporcionar otros compuestos de fórmula (I). Los ejemplos no limitantes de dichas reacciones cuyas condiciones pueden encontrarse en la bibliografía incluyen:

- 25 protección de funciones reactivas,  
desprotección de funciones reactivas,  
halogenación,  
deshalogenación,  
desalquilación,  
alquilación de amina, anilina, alcohol y fenol,  
30 reacción de Mitsunobu en grupos hidroxilo,  
reacciones de cicloadición en grupos apropiados,  
reducción de nitro, ésteres, ciano y aldehídos,  
reacciones de acoplamiento catalizadas por metal de transición,  
acilación,  
35 sulfonilación/introducción de grupos sulfonilo,  
saponificación/hidrólisis de grupos éster,  
arilación de Sonogashira de un alquino,  
amidificación o transesterificación de grupos éster,  
esterificación o amidificación de grupos carboxílicos,  
40 intercambio de halógeno,  
sustitución nucleófila con amina, tiol o alcohol,  
aminación reductora,  
formación de oxima en grupos carbonilo e hidroxilamina,  
S-oxidación,  
45 N-oxidación,  
salificación.

- Una interconversión particular que puede mencionarse incluye la alquilación de compuestos de fórmula (I), donde R<sup>4</sup> representa hidrógeno en un compuesto de fórmula (I), donde R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. Dicha reacción de interconversión comprende típicamente una base adecuada tal como hidruro de sodio para desprotonar la amida seguida de tratamiento con un agente alquilante tal como yoduro de metilo en un disolvente tal como DMF.

- Una interconversión particular adicional que puede mencionarse incluye la alquilación de compuestos de fórmula (I) donde R<sup>3</sup> representa hidrógeno en un compuesto de fórmula (I) donde R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. Dicha reacción de interconversión comprende típicamente alquilación reductora con un aldehído en presencia de un agente donante de hidruro suave adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio.

- Se reconoce que la secuencia de reacciones que implica el acoplamiento y reducción de arilo puede variar. Se reconoce también que son adecuados un amplio intervalo de catalizadores basados en paladio para realizar reacciones de acoplamiento de arilo.

- Puede reconocerse también que la separación de isómeros puede tener lugar en cualquier etapa adecuada de la secuencia sintética. Debería destacarse que dicha separación quiral forma un aspecto clave de la divulgación y que dicha separación puede realizarse según la metodología descrita en el presente documento, o puede realizarse según metodología conocida. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VIII), incluyendo el caso donde R<sup>4</sup> = H, puede resolverse en los enantiómeros componentes mediante resolución, formando sales cristalinas diastereoisoméricas

65

diferencialmente solubles y separables con un ácido quirál tal como ácido mandélico, ácido 2-metoxi-2-fenilacético, ácido tartárico, ácido canforsulfónico o ácido di-p-toluoltartárico, seguido de tratamiento con base para liberar la forma de base libre resuelta. Se reconoce también que puede ser beneficioso formar temporalmente un derivado protegido de un intermedio en la síntesis, por ejemplo, una amina protegida con Boc o amida protegida con SEM, para procurar la separación cromatográfica, resolución quirál o para dar una solubilidad o rendimientos mejorados en etapas particulares.

En muchas de las reacciones descritas anteriormente, puede ser necesario proteger uno o más grupos para prevenir que tenga lugar una reacción en una localización indeseable de la molécula.

10 Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores y procedimientos de protección y desprotección de grupos funcionales en *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 3ª Edición; John Wiley and Sons, 1999).

15 Un grupo hidroxilo puede protegerse, por ejemplo, como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un t-butil éter; un tetrahidropirano (THP) éter; un bencilo, benzhidrido (difenilmetilo), o tritilo (trifenilmetilo) éter; un trimetilsilil o t-butildimetilsilil éter; o un acetil éster (-OC(=O)CH<sub>3</sub>).

20 Un grupo aldehído o cetona puede estar protegido, por ejemplo, como un acetal (R-CH(OR)<sub>2</sub>) o cetal (R<sub>2</sub>C(OR)<sub>2</sub>), respectivamente, en los que el grupo carbonilo (>C=O) se trata con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

25 Un grupo amina puede protegerse, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un carbamato (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metilamida (-NHCO-CH<sub>3</sub>); un carbamato de bencilo (-NHCO- OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NH-Cbz o NH-Z); como un carbamato de t-butilo (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-Boc); un carbamato de 2-bifenil-2-propilo (-NHCO- OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NH-Boc), como un carbamato de 9-fluorenilmetilo (-NH-Fmoc), como un carbamato de 6-nitroveratrillo (-NH-Nvoc), como un carbamato de 2-trimetilsililetilo (-NH-Teoc), como un carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (-NH-Troc), como un carbamato de alilo (-NH-Alloc), o como un carbamato de 2(-fenilsulfonil)etilo (-NH-Psec).

30 Otros grupos protectores para aminas, tales como aminas cíclicas y grupos N-H heterocíclicos, incluyen grupos toluenosulfonilo (tosilo) y metanosulfonilo (mesilo), grupos bencilo tales como el grupo para-metoxibencilo (PMB) y grupos tetrahidropirano (THP).

35 Como se ha analizado anteriormente en el presente documento, se cree que los compuestos de la divulgación pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la modulación de canales de sodio dependientes de voltaje.

En un aspecto, los compuestos serán inhibidores de canal de sodio dependientes del estado.

40 En otro caso, los compuestos serán inhibidores de canal de sodio dependientes del estado de subtipo NaV1.7.

En otro caso, los compuestos serán inhibidores de canal de sodio dependientes del estado que tienen un perfil de desarrollo adecuado para administración oral, por ejemplo, en términos de exposición (C<sub>máx</sub>) y/o biodisponibilidad.

45 En un aspecto, los compuestos serán inhibidores de canal de sodio.

En otro caso, los compuestos serán inhibidores de canal de sodio de subtipo NaV1.7.

50 En otro caso, los Compuestos serán inhibidores de canal de sodio que tienen un perfil de desarrollo adecuado para administración oral, por ejemplo, en términos de exposición (C<sub>máx</sub>) y/o biodisponibilidad.

De acuerdo con un aspecto adicional de la divulgación, se proporcionan compuestos de la divulgación para uso como medicamento, preferiblemente un medicamento humano.

55 De acuerdo con un aspecto adicional, la divulgación proporciona el uso de compuestos de la divulgación en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediada por la modulación de canales de sodio dependientes de voltaje.

60 En un aspecto particular, los compuestos de la divulgación pueden ser útiles como analgésicos. Por ejemplo, pueden ser útiles en el tratamiento de dolor inflamatorio crónico (por ejemplo, dolor asociado a artritis reumatoide, artrosis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil); dolor musculoesquelético; dolor de la parte baja de la espalda y del cuello; torceduras y esguinces; dolor neuropático; dolor mantenido simpáticamente; miositis; dolor asociado a cáncer y fibromialgia; dolor asociado a cefalea; dolor asociado a gripe u otras infecciones víricas tales como resfriado común; fiebre reumática; dolor asociado a trastornos intestinales funcionales tales como dispepsia no ulcerosa, dolor torácico no cardíaco y síndrome del intestino irritable; dolor asociado a isquemia de miocardio; dolor postoperatorio; 65 cefalea; dolor de muelas y dismenorrea.

Los compuestos de la divulgación pueden ser útiles en el tratamiento de dolor neuropático. Los síndromes de dolor neuropático pueden desarrollarse después de lesión neuronal y el dolor resultante puede persistir durante meses o años, incluso después de curar la lesión original. La lesión neuronal puede aparecer en los nervios periféricos, raíces dorsales, médula espinal o ciertas regiones del cerebro. Los síndromes de dolor neuropático se clasifican tradicionalmente según la enfermedad o el evento que los precipitó. Los síndromes de dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; ciática; dolor de la parte baja de la espalda no específico; dolor por esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia postherpética; neuralgia trigeminal y dolor resultante de traumatismo físico, amputación, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Estas afecciones son difíciles de tratar y, aunque se conocen varios fármacos que tienen una eficacia limitada, el control completo del dolor se consigue raramente. Los síntomas de dolor neuropático son increíblemente heterogéneos y a menudo se describen como dolor espontáneo fulgurante y lancinante, o dolor urente continuo. Además, hay dolor asociado a sensaciones normalmente no dolorosas tales como "hormigueo" (parestias y disestesias), sensibilidad aumentada al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de una estimulación inocua (alodinia dinámica, estática o térmica), sensibilidad aumentada ante estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, por frío o mecánica), sensación de dolor continuo después de la retirada de la estimulación (hiperpatía) o ausencia o déficit de rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia).

Los compuestos de la divulgación pueden ser también útiles en la mejora de trastornos inflamatorios, por ejemplo, en el tratamiento de afecciones cutáneas (por ejemplo, quemadura solar, quemaduras, eccema, dermatitis, psoriasis); enfermedades oftálmicas; trastornos pulmonares (por ejemplo, asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, rinitis no alérgica, tos, síndrome de dificultades respiratorias, neumopatía de los avicultores, neumopatía de los granjeros, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileitis regional, síndrome del intestino irritable; enfermedad intestinal inflamatoria y enfermedad de reflujo esofágico); otras afecciones con un componente inflamatorio tales como cefalea, esclerosis múltiple e isquemia de miocardio.

En un aspecto, los compuestos de la divulgación son útiles en el tratamiento de dolor neuropático o dolor inflamatorio como se describe en el presente documento.

Sin desear ligarse a teoría alguna, otras enfermedades o afecciones que pueden estar mediadas por la modulación de canales de sodio dependientes de voltaje se seleccionan de entre la lista consistente en [los números entre corchetes después de las enfermedades enumeradas hacen referencia al código de clasificación del "Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales", 4ª edición, publicado por la American Psychiatric Association (DSM-IV) y/o a la Clasificación internacional de enfermedades, 10ª edición (ICD-10)]:

i) Depresión y trastornos del ánimo incluyendo episodio depresivo mayor, episodio maníaco, episodio mixto y episodio hipomaniaco; trastornos depresivos incluyendo trastorno depresivo mayor, trastorno distímico (300.4), trastorno depresivo no especificado (311); trastornos bipolares incluyendo 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 ánimo incluyendo trastorno del ánimo debido a enfermedad médica (293.83) que incluye los subtipos con síntomas depresivos, con episodios similares a los depresivos mayores, con síntomas maníacos y con síntomas mixtos), trastorno del ánimo inducidos por sustancias (incluyendo los subtipos con síntomas depresivos, con síntomas maníacos y con síntomas mixtos) y trastorno del ánimo no especificado (296.90):

ii) Esquizofrenia incluyendo 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) incluyendo los subtipos de tipo bipolar y de tipo depresivo; trastorno delirante (297.1) incluyendo los subtipos de tipo erotomaniaco, de tipo de grandiosidad, de tipo celotípico, de tipo persecutorio, de tipo simpático, de tipo mixto y de tipo no especificado; trastorno psicótico breve (298.8); trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a enfermedad médica incluyendo los subtipos con delirios y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por sustancias incluyendo los subtipos con delirios (293.81) y con alucinaciones (293.82) y trastorno psicótico no especificado (298.9).

iii) Trastornos de ansiedad incluyendo ataque de pánico; trastorno de pánico incluyendo trastorno de pánico sin agorafobia (300.01) y trastorno de pánico con agorafobia (300.21); agorafobia; agorafobia sin historial de trastorno de pánico (300.22), fobia específica (300.29, anteriormente fobia simple) incluyendo 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 de estrés postraumático (309.81), trastorno de estrés agudo (308.3), trastorno de ansiedad generalizada (300.02), trastorno de ansiedad debida a enfermedad médica (293.84), trastorno de ansiedad inducida por sustancias, trastorno de ansiedad por separación (309.21), trastornos adaptativos con ansiedad (309.24) y trastorno de ansiedad no especificado (300.00):

iv) Trastornos relacionados con sustancias incluyendo trastornos por el uso de sustancias tales como dependencia de sustancias, anhelo 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 ánimo inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno de la percepción persistente por alucinógenos (escenas retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol tales como dependencia de alcohol (303.90), abuso de alcohol (305.00), intoxicación por alcohol (303.00), abstinencia de alcohol (291.81), delirio por intoxicación con alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, trastorno del ánimo inducido por alcohol, trastorno de ansiedad inducido por alcohol, disfunción sexual inducida por alcohol, trastorno del sueño inducido por alcohol y trastorno relacionado con alcohol no especificado (291.9); trastornos relacionados con Anfetamina (o similares a Anfetamina) tales como dependencia de Anfetamina (304.40), abuso de Anfetamina (305.70), intoxicación por Anfetamina (292.89), abstinencia de Anfetamina (292.0), delirio por intoxicación con Anfetamina, trastorno psicótico inducido por Anfetamina, trastorno del ánimo inducido por Anfetamina, trastorno de ansiedad inducido por Anfetamina, disfunción sexual inducida por Anfetamina, trastorno del sueño inducido por Anfetamina y trastorno relacionado con Anfetamina no especificado (292.9); trastornos relacionados con Cafeína tales como 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 dependencia de Cannabis (304.30), abuso de Cannabis (305.20), intoxicación por Cannabis (292.89), delirio por intoxicación con Cannabis, trastorno psicótico inducido por Cannabis, trastorno de ansiedad inducido por Cannabis y trastorno relacionado con Cannabis no especificado (292.9); trastornos relacionados con Cocaína tales como dependencia de Cocaína (304.20), abuso de Cocaína (305.60), intoxicación por Cocaína (292.89), abstinencia de Cocaína (292.0), delirio por intoxicación con Cocaína, trastorno psicótico inducido por Cocaína, trastorno del 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 Cocaína no especificado (292.9); trastornos relacionados con Alucinógenos tales como dependencia de Alucinógenos (304.50), abuso de Alucinógenos (305.30), intoxicación por Alucinógenos (292.89), trastorno de la percepción persistente por Alucinógenos (escenas retrospectivas) (292.89), delirio por intoxicación con Alucinógenos, trastorno psicótico inducido por Alucinógenos, trastorno del ánimo inducido por Alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por Alucinógenos y trastorno relacionado con Alucinógenos no especificado (292.9); trastornos relacionados con Inhalantes tales como dependencia de Inhalantes (304.60), abuso de Inhalantes (305.90), intoxicación por Inhalantes (292.89), delirio por intoxicación con Inhalantes, demencia persistente inducida por Inhalantes, trastorno psicótico inducido por Inhalantes, trastorno del ánimo inducido por Inhalantes, trastorno de ansiedad inducido por Inhalantes y trastorno relacionado con Inhalantes no especificado (292.9); trastornos relacionados con Nicotina tales como dependencia de Nicotina (305.1), abstinencia de Nicotina (292.0) y trastorno relacionado con Nicotina no especificado (292.9); trastornos relacionados con Opiáceos tales como dependencia de Opiáceos (304.00), abuso de Opiáceos (305.50), intoxicación por Opiáceos (292.89), abstinencia de Opiáceos (292.0), delirio por intoxicación con Opiáceos, trastorno psicótico inducido por Opiáceos, trastorno del ánimo inducido por Opiáceos, disfunción sexual inducida por Opiáceos, trastorno del sueño inducido por Opiáceos y trastorno inducido por Opiáceos no especificado (292.9); trastornos relacionados con Fenciclidina (o similares a Fenciclidina) tales como dependencia de Fenciclidina (304.60), abuso de Fenciclidina (305.90), intoxicación por Fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación con Fenciclidina, trastorno psicótico inducido por Fenciclidina, trastorno del 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 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 con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, delirio por abstinencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, demencia persistente por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, trastorno amnésico persistente por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, trastorno del ánimo inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, disfunción sexual inducida por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Hipnóticos o Ansiolíticos no especificado (292.9); trastorno relacionado con varias sustancias tales como dependencia de varias sustancias (304.80) y trastornos relacionados con otras sustancias (o desconocidas) tales como esteroides anabólicos, inhalantes de nitrato y óxido nítrico:

v) Mejora de la cognición incluyendo el tratamiento del deterioro cognitivo en otras enfermedades tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psiquiátricos y afecciones psicóticas asociadas al deterioro cognitivo, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer:

vi) Trastornos del sueño incluyendo trastornos del sueño primarios tales como disomnias tales como insomnio primario (307.42), hipersomnias primarias (307.44), narcolepsia (347), trastornos del sueño relacionados con la respiración (780.59), trastorno del sueño por el ritmo circadiano (307.45) y disomnias no especificadas (307.47); trastornos del sueño primarios tales como parasomnias tales como trastorno de pesadilla (307.47), trastorno de terror nocturno (307.46), trastorno de sonambulismo (307.46) y parasomnias no especificadas (307.47); trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental tales como insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) e hipersomnias relacionadas con otro trastorno mental (307.44); trastorno del sueño debido a enfermedades médicas, en particular alteraciones del sueño asociadas a dichas enfermedades tales como trastornos neurológicos, dolor neuropático, síndrome de piernas inquietas, enfermedades cardíacas y pulmonares y trastorno del sueño inducido por sustancias incluyendo los subtipos de tipo insomnio, de tipo hipersomnias, de tipo

parasomnia y de tipo mixto; apnea del sueño y síndrome del desfase horario:

vi) Trastornos alimentarios tales como anorexia nerviosa (307.1) incluyendo los subtipos de tipo restrictivo y compulsivo/purgativo; bulimia nerviosa (307.51) incluyendo los subtipos de tipo purgativo y no purgativo; obesidad; trastorno alimentario compulsivo; trastorno por atracón y trastorno alimentario no especificado (307.50):

vii) Trastornos del espectro autista incluyendo trastorno autístico (299.00), trastorno de Asperger (299.80), trastorno de Rett (299.80), trastorno desintegrativo infantil (299.10) y trastorno pervasivo no especificado (299.80, incluyendo autismo atípico).

viii) Trastorno de déficit de atención con hiperactividad incluyendo los subtipos de tipo trastorno de déficit de atención con hiperactividad de tipo combinado (314.01), trastorno de déficit de atención con hiperactividad de tipo predominantemente inatento (314.00), trastorno de déficit de atención con hiperactividad de tipo hiperactivo-impulsivo (314.01) y trastorno de déficit de atención con hiperactividad no especificado (314.9); trastorno hipercinético; trastornos de comportamiento disruptivo tales como trastornos de conducta incluyendo los subtipos de tipo de inicio infantil (321.81), de tipo de inicio adolescente (312.82) y de inicio no especificado (312.89), trastorno negativista desafiante (313.81) y trastorno de comportamiento disruptivo no especificado y trastornos de tic tales como trastorno de Tourette (307.23):

ix) Trastornos de la personalidad incluyendo los subtipos de trastorno paranoide de la 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 de la personalidad obsesivo-compulsivo (301.4) y trastorno de la personalidad no especificado (301.9): y

x) Disfunciones sexuales incluyendo trastornos del deseo sexual tales como trastorno del deseo sexual hipoactivo (302.71) y trastorno de aversión sexual (302.79); trastornos de la excitación sexual tales como trastorno de la excitación sexual en la mujer (302.72) y trastorno de la erección en el hombre (302.72); trastornos orgásmicos tales como trastorno orgásmico femenino (302.73), trastorno orgásmico masculino (302.74) y eyaculación prematura (302.75); trastorno de dolor sexual tal como dispareunia (302.76) y vaginismo (306.51); disfunción sexual no especificada (302.70); parafilias tales como exhibicionismo (302.4), fetichismo (302.81), froturismo (302.89), pedofilia (302.2), masoquismo sexual (302.83), sadismo sexual (302.84), fetichismo travestista (302.3), voyeurismo (302.82) y parafilia no especificada (302.9); trastornos de la identidad de género tales como trastorno de la identidad de género en niños (302.6) y trastorno de identidad de género en adolescentes o adultos (302.85) y trastorno sexual no especificado (302.9).

xi) Trastornos del control de los impulsos incluyendo: trastorno explosivo intermitente (312.34), cleptomanía (312.32), juego patológico (312.31), piromanía (312.33), tricotilomanía (312.39), trastornos del control de los impulsos no especificado (312.3), compra compulsiva, comportamiento sexual compulsivo y almacenamiento compulsivo.

En otro caso, las enfermedades o afecciones que pueden mediarse por la modulación de canales de sodio dependientes de voltaje son depresión o trastornos del ánimo.

En otro caso, las enfermedades o afecciones que pueden medirse por la modulación de canales de sodio dependientes de voltaje son trastornos relacionados con sustancias.

En un aspecto adicional, las enfermedades o afecciones que pueden mediarse por la modulación de canales de sodio dependientes de voltaje son trastornos bipolares (incluyendo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (es decir, episodios depresivos mayores recidivantes con episodios hipomaniacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) o trastorno bipolar no especificado (296.80)).

Aún en un aspecto adicional, las enfermedades o afecciones que pueden mediarse por la modulación de canales de sodio dependientes de voltaje son trastornos relacionados con la nicotina tales como dependencia de nicotina (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) o trastorno relacionado con la nicotina no especificado (292.9).

Los compuestos de la divulgación pueden ser también útiles en el tratamiento y/o la prevención de trastornos tratables y/o prevenibles con agentes anticonvulsivos, tales como epilepsia incluyendo epilepsia postraumática, trastornos obsesivos-compulsivos (TOC), trastornos del sueño (incluyendo trastornos del ritmo circadiano, insomnio y narcolepsia), tics (por ejemplo, síndrome de Giles de la Tourette), ataxias, rigidez muscular (espasticidad) y disfunción de la articulación temporomandibular.

Los compuestos de la divulgación pueden ser también útiles en el tratamiento de hiperreflexia de vejiga después de inflamación de vejiga.

Los compuestos de la divulgación pueden ser también útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y neurodegeneración tales como demencia, particularmente demencia degenerativa (incluyendo 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 pueden ser también útiles para el  
5 tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y neuroinflamación.

Los compuestos de la divulgación pueden ser también útiles en neuroprotección y en el tratamiento de neurodegeneración después de apoplejía, parada cardíaca, derivación pulmonar, lesión cerebral traumática, lesión de  
10 médula espinal o similar.

Los compuestos de la divulgación pueden ser también útiles en el tratamiento de acúfenos y como anestésico local.

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

Cuando se usa un compuesto de la divulgación o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado patológico, la dosis de cada compuesto puede diferir de cuando se usa el compuesto en solitario. Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por los expertos en la  
20 técnica. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la divulgación requerida para su uso en tratamiento variará con la naturaleza de la afección que se esté tratando y la edad y condición del paciente y estará en última instancia a la discreción del médico o veterinario a cargo.

Las combinaciones a las que se hace referencia anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en  
25 forma de una formulación farmacéutica, y por tanto las combinaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la divulgación. Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas por cualquier vía conveniente.

30 Cuando la administración es secuencial, puede administrarse en primer lugar cualquiera del compuesto de la divulgación o el segundo agente terapéutico. Cuando la administración es simultánea, la combinación puede administrarse en la misma o diferente composición farmacéutica.

35 Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los demás componentes de la formulación. Cuando se formulan separadamente, pueden proporcionarse en cualquier formulación conveniente, convenientemente de maneras tales como son conocidas para dichos compuestos en la materia.

40 Cuando se usa en el tratamiento o la profilaxis de dolor, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en combinación con otros medicamentos que se ha indicado que son útiles en el tratamiento o la profilaxis de dolor de origen neuropático incluyendo neuralgias, neuritis y dolor de espalda, y dolor inflamatorio incluyendo artrosis, artritis reumatoide, dolor inflamatorio agudo, dolor de espalda y migraña. Dichos  
45 agentes terapéuticos incluyen, por ejemplo, inhibidores de 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 (documento WO 99/012930); inhibidores de 5-lipooxigenasa; AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) tales como diclofenaco, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; bisfosfonatos, antagonistas de receptor de leucotrieno; FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) tales como metotrexato; agonistas del receptor de adenosina A1; bloqueantes de canal de sodio tales como lamotrigina; moduladores de receptor de NMDA (N-metil-  
50 D-aspartato) tales como antagonistas de receptor de glicina o memantina; ligandos de la subunidad  $\alpha_2\delta$  de canales de calcio dependientes de voltaje tales como gabapentina, pregabalina y solzira; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina; fármacos antiepilépticos estabilizadores neuronales; inhibidores de colinesterasa tales como galantamina; inhibidores de la captación de monoaminérgicos tales como venlafaxina; analgésicos opiáceos; anestésicos locales; agonistas de 5HT<sub>1</sub> tales como triptanos, por ejemplo sumatriptano, naratriptano, zolmitriptano, eletriptano,  
55 frovatriptano, almotriptano o rizatriptano; moduladores de receptor de acetilcolina nicotínica (nACh); moduladores de receptor de glutamato, por ejemplo moduladores de subtipo NR2B; ligandos del receptor EP<sub>4</sub>; ligandos del receptor EP<sub>2</sub>; ligandos del receptor EP<sub>3</sub>; agonistas de EP<sub>4</sub> y agonistas de EP<sub>2</sub>; antagonistas de EP<sub>4</sub>; antagonistas de EP<sub>2</sub> y antagonistas EP<sub>3</sub>; ligandos de receptor de cannabinoides; ligandos de receptor de bradicinina; ligandos de receptor vainilloide o de potencial receptor transitorio (TRP) y ligandos de receptor purinérgico incluyendo antagonistas de  
60 P2X<sub>3</sub>, P2X<sub>2/3</sub>, P2X<sub>4</sub>, P2X<sub>7</sub> o P2X<sub>4/7</sub>; abridores del canal KCNQ/Kv7 tales como retigabina; se divulgan inhibidores de COX-2 adicionales en las patentes de EE.UU. N.º 5.474.995, US 5.633.272, US 5.466.823, US 6.310.099 y US 6.291.523; y en los documentos 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.

65 Los compuestos de la divulgación pueden usarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir trastornos psicóticos: i) antipsicóticos; ii) fármacos para efectos secundarios extrapiramidales, por ejemplo

anticolinérgicos (tales como benzotropina, biperideno, prociclidina y trihexifenidilo), antihistamínicos (tales como difenhidramina) y dopaminérgicos (tales como amantadina); iii) antidepresivos; iv) ansiolíticos y v) mejoradores cognitivos, por ejemplo inhibidores de colinesterasa (tales como tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina).

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

10

Los compuestos de la divulgación pueden usarse en combinación con antidepresivos para tratar o prevenir la depresión y trastornos del ánimo.

Los compuestos de la divulgación pueden usarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la enfermedad bipolar: i) estabilizadores del ánimo; ii) antipsicóticos y iii) antidepresivos.

15

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

20 Los compuestos de la divulgación pueden usarse en combinación con los siguientes agentes para mejorar la abstinencia de nicotina y reducir el anhelo de nicotina: i) terapia de reemplazo de nicotina, por ejemplo, una formulación sublingual de nicotina y beta-ciclodextrina y parches de nicotina y ii) bupropión.

Los compuestos de la divulgación pueden usarse en combinación los siguientes agentes para mejorar la abstinencia de alcohol y reducir el anhelo de alcohol: i) antagonistas de receptor de NDMA, por ejemplo, acamprosato; ii) agonistas de receptor de GABA, por ejemplo, tetrabamato y iii) antagonistas de receptor opiáceo, por ejemplo naltrexona.

25

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

30

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

35

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

40

Los compuestos de la divulgación pueden usarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la bulimia: i) antidepresivos; ii) antagonistas de receptor opiáceo; iii) antieméticos, por ejemplo, ondansetrón; iv) antagonistas de receptor de testosterona, por ejemplo, flutamida; v) estabilizadores del ánimo; vi) cinc y vii) agentes premenstruales.

45

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

50

Los compuestos de la divulgación pueden usarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir TDAH: i) estimulantes, por ejemplo, metilfenidato, formulaciones de anfetamina y pemolina y ii) no estimulantes, por ejemplo, inhibidores de la recaptación de norepinefrina (tales como atomoxetina), agonistas de adrenoceptor alfa 2 (tales como clonidina), antidepresivos, modafinilo e inhibidores de colinesterasa (tales como galantamina y donepezilo).

55

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

60

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

65

HT1A, por ejemplo flibanserina.

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

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

10

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

15

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

20

Los ansiolíticos incluyen benzodiacepinas tales como alprazolam y lorazepam.

Se apreciará que las referencias en el presente documento a "tratamiento" se extienden a profilaxis, prevención de recidiva y supresión o mejora de síntomas (tanto leves y moderados como graves), así como al tratamiento de afecciones establecidas.

25

El compuesto de la divulgación puede administrarse como producto químico bruto, pero el ingrediente activo se presenta preferiblemente en forma de formulación farmacéutica.

De acuerdo con un aspecto adicional, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la divulgación en asociación con uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes. El vehículo, diluyente y/o excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición y no perjudicial para el receptor de la misma.

30

Los compuestos de la divulgación pueden administrarse en formas de dosificación convencionales preparadas combinando un compuesto de la divulgación con vehículos o diluyentes farmacéuticos estándares según procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Estos procedimientos pueden implicar el mezclado, granulación y compresión o disolución de los ingredientes según sea apropiado para la preparación deseada.

35

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden formularse para administración por cualquier vía, e incluyen aquellas en forma adaptada para administración oral, tópica o parenteral a mamíferos incluyendo seres humanos.

40

Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, comprimidos oblongos, cremas o preparaciones líquidas tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

45

Las formulaciones tópicas de la presente divulgación pueden presentarse como, por ejemplo, ungüentos, cremas o lociones, ungüentos oculares y gotas oculares o auriculares, apósitos impregnados y aerosoles, y pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como conservantes, disolventes para ayudar a la penetración de fármacos y emolientes en ungüentos y cremas.

50

Las formulaciones pueden contener también vehículos convencionales compatibles tales como bases de crema o ungüento y etanol o alcohol oleílico para lociones. Dichos vehículos pueden estar presentes de aproximadamente un 1 % hasta aproximadamente un 98 % de la formulación. Más habitualmente, formarán hasta aproximadamente un 80 % de la formulación.

55

Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes de unión, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes de formación de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo almidón de patata o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden recubrirse según procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse en forma de un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina,

65

hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán 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, agentes 5 saporíferos o colorantes convencionales.

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

10 Para administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitaria fluida utilizando el compuesto y un vehículo estéril, prefiriéndose agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración usada, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto puede disolverse en agua para inyecciones y esterilizarse por filtración antes de rellenar un vial o ampolla adecuado y sellar.

15 Ventajosamente, pueden disolverse en el vehículo agentes tales como un anestésico local, conservantes y agentes tamponantes. Para mejorar la estabilidad, la composición puede congelarse después de rellenar el vial y retirarse el agua al vacío. A continuación, se sella el polvo liofilizado seco en el vial y puede suministrarse un vial adjunto de agua para inyecciones para reconstituir el líquido antes del uso. Se preparan suspensiones parenterales sustancialmente de la misma manera, excepto porque el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse y la esterilización no puede lograrse por filtración. El compuesto puede esterilizarse por exposición a óxido de etileno antes de suspender 20 en el vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar una distribución uniforme del compuesto.

25 Las composiciones pueden contener del 0,1 % en peso, por ejemplo, del 10-60 % en peso, del material activo, dependiendo del procedimiento de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá, por ejemplo, 5-1000 mg del principio activo. La dosificación empleada para tratamiento de seres humanos adultos puede variar de 10 a 3000 mg al día, dependiendo de la vía y frecuencia de administración. Para administración oral, una dosis típica puede estar en el intervalo de 50 a 1500 mg al día, por ejemplo, de 120 a 1000 mg al día.

30 Se reconocerá por un experto en la técnica que la cantidad y espaciado óptimos de las dosificaciones individuales de un compuesto de la divulgación se determinarán por la naturaleza y la extensión de la afección que se esté tratando, de la forma, vía y sitio de administración y del mamífero particular que se esté tratando, y que dichos óptimos pueden determinarse por técnicas convencionales. Se apreciará también por un experto en la técnica que puede establecerse el curso óptimo de tratamiento, es decir, el número de dosis de un compuesto de la divulgación dadas al día durante 35 un número definido de días, por los expertos en la técnica usando pruebas de determinación del transcurso de tratamiento convencionales.

### Ejemplos

40 La divulgación y la invención se ilustran por los Ejemplos descritos a continuación.

En los procedimientos siguientes, después de cada material de partida, se proporciona típicamente la referencia a un número de Descripción o Ejemplo. Esto se proporciona simplemente para ayudar al químico experto. El material de partida no tiene que haberse preparado necesariamente a partir del lote al que se hace referencia.

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

50 La configuración absoluta de los estereocentros en los compuestos espirofusionados preparados a partir de materiales de partida aquirales y resueltos mediante el uso de cromatografía quiral se han asignado usando una combinación de rotación óptica y espectroscopia de RMN (para determinar la estereoquímica relativa de los estereocentros adyacentes) y relacionando estos con los intermedios quirales y compuestos finales en los que se han determinado sus configuraciones absolutas por cristalografía de rayos X de monocristales. Se apreciará que existe cierta 55 incertidumbre respecto a las configuraciones absolutas a las que se hace referencia en el presente documento que se han basado principalmente en configuraciones deducidas. Resultará evidente para el experto en la técnica que las configuraciones absolutas pueden caracterizarse definitivamente solo por determinaciones analíticas específicas, tales como cristalografía de rayos X.

60 Los compuestos se nombran usando el software de nomenclatura química ACD/Name PRO 6.02 (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canadá), o usando el software de nomenclatura química automático de Lexichem Versión 2.0.1 (OpenEye Scientific Software Inc. Santa Fe, Nuevo México, EE.UU.).

65 Los espectros de resonancia magnética (RMN) de protón se registran típicamente en un instrumento Bruker a 300, 400 o 500 MHz. Los desplazamientos químicos se reseñan en ppm ( $\delta$ ) usando la línea de disolvente residual como patrón interno. Los patrones de división se designan como s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m,

multiplete; a, ancho. Se registraron los espectros de RMN a una temperatura que varía de 25 a 90 °C. Cuando se detecta más de un conformero, se indican los desplazamientos químicos del más abundante.

Los datos de LC-MS (LC-MS) se generan típicamente en un espectrómetro de masas ZQ de Waters, que funciona en modos de ionización ES+ y ES- conmutados acoplados con un sistema de HPLC Agilent 1100 Series con detección en línea 1100 UV-DAD de Agilent y SEDEX 75 ELSD de Sedere. El control de la instrumentación y la adquisición de datos se median por el paquete de software MassLynx-Open-Lynx de Waters. Se realizó la separación en una columna SunFire C18 de Waters (30 x 4,6 mm, 3,5 µm) Caudal: 3,0 ml/min, temperatura de columna 30 °C, volumen de inyección: 5,0 µl. 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 % de [A] 3 % de [B] durante 0,1 min. Pendiente del 3 % de [A] 97 % de [B] a los 4,0 min. Mantenimiento al 97 % de [B] a los 5 min. Vuelta al 97 % de [A] a los 6 min. Parámetros del detector:

UV-DAD: Intervalo de 190 a 450 nm, Intervalo de 2 nm, umbral de 0,1 mAU. ELSD: Temperatura 40 °C, Rango 8. Espectrómetro de masas: ES+: Intervalo de masas de 125 a 625 en 0,50 s. Retraso entre barridos 0,25 s. Capilaridad de 4,0 kV. ES-: Intervalo de masas de 125 a 625 en 0,50 s. Retraso entre barridos 0,25 s. Capilaridad de 3,0 kV.

En los espectros de masas, solo se indica habitualmente un pico en el grupo de iones moleculares.

Para reacciones que implican irradiación con microondas, se usó un Biotage Initiator.

Se realizó típicamente la cromatografía quiral usando una columna ChiralPak™ AD-H o IA de Daicel® usando mezclas de heptano/etanol o heptano/etanol/metanol como eluyente. Se realizó el análisis por HPLC quiral analítica en un sistema de HPLC Agilent 1100 series o en un sistema de HPLC Gilson usando una columna de 250 x 4,6 mm y un caudal de 1 ml/min. Se realizó el análisis por HPLC quiral preparativa usando un sistema de HPLC preparativa Gilson en una columna semipreparativa de 250 x 19 mm con un caudal de 18 ml/min.

Se realizó el análisis por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice en malla de gel de sílice 230-400 (suministrada por Merck AG Darmstadt, Alemania) o sobre cartuchos de sílice Biotage rellenos previamente o de sílice NH.

Se midieron las rotaciones ópticas usando un polarímetro automático Ltd AA-10 de Optical Activity (Cambridge, RU) usando una celda de 10 cm de longitud de paso y en una solución de cloroformo, a menos que se indique de otro modo.

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

En la mayoría de preparaciones, la purificación se realizó usando sistemas de cromatografía ultrarrápida automática Biotage (SP4 o Isolera).

En el presente documento se usan las siguientes abreviaturas:

AD-H	columna semipreparativa ChiralPak AD-H
Boc	terc-butiloxycarbonilo
CBz	Benciloxycarbonilo
45 CHCl <sub>3</sub>	Cloroformo
Dppf	1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno
DBU	1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DCE	1,2-Dicloroetano
50 DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOAc	Acetato de etilo
Et <sub>2</sub> O	Éter
55 HCl	Ácido clorhídrico
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
IA	Columna semipreparativa ChiralPak IA
IPA	Alcohol isopropílico
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato potásico
60 LC-MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MgSO <sub>4</sub>	Sulfato de magnesio
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de sodio
65 RMN	Resonancia magnética nuclear
NaOH	Hidróxido de sodio

Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sodio
PdCl <sub>2</sub> (Ph <sub>3</sub> P) <sub>2</sub>	Cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
SEM	Trimetilsililetioximetilo
SiO <sub>2</sub>	Gel de sílice
5 TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

## PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS

10

### Descripción 1

#### 3-(Benzhidriliden-amino)-1-metil-pirrolidin-2-ona (D1)

- 15 Procedimiento 1: Se añadió gota a gota benzofenona imina [CAS: 1013-88-3] (16,67 g, 91,98 mmol) a una solución de 3-amino-1-metilpirrolidin-2-ona [CAS 119329-48-5] (10 g, 87,60 mmol) en DCE (100 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> y la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. El disolvente se evaporó para proporcionar un aceite de color ámbar. Este se purificó usando sílice ultrarrápido en un embudo sinterizado grande, eluyendo con 4:1 a 3:7 de i-hexano:EtOAc. Se logró una separación incompleta. Se aisló 3-(benzhidriliden-amino)-1-metil-pirrolidin-2-ona (D1) (25 g) con
- 20 aproximadamente el 11 % de una impureza presente, pero se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; 300 MHz RMN δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 2,15-2,49 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,26-3,34 (1H, abc), 3,52 (1H, dt), 4,23 (1H, t), 7,30-7,49 (8H, m), 7,63-7,67 (2H, m).

- Procedimiento 2: Se añadió gota a gota benzofenona imina (200,04 g, 1103,8 mmol) durante 20 minutos a una solución
- 25 agitada de 3-amino-1-metilpirrolidin-2-ona (120 g, 1051,2 mmol) en DCE (1000 ml) a temp. ambiente en una atmósfera de nitrógeno en un matraz de 2 l equipado con una barra de agitación magnética. El reactivo se lavó con más cantidad de DCE (100 ml). La solución agitada se calentó a reflujo en un bloque de calentamiento a una temperatura de bloque de 95 °C durante 7 h, usando un burbujeador de N<sub>2</sub> con gas exhalado que pasa a través de una trampa de seguridad
- 30 y después a 2 l de agua a través de un embudo al revés (para depurar el gas NH<sub>3</sub>, que se estima que es aproximadamente 23 l). La reacción se dejó en reposo a temp. ambiente durante una noche en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se evaporó para dar un aceite espeso de color blanquecino. A este se le añadió Et<sub>2</sub>O (700 ml) y se le añadió una solución agitada, a medida que empezó a cristalizar, se añadió isohexano (700 ml) durante 2 minutos. La mezcla se agitó durante 1 h, después se filtró con succión y se lavó con Et<sub>2</sub>O/iso-hexano (1:1) (500 ml). El sólido de color blanco se secó a 35 °C al vacío durante 3 h para proporcionar 3-(benzhidriliden-amino)-1-metil-pirrolidin-2-ona (D1)
- 35 (259,4 g, 88,6 %). La RMN era consistente con el material puro.

### Descripción 2

#### 3-(Benzhidriliden-amino)-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidin-2-ona (D2)

40

- Procedimiento 1: Se añadió gota a gota terc-butóxido de potasio 1,7 M en THF (32,8 ml, 55,76 mmol) durante un periodo de 80 minutos (mediante una bomba de jeringa) a una solución de la 3-(benzhidriliden-amino)-1-metil-pirrolidin-2-ona (14,11 g, 50,692 mmol) (que puede prepararse 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 una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 horas.
- 45 Se añadió gota a gota más cantidad de KO<sup>t</sup>Bu (5 ml) y la agitación se continuó durante 15 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, la capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo en bruto que solidificó en reposo. Este sólido ceroso se suspendió en IPA (aprox. 30 ml) y se agitó durante 1 h. El sólido se eliminó por filtración, se lavó con un poco de IPA para proporcionar 3-(benzhidriliden-amino)-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidin-2-ona (D2) en
- 50 forma de un sólido de color pardo claro (6,26 g); 300 MHz RMN δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 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 gota a gota terc-butóxido de potasio 1,7 M en THF (602,08 ml, 1023,5 mmol) durante un periodo de 2,5 h a una solución agitada de 3-(benzhidriliden-amino)-1-metil-pirrolidin-2-ona (259 g, 930,48 mmol) (que
- 55 puede prepararse como se describe en la Descripción 1) y una solución al 80 % de bromuro de propargilo en tolueno (124,37 ml, 1116,6 mmol) en un reactivo secado en tamiz molecular de 3 A de grado THF (1900 ml) a -65 °C en una atmósfera de nitrógeno, en un matraz de 5 l equipado con un agitador suspendido. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a -65 °C durante 1 h más. El baño de enfriamiento se retiró y se añadió una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (140 ml) durante 1 minuto (a -60 °C). Después de 5 min más, se añadió una solución sat. de
- 60 NaHCO<sub>3</sub> (1,4 l) seguido de Et<sub>2</sub>O (1,4 l). La mezcla se agitó durante 1 h, después se transfirió a un embudo de separación y se añadió agua (1,4 l) para disolver todos los sólidos. Las capas se separaron y el producto acuoso se extrajo además con Et<sub>2</sub>O (2 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron de nuevo con salmuera sat. (700 ml), y se diluyeron con agua (700 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó hasta un volumen de aprox. 500-600 ml, después de lo cual comenzó a producirse la cristalización. A continuación, a esta mezcla agitada se le
- 65 añadió isohexano (1,6 l). Después del reposo durante 15 min, el sólido de color crema se filtró con succión, se lavó con iso-hexano (500 ml) y se secó a 50 °C al vacío durante 5 h. Esto proporcionó 3-(benzhidriliden-amino)-1-metil-3-

prop-2-inil-pirrolidin-2-ona (D2) (274 g, 93 %). Esta era pura por RMN pero contenía parte de agua adicional.

### Descripción 3

#### 5 (3S)-3-Amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidin-2-ona (D3S) y (3R)-3-Amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidin-2-ona (D3R)

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

15 300 MHz RMN δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,65 (2H, s a), 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-(benzhidrilidenoamino)-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidin-2-ona (274 g, 865,99 mmol) (que puede prepararse como se describe en la Descripción 2) en un matraz de 5 l equipado con un agitador suspendido, en THF (2,7 l) se le añadió en una porción ácido cítrico monohidrato (363,96 g, 1732 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, dando un precipitado espeso de color blanco adhiriéndose parte del sólido pegajoso a los laterales del matraz. Este sólido pegajoso se aflojó con una espátula, después se añadió éter dietílico (1,3 l) y se continuó agitando rápidamente durante 1 hora más. Después, el sólido se filtró con succión, se lavó eficientemente con Et<sub>2</sub>O (2x1 l) y se secó a 50 °C al vacío durante 3 horas. Esto produjo 268 g de material. Este se recrystalizó en MeOH caliente (1,9 l); una solución caliente se filtró con succión para dar una solución de color amarillo pálido transparente. La solución se dejó en reposo durante 1 h y se añadió Et<sub>2</sub>O (3 l) con agitación. Después del reposo durante 1 h más, la mezcla se filtró y se lavó con MeOH:Et<sub>2</sub>O (1:2) (1 l) y el sólido se secó por compresión y se secó adicionalmente a 50 °C al vacío durante 6 horas para proporcionar 312 g de la sal de citrato, contaminada con metanol. En un recipiente separado, se agitó una resina de intercambio iónico Ambersep 900 (OH) (2,31 kg) durante 5 minutos con MeOH (2 l) para prelavarla. La resina suspendida se filtró con succión y la resina húmeda prelavada se añadió a una suspensión agitada de la sal de citrato preparada previamente en metanol (3 l) en un recipiente de 10 l equipado con un agitador suspendido. La mezcla se agitó durante a total de 1,5 h a temp. ambiente y después se filtró con 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 disolvió de nuevo en DCM (1,5 l) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para dar un aceite de color amarillo pálido, que se secó a TA durante una noche para dar 3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidin-2-ona (106,9 g, 79,9 %). La RMN mostró que se trataba de 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 usando una columna semiprep AD-H, eluyendo con EtOH al 20%/heptano a 18 ml/min. Los picos se identificaron a 215 nm:

(3S)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidin-2-ona **D3S** 549 mg tiempo de retención = 13,7 min; Rotación óptica α<sub>D</sub><sup>22</sup> = - 81,0 (c = 0,975, CHCl<sub>3</sub>).

(3R)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidin-2-ona **D3R** 407 mg tiempo de retención = 17,9 min; Rotación óptica α<sub>D</sub><sup>22</sup> = +78,8 (c = 0,965, CHCl<sub>3</sub>).

Procedimiento 3: Un reactor de laboratorio controlado con camisa calefactora/refrigerante y un agitador de paletas suspendido se cargó con IPA (2250 ml) y se añadió ácido (2S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoico (84,72 g, 367,92 mmol). La suspensión se agitó y se calentó a 75 °C, dando una solución. A continuación, una solución de 3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 3, Procedimiento 2) (55,99 g, 367,92 mmol) en IPA (1100 ml) se añadió gota a gota durante 1,5 horas. En un proceso de enfriamiento, la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 1 h y después se enfrió a 55 °C durante 1 h. La reacción se sembró con sal de isómero puro (S) en cada caída de temperatura de 1 grado hasta que la semilla se quedó fuera de la solución (aprox. 71 °C). La mezcla de reacción cristalizó y se agitó a 55 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfrió a 40 °C durante aproximadamente 20 minutos y se filtró con succión en un embudo de filtro precalentado sobre un papel de filtro rápido. El recipiente se aclaró con IPA (600 ml) precalentado a 40 °C y se usó para lavar los sólidos recogidos. Los sólidos se secan con succión hasta que no salió más disolvente, y después se secan en un horno de vacío a 50 °C para dar un sólido de color blanco, 59,37 g de (2S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoato de (3S)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidin-3-il]amonio. Se eliminó una porción de este material y se disolvió en metanol, se pasó por una columna de SCX, se lavó con metanol y se eluyó entonces con amoniaco 0,5 M en metanol. Se evaporó el eluyente de amoniaco para dar una goma de color amarillo pálido, que se analizó por HPLC quiral (20:80 de EtOH:heptano, columna IA) mostrando isómero S al 99,5 % e isómero R al 0,5 %. Se agitó Ambersep 900-OH (500 g) en metanol (1000 ml) durante 5 minutos, después se filtró y se secó con succión hasta que no salió más líquido. Se añadió la resina lavada a una suspensión agitada de sal del isómero S (59,37 g, 155,24 mmol) en metanol (1000 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, después se filtró. La resina se suspendió de nuevo en metanol (1000 ml), se agitó durante una hora y después se filtró. Los filtrados combinados se evaporaron para dar un aceite de color amarillo ligeramente turbio. El aceite se disolvió en diclorometano (aprox. 200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un aceite

de color amarillo transparente, (3S)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidin-2-ona (**D3S**) (22,729 g). Este material se caracterizó como idéntico al preparado por cromatografía quiral en el Procedimiento 2.

**Procedimiento 4:** Las aguas madre de recristalización enriquecida que contenían, por ejemplo, una relación 91:9 de sal del ácido (3R)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidin-2-ona (2S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoico y su enantiómero (3S), (27 g) (que puede obtenerse a partir del procedimiento de cristalización fraccional descrito en la Descripción 3 Procedimiento 3) se evaporaron y se disolvieron en acetonitrilo a  $30\pm 5$  °C. La masa de reacción se calentó a  $70\pm 5$  °C, se agitó durante 10 minutos y después se enfrió lentamente a  $40\pm 2$  °C. Se introdujo una semilla de la sal del ácido R-amina-(2S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoico y la mezcla de reacción se mantuvo a  $40\pm 2$  °C durante 1 h. La masa de reacción se enfrió a  $30\pm 5$  °C y se filtró. La sal aislada se lavó con acetonitrilo y se secó al vacío a  $47,5\pm 2,5$  °C durante  $6\pm 1$  horas para dar 18,2 g de la sal con un 99,8 % de exceso enantiomérico del isómero R. Después, el material se convirtió en la forma de base libre 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 por cromatografía quiral en el Procedimiento 2.

#### 15 Descripción 4

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

20 **Procedimiento 1:** Se añadió  $\text{Boc}_2\text{O}$  (944,75 mg, 4,33 mmol) a una solución de (3S)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 3) (549 mg, 3,61 mmol) en DCM (20 ml) a 20 °C y la reacción se agitó durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó en Biotage Isolera con un cartucho de 25 g SNAP, eluyendo con EtOAc del 0 al 100 % *i*-hexano para proporcionar N-[(3S)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (D4) (849 mg, 3,365 mmol, 93,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**Procedimiento 2:** Se añadió  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2,77 g, 12,69 mmol) a una solución de (3S)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 3) (1,61 g, 10,58 mmol) en DCM (40 ml) a 20 °C y la reacción se agitó durante 18 h. La reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 3 días más. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó usando un Biotage Isolera con un cartucho SNAP de 25 g, eluyendo con EtOAc del 0 al 80 % *i*-hexano para proporcionar N-[(3S)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (D4) (2,52 g, 9,9877 mmol, 94,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido; 300 MHz RMN  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,45 (9H, s), 2,02 (1H, t), 2,48-2,59 (3H, m), 2,27-2,35 (1H, m a), 2,92 (3H, s), 2,38-2,44 (2H, m), 5,23 (1H, s a); Rotación óptica  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -2$  ( $c = 1,01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Procedimiento 3:** A una solución de (3S)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 3) (72,66 g, 477,4 mmol) en DCM (1000 ml) se le añadió en una porción una solución de  $\text{Boc}_2\text{O}$  (125,03 g, 572,88 mmol) en DCM (700 ml). Después, la reacción se agitó a 40 °C (temp. de baño, no temp. interna) durante 5 h, después a temperatura ambiente durante el fin de semana. La reacción se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en una mezcla de  $\text{Et}_2\text{O}$  e isohexano (1:1,250 ml) y se agitó durante 30 minutos. La suspensión se filtró, y el sólido se lavó con una mezcla de  $\text{Et}_2\text{O}$  e isohexano (1:1,250 ml), seguido de isohexano (3 x 250 ml). Después, el sólido se secó en un horno de vacío durante 2 horas (40 °C) para dar un sólido de color blanco, N-[(3S)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (**D4**) (99,25 g); 300 MHz RMN  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,43 (9H, s), 2,01 (1H, t ap.), 2,45-2,59 (3H, m), 2,78, 2,82 (1H, 2 x s a), 2,81 (3H, s), 3,35-3,45 (2H, m), 5,23 (1H, s a).

Un segundo extracto se aisló del filtrado para dar un lote adicional, 5,535 g de pureza similar.

#### 50 Descripción 5

##### **2-Cloro-4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (D5)**

A una solución de 2,4-dicloropirimidina (10 g, 67,12 mmol) en 1,2-dimetoxietano (75 ml) y agua (50 ml) se le añadieron carbonato de sodio (21343 mg, 201,38 mmol), y ácido 4-(trifluorometil)-fenilborónico (12111 mg, 63,77 mmol). Después, se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2355,6 mg, 3,36 mmol), y la reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se repartió entre agua (300 ml) y EtOAc (300 ml). Los productos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío para dar 20 g del producto en bruto. Las múltiples recristalizaciones en EtOAc dieron 6 g de un sólido de color naranja pálido que se purificó sobre sílice (100 g, SNAP), eluyendo con EtOAc:isohexano, al 0 % -> 50 %, para dar el producto deseado 2-cloro-4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (D5) (5020 mg, 19,41 mmol, 28,9 % de rendimiento) en forma de cristales incoloros. 300 MHz RMN  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,72 (1H, d), 7,81 (2H, d), 8,24 (2H, d), 8,74 (1H, d).

#### 65 Descripción 6

##### **2-Yodo-4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (D6)**

Se añadió en porciones 2-cloro-4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (que puede prepararse como se describe en la Descripción 5) (1,22 g, 4,72 mmol) a HI (57 % en agua) (4,98 ml, 37,74 mmol) a 0 °C y la mezcla de color oscuro se agitó durante 40 min. Se añadió diclorometano (5 ml) y la mezcla de color pardo claro resultante se agitó a 0 °C durante 18,25 h. Se añadió más cantidad de diclorometano (5 ml) seguido de HI (57 % en agua) (1,87 ml, 14,15 mmol) y la agitación vigorosa continuó a 0 °C durante 18 h más. La mezcla se inactivó mediante la adición de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. sat. (cuidado: desprendimiento de gas). Después de la basificación, se añadió metabisulfito sódico sat. y la agitación continuó durante 5 min. La mezcla se diluyó con más cantidad de DCM, y las fases se separaron. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó para proporcionar la 2-yodo-4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (D6) (1,57 g, 4,48 mmol, 95,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.  
300 MHz RMN δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 7,74 (1H, d), 7,79 (2H, d), 8,20 (2H, d), 8,55 (1H, d).

#### Descripción 7

#### 15 N-[(3S)-1-Metil-2-oxo-3-[3-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (D7)

Se añadió en porciones yoduro de cobre (25,51 mg, 0,1300 mmol), seguido de PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (47,01 mg, 0,0700 mmol) a una solución de 2-yodo-4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (que puede prepararse como se describe en la Descripción 6) (703,46 mg, 2,01 mmol), N-[(3S)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (que puede prepararse como se describe en D4) (338 mg, 1,34 mmol) y Et<sub>2</sub>NH (0,69 ml, 6,7 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>, y la reacción se agitó a 20 °C durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se añadió agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. Este se purificó usando un Biotage SP4, con un cartucho SNAP de 25 g, eluyendo con EtOAc del 0 al 100 % en i-hexano para proporcionar N-[(3S)-1-metil-2-oxo-3-[3-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (D7) (555 mg, 1,17 mmol, 87,3 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.  
300 MHz RMN δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,49 (9H, s), 2,48-2,68 (2H, m), 2,89 (2H, dt), 3,00 (1H, s), 3,17- 3,22 (1H, d a), 3,39-3,49 (1H, m), 3,66-3,74 (1H, m), 3,38 (1H, s a), 5,4 (1H, s a) 7,68 (1H, d), 7,80 (2H, d), 8,23 (2H, d), 8,80 (1H, d). Rotación óptica α<sub>D</sub><sup>22</sup> = - 81,0 (c = 1,09, CHCl<sub>3</sub>).

#### Descripción 8

#### (3S)-3-Amino-1-metil-3-[3-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (D8)

Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 26,9 mmol) a una solución de N-[(3S)-1-metil-2-oxo-3-[3-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 7) (555 mg, 1,17 mmol) en diclorometano (10 ml) a 20 °C y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> sat. y las fases se separaron. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó para proporcionar la (3S)-3-amino-1-metil-3-[3-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (D8) (340 mg, 0,9082 mmol, 77,6 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.  
300 MHz RMN δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,7 (2H, s a), 2,06-2,16 (1H, m), 2,49 (1H, ddd), 2,24-2,39 (2H, abc), 2,94 (3H, s), 3,38-3,54 (2H, m), 7,67 (1H, d), 7,79 (2H, d), 8,22 (2H, d), 8,80 (1H, d).

#### Descripción 9

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

Se añadió trifluorometanosulfonato de plata (23,34 mg, 0,0900 mmol) a una solución de (3S)-2-amino-1-metil-3-[3-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 8) (340 mg, 0,9100 mmol) en MeCN (10 ml) y la reacción se agitó a 20 °C durante 18 h. Se añadió más cantidad de AgOTf (0,1 equiv.) y la agitación continuó durante 3 días. Se añadió más cantidad de AgOTf y la agitación continuó durante 3 días más. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc/NaHCO<sub>3</sub> sat. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó para proporcionar (5S)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]non-1-en-6-ona (D9) (340 mg, 0,9082 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite de color ámbar.  
300 MHz RMN δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 2,20-2,38 (2H, m), 2,60-2,74 (2H, m), 2,91 (3H, s), 3,34-3,45 (1H, m), 3,56-3,69 (3H, m), 7,74 (2H, d), 7,92 (1H, d), 8,16 (2H, d), 9,05 (1H, d).

#### Descripción 10

#### N-[(3R)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (D10)

Se añadió Boc<sub>2</sub>O (777,8 mg, 3,56 mmol) a una solución de (3R)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 3) (452 mg, 2,97 mmol) en DCM (20 ml) a 20 °C y la reacción

se agitó durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó usando un Biotage Isolera, con un cartucho SNAP de 25 g, eluyendo con EtOAc del 0 al 100 %/i-hexano para proporcionar el *N*-[(3*R*)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (D10) (688 mg, 2,73 mmol, 91,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. La RMN era idéntica a su estereoisómero D4.

5

### Descripción 11

#### 2-Cloro-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (D11)

- 10 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 dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,08 g, 1,53 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua (300 ml) y EtOAc (300 ml). Los productos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo.
- 15 El material se purificó usando un Biotage SP4, i-hexano del 0 al 50 %/EtOAc y las fracciones que contenían el punto menor (principal) se recogieron, y el disolvente se evaporó para proporcionar la 2-cloro-4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidina (D11) (4,65 g, 17,06 mmol, 55,6 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. 300 MHz RMN δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 2,65 (3H, s), 7,57 (1H, s), 7,79 (2H, d), 8,21 (2H, d).

20

- 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 después dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,15 g, 3,07 mmol). La mezcla se llevó a 50 °C durante
- 25 aproximadamente 1 h y después se agitó a esta temperatura durante una 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 el grueso 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 para dar un sólido gomoso de color pardo. El sólido se agitó en iso-hexano (150
- 30 ml) a 60 °C hasta que el sólido se disolvió. El calor se apagó y el matraz se dejó enfriar en el bloque de calentamiento de forma natural. Cuando la solución estaba a 30 °C se añadieron cristales de siembra causando la cristalización inmediata. La mezcla se dejó en reposo durante una noche, después el material cristalino se trituró y se filtró. Los sólidos se lavaron con isohexano frío (2 x 50 ml) y se secaron para dar el compuesto del título (**D11**) en forma de un sólido de color castaño ligeramente pegajoso (96,17 g) consistente en RMN con el preparado por el Procedimiento 1.

35

### Descripción 12

#### 2-Yodo-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (D12)

- 40 Procedimiento 1: Se añadió en porciones ácido yodhídrico (57 % en agua, 9,68 ml, 73,41 mmol) a 2-cloro-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (que puede prepararse como se describe en la Descripción 11) (1,38 g, 5,06 mmol) en DCM (30 ml) a 20 °C, y la mezcla de color oscuro se agitó durante 18 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. sat. (cuidado: desprendimiento de gas). Después de la basificación, se añadió metabisulfito sódico ac. sat. y la agitación continuó durante 5 min. La mezcla se diluyó con más cantidad de DCM, y las fases se separaron. La
- 45 capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el disolvente se evaporó para proporcionar 2-yodo-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (D12) (1,58 g, 4,34 mmol, 85,7 % de rendimiento) un sólido de color amarillo, que contenía aproximadamente el 20 % del compuesto H reducido. 300 MHz RMN δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 2,59 (3H, s), 7,58 (1H, s), 7,77 (2H, d), 8,17 (2H, d)

- 50 Procedimiento 2: A una solución de 2-cloro-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (que puede prepararse como se describe en la Descripción 11) (167,5 g, 614,34 mmol) en DCM (1325 ml) se le añadió gota a gota HI (57 % en agua) (405,23 ml, 3071,7 mmol). Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más cantidad de DCM (500 ml), y la reacción se filtró. El sólido se secó y después se transfirió a un vaso de precipitados que contenía agua (1 l) y EtOAc (1,25 l). El producto acuoso se basificó a pH 10 con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y las capas se agitaron
- 55 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 el producto acuoso se extrajo de nuevo con EtOAc (200 ml). A continuación, los productos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el material del título (**D12**) (205,68 g, 564,9 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja pálido. la RMN indicó que este era >95 % puro.

60

### Descripción 13

#### *N*-[(3*R*)-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (D13)

65

Se añadió en porciones yoduro de cobre (22,64 mg, 0,1200 mmol) seguido de PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (41,73 mg, 0,060 mmol)

a una solución de *N*-[(3*R*)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 10) (300 mg, 1,19 mmol), 2-yodo-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (que puede prepararse como se describe en la Descripción 12) (584,44 mg, 1,61 mmol) y Et<sub>2</sub>NH (0,62 ml, 5,95 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>, y la reacción se agitó a 20 °C durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por Biotage SP4, usando un cartucho SNAP de 25 g, eluyendo con EtOAc del 0 al 100 %/i-hexano, proporcionando *N*-[(3*R*)-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (D13) (482 mg, 0,987 mmol, 83,0 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

300 MHz RMN δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,46 (9H, s), 2,5-2,75 (2H, m), 2,62 (3H, s), 2,79-2,85 (1H, d a), 2,98 (3H, s), 3,13-3,19 (1H, d a), 3,40-3,47 (1H, t a), 3,63-3,72 (1H, m), 5,35 (1H, s a), 7,53 (1H, s), 7,78 (2H, d), 8,19 (2H, d).

### Descripción 13a

#### ***N*-[(3*S*)-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (D13a)**

Procedimiento 1: Se añadió en porciones yoduro de cobre (149,46 mg, 0,7800 mmol), seguido de PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (275,41 mg, 0,3900 mmol) a una solución de 2-yodo-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (4 g, 10,99 mmol) (que puede prepararse como se describe en la Descripción 12), *N*-[(3*S*)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (1,98 g, 7,85 mmol) (que puede prepararse como se describe en la Descripción 4) y Et<sub>2</sub>NH (4,06 ml, 39,24 mmol) en THF (50 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>, y la reacción se agitó a 20 °C durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en EtOAc y se lavó con agua/NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. Los productos orgánicos se recogieron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. Este se purificó usando un Biotage SP4, con un cartucho SNAP 100 g, eluyendo con EtOAc del 50 al 100 %/i-hexano para proporcionar *N*-[(3*S*)-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (D13a) (4,09 g, 8,3726 mmol) en forma de una espuma de color amarillo pálido. La RMN fue la misma que para el isómero R producido en la Descripción 13, pero también contenía trazas de acetato de etilo e impurezas.

Procedimiento 2: En un matraz de tres bocas de 5 l con un agitador de paletas suspendido y una entrada de nitrógeno, se suspendió *N*-[(3*S*)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 4) (104,79 g, 415,32 mmol) en terc-butil metil éter (2100 ml). Se añadió 2-yodo-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (que puede prepararse como se describe en la Descripción 12) (166,34 g, 456,85 mmol) seguido de diisopropilamina (174,63 ml, 1246 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min. A la suspensión se le añadió yoduro de cobre (1,58 g, 8,31 mmol) seguido de dicloruro de bis(trifenil-fosfina)paladio (II) (2,92 g, 4,15 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (1000 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 500ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar una espuma de color castaño, 230 g. El material se purificó en tres lotes de aproximadamente 75 g por cromatografía en columna usando una columna 800 g (Biotage 75L) y eluyendo con un gradiente de acetona en iso-hexano. Esto dio el compuesto del título (**D13a**) (179,3 g) con buena pureza por RMN y consistente espectroscópicamente con el producto por el Procedimiento 1 y el isómero R en la Descripción 13.

### Descripción 14

#### **(3*R*)-3-Amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (D14)**

Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 26,92 mmol) a una solución de *N*-[(3*R*)-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 13) (482 mg, 0,99 mmol) en DCM (10 ml) a 20 °C y la reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido para inactivar el TFA presente (cuidado: desprendimiento de gas) y el sólido resultante se eliminó por filtración y se lavó cinco veces con DCM. El disolvente se evaporó para dar (3*R*)-3-amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (D14) (343 mg, 0,883 mmol, 89,5 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

300 MHz RMN δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,95 (2H, s a), 2,07-2,17 (1H, m), 2,44-2,53 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,72-2,88 (2H, abc), 2,94 (3H, s), 3,38-3,53 (2H, m), 7,53 (1H, s), 7,78 (2H, d), 8,20 (2H, d).

### Descripción 14a

#### **(3*S*)-3-Amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (D14a)**

Procedimiento 1: Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml, 67,31 mmol) a una solución de *N*-[(3*S*)-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (3,83 g, 7,84 mmol) (que puede prepararse como se describe en la Descripción 13a) en DCM (50 ml) a 20 °C y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se concentró, y se añadió una porción más de ácido trifluoroacético (2 ml). La agitación continuó durante 3 h y después se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (cuidado: desprendimiento de gas) y la mezcla se diluyó con agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se evaporó para dar (3*S*)-3-amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (D14a) (2,71 g, 6,9775 mmol, 89 % de

rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. La RMN era la misma que la producida por el isómero R en la Descripción 14 pero con algunas impurezas presentes.

**Procedimiento 2:** A una solución de *N*-[(3*S*)-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 13a) (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 le añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (75 ml, 1407 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de 20 °C durante aproximadamente 35 minutos. Después de finalización de la adición, 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 lecho de celite y los sólidos restantes se lavaron con acetato de etilo (400 ml). Las fases de filtrado se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml). Los productos 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 espumoso. Este se disolvió dos veces en acetonitrilo (100 ml) y se evaporó, y la espuma de color amarillo resultante se secó al vacío para dar el material del título (**D14a**) con buena pureza por RMN, consistente espectroscópicamente con la producida por el Procedimiento 1 y con el isómero R de la Descripción 14.

#### Descripción 14b

**3-Amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (D14b)**

A una solución agitada de 3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 3) (2,3 g, 15,11 mmol) en terc-butil metil éter (50 ml) se le añadió 2-yodo-4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidina (que puede prepararse como se describe en la Descripción 12) (6,05 g, 16,62 mmol), después se añadió diisopropilamina (6,35 ml, 45,34 mmol) seguido de yoduro de cobre (57,56 mg, 0,300 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (106,07 mg, 0,1500 mmol). Después, la reacción se agitó 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 terc-butil metil éter (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 después el sulfato de magnesio se lavó con diclorometano (30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar una espuma de color amarillo. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo seguido de un porcentaje creciente de una solución del 10 % de amoníaco 0,880 en metanol, para dar el compuesto del título (**D14b**) en forma de una espuma de color amarillo (4,71 g). Este racemato fue consistente por RMN y espectroscopía de masas con el isómero R preparado en la Descripción 14.

#### Descripción 15

**(5R)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]non-1-en-6-ona (D15)**

Se añadió trifluorometanosulfonato de plata (22,69 mg, 0,09 mmol) a una solución de (3*R*)-3-amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 14) (343 mg, 0,88 mmol) en MeCN (20 ml) a 20 °C, y la reacción se agitó durante 18 h. La reacción se calentó a 40 °C y la agitación continuó durante 3 días. Se añadió más cantidad de AgOTf (10 % en moles) y la agitación continuó a 40 °C durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó usando un Biotage Isolera con un cartucho SNAP de 25 g, eluyendo con (mezcla del 1 % de NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH; MeOH al 9 %; EtOAc al 90 %) del 0 al 100 %/EtOAc proporcionando (5*R*)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]non-1-en-6-ona (D15) (359 mg, 0,924 mmol) en forma de un sólido de color pardo claro con cierto % de impurezas presentes. 300 MHz RMN  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 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 (1H, s), 7,79 (2H, d), 8,26 (2H, d).

#### Descripción 15a

**(5S)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]non-1-en-6-ona (D15a)**

**Procedimiento 1:** Se añadió trifluorometanosulfonato de plata (358,56 mg, 1,4 mmol) a una solución de (3*S*)-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 puede prepararse como se describe en la Descripción 14a) en MeCN (60 ml) a 50 °C y la reacción se agitó durante 3 días. Se añadió más cantidad de AgOTf (10 % en moles), y la agitación continuó durante 24 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en EtOAc. Los productos orgánicos se lavaron con agua, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo claro. Este se purificó usando un Biotage Isolera con un cartucho SNAP 100 g, eluyendo con (mezcla del 1 % de NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH; MeOH al 9 %; EtOAc al 90 %) del 0 al 100 % en

EtOAc, proporcionando la (5S)-7-metil- 2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]non-1-en-6-ona (D15a) (2,51 g, 6,4626 mmol, 92,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. La RMN era la misma que para el isómero R producido en la Descripción 15, pero también contenía trazas de impurezas.

- Procedimiento 2:** Se añadió trifluorometanosulfonato de plata (9,39 g, 36,56 mmol) en un solo lote a una solución de
- 5 (3S)-3-amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 14a) (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 NaHCO<sub>3</sub> saturado (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.
- 10 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 puso en un vaso de precipitados grande. A este se le añadió una solución de cisteína (50 g, 412,68 mmol) en agua (500 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. 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<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó para proporcionar una espuma de color pardo oscuro. A la espuma se le añadió acetona (50 ml) y caso
- 15 inmediatamente se formó un precipitado espeso. Este se agitó vorticialmente durante aproximadamente 5 minutos antes de la adición lenta de Et<sub>2</sub>O (150 ml) durante aprox. 10 minutos. Después de la adición, la suspensión se dejó en reposo durante 30 minutos. El sólido se eliminó por filtración y se lavó con éter (3 x 30 ml) para proporcionar el material del título en forma de un sólido de color pardo claro (D15a) (49,24 g), puro por RMN y consistente con el producto por el Procedimiento 1;
- 20 Rotación óptica  $\alpha_{D}^{20} = -141,5$  (c = 1,12 en CHCl<sub>3</sub>).  
Las aguas madre se evaporaron para proporcionar una espuma de color oscuro. Esta se disolvió en acetona (20 ml) y se dejó en reposo, con un cristal de siembra, durante aproximadamente 15 minutos. Se produjo una cristalización lenta. La mezcla se diluyó cuidadosamente con Et<sub>2</sub>O (40 ml) y se dejó en un frigorífico durante 18 horas. El sobrenadante se decantó y el sólido cristalino se lavó con Et<sub>2</sub>O (3x6 ml) para proporcionar un extracto adicional de
- 25 **(D15a)** en forma de un sólido de color naranja claro (5,31 g) consistente espectroscópicamente con el lote anterior.

### Descripción 16

#### 2-Cloro-4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidina (D16)

- 30 A una solución de 2,4-dicloro-6-metil-pirimidina (2,66 g, 16,31 mmol) y ácido (5-etoxi-2-fluoro-fenil)borónico (2 g, 10,87 mmol) en 1,2-dimetoxietano (25 ml) y agua (15 ml) se le añadió carbonato de sodio (3,46 g, 32,62 mmol). Esto se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Después, se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,38 g, 0,54 mmol), y la reacción se calentó a 80 °C durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre
- 35 agua (300 ml) y EtOAc (300 ml). Los productos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. El material se purificó usando un Biotage SP4 eluyendo con i-hexano del 0 al 30 %/EtOAc y las fracciones que contenían el producto se recogieron, y el disolvente se evaporó para dar un sólido incoloro (2,8 g) principalmente 2-cloro-4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidina (D16)
- 300 MHz RMN  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,44 (3H, t), 2,60 (3H, s), 4,10 (2H, c), 6,98-7,20 (2H, m), 7,66- 7,70 (2H, m)

40

### Descripción 17

#### 4-(5-Etoxi-2-fluoro-fenil)-2-yodo-6-metil-pirimidina (D17)

- 45 Se añadió en porciones ácido yodhídrico (57 % en agua, 8 ml, 106,39 mmol) a 2-cloro-4-(5- etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidina (que puede prepararse como se describe en la Descripción 16) (2,18 g, 8,17 mmol) en DCM (30 ml) a 20 °C y la mezcla de color oscuro se agitó durante 18 h. La mezcla se filtró y se lavó con un poco de DCM. El sólido de color amarillo se suspendió en agua/DCM y se inactivó mediante la adición de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. sat. (cuidado: desprendimiento de gas). Después de la basificación, se añadió metabisulfito sódico ac. sat. y la agitación continuó
- 50 durante 5 min. La mezcla se diluyó con más cantidad de DCM, y las fases se separaron. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó para proporcionar 4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-2-yodo-6-metil-pirimidina (D17) (1,68 g, 4,6908 mmol, 57,4 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.
- 300 MHz RMN  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,45 (3H, t), 2,55 (3H, s), 4,10 (2H, c), 6,96-7,12 (2H, m), 7,64- 7,70 (2H, m).

### 55 Descripción 18

#### N-[(3R)-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]prop-2-inil]-1-metil-2-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (D18)

- 60 Se añadió en porciones yoduro de cobre (26,27 mg, 0,14 mmol), seguido de PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (48,41 mg, 0,07 mmol) a una solución del N-[(3R)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 10) (348 mg, 1,38 mmol), 4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-2-yodo-6-metil-pirimidina (que puede prepararse como se describe en D17) (642,17 mg, 1,79 mmol) y Et<sub>2</sub>NH (0,71 ml, 6,9 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>, y la reacción se agitó a 20 °C durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en
- 65 EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite. Este se purificó en un Biotage SP4 usando un cartucho SNAP de 25 g, eluyendo con EtOAc del 50 al 100 %/i-hexano

proporcionando el N-[(3R)-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]prop-2-inil]-1-metil-2-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (D18) (605 mg, 1,2538 mmol, 90,9 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

- 5 300 MHz RMN  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,44 (3H, t), 1,45 (9H, s), 2,52-2,60 (1H, m), 2,58 (3H, s), 2,68- 2,82 (2H, m), 2,98 (3H, s), 3,14 (1H, d a), 3,42 (1H, t a), 3,67 (1H, c a), 4,07-4,14 (2H, abc), 5,34 (1H, s a), 6,95-7,10 (1H, m), 7,10 (1H, t), 7,61-7,66 (2H, m).

#### Descripción 19

10

#### (3R)-3-Amino-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]prop-2-inil]-1 metil-pirrolidin-2-ona (D19)

Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml, 40,39 mmol) a una solución de N-[(3R)-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]prop-2-inil]-1-metil-2-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 18) (605 mg, 1,25 mmol) en DCM (15 ml) a 20 °C, y la reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido para inactivar el TFA presente (cuidado: desprendimiento de gas), y el sólido resultante se eliminó por filtración y se lavó cinco veces con DCM. El disolvente se evaporó para dar la (3R)-3-amino-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]prop-2-inil]-1-metil-pirrolidin-2-ona (D19) (447 mg, 1,1688 mmol, 93,2 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

15

- 20 300 MHz RMN  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,45 (3H, t), 1,8 (2H, s a), 2,04-2,14 (1H, m), 2,44-2,53 (1H, m), 2,59 (3H, s), 2,71-2,87 (2H, abc), 2,94 (3H, s), 3,4,6-3,53 (2H, m), 4,07-4,18 (2H, m), 6,96- 7,01 (1H, s), 7,09 (1H, c), 7,61-7,67 (2H, d).

#### Descripción 20

#### 25 (5R)-2-[4-(5-Etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]non-1-en-6-ona (D20)

Se añadió trifluorometanosulfonato de plata (60,06 mg, 0,23 mmol) a una solución de (3R)-3- amino-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]prop-2-inil]-1-metil- pirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 19) (447 mg, 1,17 mmol) en MeCN (20 ml) a 20 °C y la reacción se agitó durante 66 h. Se añadió más cantidad de AgOTf al 10 % en moles, la agitación continuó durante 3 días más, y después la mezcla se calentó a 40 °C hasta que no quedó material de partida. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. Este se purificó usando un Biotage Isolera con un cartucho SNAP de 25 g, eluyendo con una mezcla del 0 al 50 % (MeOH al 9 %; EtOAc al 89 % y 880 NH<sub>3</sub> al 2 %) en EtOAc proporcionando la (5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]non-1-en-6-ona (D20) (335 mg, 0,876 mmol, 74,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro.

30

35

300 MHz RMN  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,46 (3H, t), 1,86-1,97 (1H, m), 2,13-2,24 (1H, m), 2,58-2,72 (2H, m), 2,69 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,28-3,42 (2H, m), 3,54-3,66 (1H, m), 3,72-3,79 (1H, m), 4,10 (2H, c), 6,96-7,20 (1H, m), 7,11 (1H, t), 7,74-7,78 (2H, m).

40

#### Descripción 21

#### 3-(Benzhidrilidenoamino)piperidin-2-ona (D21)

- 45 Se añadió benzofenona imina (3 ml, 17,87 mmol) a una solución de 3-aminopiperidin-2-ona [CAS 1892-22-4] (2 g, 17,52 mmol) y tamices moleculares en DCE (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se aplicó a una columna SNAP de 100 g, eluyendo con EtOAc del 50 al 100 %/i-hexano para proporcionar 3-(benzhidrilidenoamino)-piperidin-2-ona (D21) (3,84 g, 13,796 mmol, 78,7 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro.

50

300 MHz RMN  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,65-1,80 (1H, m), 1,82-1,92 (1H, m), 2,01-2,13 (2H, m), 3,28- 3,36 (1H, m), 3,42-3,51 (1H, m), 4,06 (1H, dd), 5,89 (1H, s a), 7,30-7,50 (8H, m), 7,63-7,77 (2H, m).

#### Descripción 22

#### 55 3-(Benzhidrilidenoamino)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidin-2-ona (D22)

Se añadió gota a gota KO<sup>t</sup>Bu 1,7 M en THF (8 ml, 13,59 mmol) durante aprox. 30 min (usando una bomba de jeringa) a una solución de la 3-(benzhidrilidenoamino)piperidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 21) (3,44 g, 12,36 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 min más. A la solución de color naranja/rojo ahora se le añadió SEM-Cl (2,62 ml, 14,83 mmol) durante 2 minutos y la agitación continuó durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se añadió EtOAc. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó para dar un aceite. Este se purificó usando un Biotage SP4 con un cartucho SNAP 100 g, eluyendo con EtOAc del 0 al 100 %/i-hexano para proporcionar la 3-(benzhidrilidenoamino)-1-(2-trimetilsililetoxi-metil)piperidin-2-ona (D22) (2,34 g, 5,7267 mmol, 46,3 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

60

65

300 MHz RMN  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 0,02 (9H, s a), 0,87-1,02 (2H, m), 1,70-1,94 (2H, m), 2,00- 2,21 (2H, m), 3,39-3,63 (4H, m),

4,09 (1H, dd), 4,75, 5,00 (2H, 2 x d), 7,30-7,50 (8H, m), 7,71-7,69 (2H, m).

### Descripción 23

#### 5 3-(Benzhidrilidenoamino)-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidin-2-ona (D23)

Se añadió gota a gota KO<sup>t</sup>Bu 1,7 M en THF (4,32 ml, 7,34 mmol) a una solución de 3-(benzhidrilidenoamino)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 22) (2,5 g, 6,12 mmol) y bromuro de propargilo al 80 % en peso en tolueno (0,95 ml, 8,57 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción se agitó durante 40 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y después se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, la capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite. El material se purificó por SP4, SNAP 100 g, EtOAc del 0 al 50 %/i-hexano para proporcionar el producto: 3-(benzhidrilidenoamino)-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidin-2-ona (D23) (897 mg, 2,0082 mmol, 32,8 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

15 300 MHz RMN δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) -0,02 (9H, s), 0,77-0,97 (2H, m), 1,84-2,11 (4H, m), 2,46-2,55 (1H, m), 2,69-2,77 (1H, m), 2,91 (2H, dt), 3,28-3,57 (4H, m), 4,90 (1H, d), 7,20-7,41 (8H, m), 7,55-7,59 (2H, m).

Además, se recuperaron 940 mg, 38 % del material de partida.

### 20 Descripción 24

#### (3S)-3-Amino-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidin-2-ona (D24S) y (3R)-3-Amino-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-piperidin-2-ona (D24R)

25 Se añadió ácido cítrico monohidrato (1,58 g, 7,5 mmol) a una solución de 3-(benzhidrilidenoamino)-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 23) (1,34 g, 3 mmol) en THF (30 ml) a 20 °C y la reacción se agitó durante 5 días. La solución se evaporó y se cargó sobre un cartucho SCX (10 g), después se diluyó con MeOH, seguido de NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se evaporaron para proporcionar 3-amino-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidin-2-ona (658 mg, 2,3296 mmol, 77,7 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

30 300 MHz RMN δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 0,01 (9H, s), 0,94 (2H, t), 1,75-2,09 (6H, m), 2,27-2,25 (1H, m), 2,62 (2H, dc), 3,42, 3,55 (4H, 2 x t), 4,74, 4,97 (2H, 2 x d).

Este material se separó por HPLC quiral: AD-H (semi-prep.) usando EtOH al 15 %/Heptano durante 15 min;

35 Isómero rápido (tiempo de retención aprox. 7,5 min) asignado: (3R)-3-amino-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-piperidin-2-ona (254 mg) (D24R).  
Isómero lento (tiempo de retención aprox. 9 min) asignado: (3S)-3-amino-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-piperidin-2-ona (239 mg) (D24S).

40

### Descripción 25

#### N-[(3S)-2-oxo-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-3-piperidil]carbamato de terc-butilo (D25)

45 Se añadió Boc<sub>2</sub>O (221,61 mg, 1,02 mmol) a una solución de (3S)-3-amino-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 24) (239 mg, 0,85 mmol) en DCM (10 ml) a 20 °C y la reacción se agitó durante 18 h. Se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> sat., se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el disolvente se evaporó para proporcionar el N-[(3S)-2-oxo-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-3-piperidil]carbamato de terc-butilo (D25) (330 mg, 0,8626 mmol) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

50 300 MHz RMN δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 0,02 (9H, s), 0,91-0,98 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,83-1,85 (2H, m), 2,13 (1H, t), 2,28-3,37 (1H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,78 (2H, dc), 3,34-3,68 (4H, m), 4,33, 4,42 (2H, 2xd), 5,27 (1H, s a).

### Descripción 26

#### 55 N-[(3S)-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-3-piperidil]carbamato de terc-butilo (D26)

Se añadió en porciones yoduro de cobre (17,27 mg, 0,09 mmol) seguido de PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (31,83 mg, 0,05 mmol) a una solución de 4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-2-yodo-6-metil-pirimidina (que puede prepararse como se describe en la Descripción 17) (389,81 mg, 1,09 mmol), N-[(3S)-2-oxo-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-3-piperidil]carbamato de terc-butilo (que puede prepararse como se describe en D25) (347 mg, 0,9100 mmol) y Et<sub>2</sub>NH (0,47 ml, 4,54 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>, y la reacción se agitó a 20 °C durante 90 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó usando un Biotage SP4 con un cartucho SNAP de 25 g, eluyendo con EtOAc del 0 al 50 %/i-hexano proporcionando el N-[(3S)-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-3-piperidil]carbamato de terc-butilo (D26) (397 mg, 0,6478 mmol, 71,4 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo oscuro.

60

65

300 MHz RMN  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 0,02 (9H, m), 0,89-0,97 (2H, m), 1,39-1,48 (12H, m), 1,89-1,99 (2H, m), 2,43-2,63 (5H, m), 2,98 (1H, d), 3,39-3,70 (5H, m), 4,11 (2H, c), 4,83-4,97 (2H, m), 5,39 (1H, s a), 6,96-7,14 (2H, m), 7,63-7,68 (2H, m).

#### Descripción 27

5

#### **(3S)-3-Amino-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]prop-2-inil]-1-(hidroximetil)piperidin-2-ona (D27)**

Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 26,92 mmol) a una solución de N-[(3S)-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-3-piperidil]carbamato de terc-butilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 26) (345 mg, 0,56 mmol) en DCM (10 ml) a 20 °C, y la reacción se agitó durante 18 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido, y se agitó durante 5 min. Esta mezcla se diluyó con DCM y agua, y las fases se separaron. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el disolvente se evaporó para proporcionar un sólido de color ámbar (253 mg).

15

El material se disolvió en MeOH y se añadió NH<sub>3</sub> 0,880. Esta mezcla se agitó durante 3 días. El disolvente se evaporó y el residuo se aplicó a un cartucho SCX (5 g), eluyendo con MeOH seguido de NH<sub>3</sub> ac. al 2 % en MeOH (producto eluido). El disolvente se evaporó para proporcionar un vidrio de color ámbar (173 mg). Un análisis por LCMS indicó que hubo dos componentes principales, el componente de elución más lenta que era (3S)-3-amino-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]prop-2-inil]-1-(hidroximetil)piperidin-2-ona (D27), y más rápido (3S)-3-amino-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]prop-2-inil]-1-(hidroximetil)piperidin-2-ona. Este material en bruto se usó en la siguiente etapa.

20

Componente rápido m/z: 414 (70 %, M+H<sup>+</sup>), 404, 383, 367 (100 %)

25

Componente lento (D27) m/z: 383 (100 %, M+H<sup>+</sup>)

#### Descripción 28

30

#### **(6S)-2-[4-(5-Etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4,5]dec-1-en-7-ona (D28)**

Se añadió trifluorometanosulfonato de plata (10,78 mg, 0,040 mmol) a una mezcla de (3S)-3-amino-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]prop-2-inil]-1-(hidroximetil)-piperidin-2-ona (173 mg, 0,4200 mmol) y (3S)-3-amino-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]prop-2-inil]piperidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 27) (173 mg) en MeCN (10 ml) y la reacción se agitó a 40 °C durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua/CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se recogió, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite de color púrpura. Este se purificó usando un Biotage Isolera equipado con un cartucho SNAP de 25 g, eluyendo con (EtOAc al 89 %/MeOH al 9 % 0,880 NH<sub>3</sub> al 12 %) del 0 al 50 %/EtOAc para proporcionar (6S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4,5]dec-1-en-7-ona (D28) en forma de un aceite de color pardo claro.

35

40

300 MHz RMN  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,46 (3H, t), 1,81-2,09 (4H, m), 2,26-2,45 (2H, m), 2,69 (3H, s), 3,29-3,69 (4H, m), 4,10 (2H, c), 5,72 (1H, s a), 6,95-7,01 (1H, m), 7,12 (1H, t), 7,72-7,79 (2H, m).

#### Descripción 29

45

#### **4-Metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-carboxilato de metilo (D29)**

Se añadió ácido clorhídrico ac. concentrado (42 ml, 491,4 mmol) a una suspensión agitada de 4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-carbonitrilo [CAS: 951232-17-0] (8,3 g, 31,53 mmol) en metanol (248 ml). La solución agitada se calentó a una temperatura de bloque de 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (500 ml) y se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido con agitación. Se añadió agua (500 ml), y la mezcla se transfirió a un embudo de separación y se agitó (la fase acuosa tenía un pH 10). La fase ac. se extrajo de nuevo con DCM (200 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron para dar un aceite que solidificó, para dar 7,6 g después del secado. Este se disolvió en DCM (30 ml), y la solución se aplicó a un cartucho de sílice de 340 g que después se eluyó en un sistema Biotage SP4 con un gradiente de EtOAc/iso-hexano del 0-75 % para dar 4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-carboxilato de metilo (D29) (6,1 g, aproximadamente puro al 94 %, contaminado con material descarboxilado);

50

55

300 MHz RMN  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,76 (3H, s), 4,10 (3H, s), 7,76 (1H, s), 7,80 (2H, d), 8,28 (2H, d).

#### Descripción 30

60

#### **4-Metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-carbaldehído (D30)**

A una solución de 4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-carboxilato de metilo (que puede prepararse por el procedimiento descrito en la Descripción 29) (6,1 g, 20,59 mmol) en THF seco (120 ml) enfriado a -75 °C se le añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno) (41,18 ml, 41,18 mmol) durante 10 minutos. La solución se agitó a la misma temperatura durante 1,75 h y después se añadió EtOH (0,96 ml). Después de 1 minuto, la mezcla de

65

reacción se vertió en una solución saturada de sales de Rochelle, (250 ml) y agua (250 ml). Se añadió EtOAc (250 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 0,5 h y después se filtró con succión a través de celite. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y las capas se separaron. La fracción acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (200 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron ( $MgSO_4$ ) y se evaporaron para dar un sólido pegajoso de color amarillo pálido. Este se agitó con isohexano (30 ml) durante 5 minutos y después se sonicó durante 5 minutos. Se filtró, se lavó con isohexano (10 ml) y se secó a TA al vacío durante 2 horas para dar 4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-carbaldehído (D30) (4,66 g); el análisis por LCMS analítica mostró 2 picos a 2,03 y 2,65 minutos, ambos con  $m/z = 267 (M+H^+)$ ; que corresponden al aldehído de elución hidrato; 300 MHz RMN  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 2,78 (3H, s), 7,79 (1H, s), 7,82 (2H, d), 8,32 (2H, d), 10,20 (1H, s).

10

**Descripción 31****2-[4-Metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]non-1-en-6-ona (D31)**

15 Se secaron al vacío tamices moleculares 3 A (10 g, 5,63 mmol), después se trataron con una solución de 4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-carbaldehído (que puede prepararse como se describe en la Descripción 30) (1,5 g, 5,63 mmol) en DCM seco (45 ml), se añadió en una atmósfera de nitrógeno, seguido de 3-aminopirrolidin-2-ona (564,12 mg, 5,63 mmol). La mezcla se agitó suavemente en una atmósfera de  $N_2$  a temp. ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite con succión, y se lavó con DCM (5 x 20 ml). El filtrado se evaporó para dar un aceite casi incoloro que se disolvió en THF seco (60 ml) puesto en una atmósfera de nitrógeno y se trató con fenil vinil sulfona (947,7 mg, 5,6 mmol) y después acetato de plata (940,4 mg, 5,6 mmol). La mezcla se envolvió en papel de aluminio, se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos, después se añadió gota a gota DBU (0,84 ml, 5,63 mmol) durante 3 minutos más, y la mezcla se dejó en agitación durante 22 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con THF (5 x 20 ml). El filtrado se evaporó para dar un residuo de color oscuro, se secó, después se disolvió en DCM (20 ml) y se aplicó a un cartucho de sílice de 100 g que se eluyó inicialmente en un sistema Biotage SP4 con un gradiente de metanol en acetato de etilo, y después finalmente con  $NH_3$  1 M-MeOH: EtOAc, 1:9, para dar 2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]non-1-en-6-ona (D31) (774 mg); 300 MHz RMN  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 1,98 (1H, m), 2,30 (1H, m), 2,60-2,84 (2H, m), 2,73 (3H, s), 3,33- 3,48 (2H, m), 3,59 (1H, m), 3,75 (1H, c), 6,0 (1H, s a), 7,64 (1H, s), 7,79 (2H, d), 8,27 (2H, d).

30

**Descripción 32****Ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-2-metil-propanoico (D32)**

35 A una solución de ácido 2-amino-2-metil-propanoico (10 g, 96,97 mmol) en agua (75 ml) se le añadió trietilamina (13,48 ml, 96,97 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de (2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato de bencilo (24,17 g, 96,97 mmol) en MeCN (30 ml). El pH se monitorizó durante la adición y después se ajustó con trietilamina (1,5 ml) de pH 7 a 8. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró mediante la eliminación de MeCN. Al producto acuoso se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 ml), que dio una suspensión. Esta se filtró y el sólido se mantuvo a un lado. El filtrado se extrajo con éter (tres veces). La fase acuosa se acidificó a pH 3 con aproximadamente 1 M de bisulfato de potasio acuoso, y después se extrajo en EtOAc (tres veces). Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para producir ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-2-metil-propanoico (D32) en forma de un sólido de color blanco ceroso (18,001 g); 300 MHz  $^1H$  RMN  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 1,60 (6H, s), 5,1 (2H, s), 5,4 (1H, s a), 7,35-7,42 (5H, m), 8,9 (1H, s a).

**Descripción 33****2-(Benciloxicarbonilamino)-2-metil-propanoato de etilo (D33)**

50

A una solución de ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-2-metil-propanoico (que puede prepararse como se describe en la Descripción 32) (5000 mg, 21,08 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadieron etanol (5 ml) y ácido p-toluenosulfónico (400,89 mg, 2,11 mmol). La solución se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó, y los residuos se disolvieron en EtOAc y se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo de nuevo en EtOAc. Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título (D33) en forma de un aceite de color amarillo claro (4,667 g); 300 MHz  $^1H$  RMN  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 1,27 (3H, c), 1,60 (6H, s), 4,19 (2H, t), 5,11 (2H, s), 5,4 (1H, s a), 7,38 (5H, s).

**Descripción 34**

60

**N-(1,1-Dimetil-2-oxo-etil)carbamato de bencilo (D34)**

A una solución de 2-(benciloxicarbonilamino)-2-metil-propanoato de etilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 33) (4667 mg, 17,59 mmol) en tolueno (100 ml) enfriado a -78 °C se le añadió hidruro de diisobutil-aluminio (1 M en tolueno) (61,57 ml, 61,57 mmol) en forma de una corriente fina durante aproximadamente 2 minutos. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos, después se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 1,5 horas. La

mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de sal de Rochelle. La mezcla inactivada se agitó durante 1 hora, y después se extrajo en éter (3 veces). Los extractos etéreos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite transparente. El aceite se disolvió en DCM (60 ml) y se añadieron tamices moleculares 4 A (4 g) y dicromato de piridinio (16544,34 mg, 43,98 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró sobre tierra de diatomeas, y el filtrado se evaporó para dar un aceite de color pardo oscuro. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20 % en isohexano) produjo *N*-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)carbamato de bencilo (D34) (1840 mg, 8,3164 mmol, 47,3 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente;

300 MHz <sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,40 (6H, s), 5,11 (2H, s), 5,3 (1H, s a), 7,35-7,45 (5H, m), 9,43 (1H, s).

10

**Descripción 35****4-(Benciloxicarbonilamino)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metil-pent-2-enoato de metilo (D35)**

15 A una solución de *N*-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)carbamato de bencilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 34) (1740 mg, 7,86 mmol) en DCM (70 ml) se le añadió 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-dimetoxifosforil-acetato de metilo (4675,23 mg, 15,73 mmol) y DBU (2,35 ml, 15,73 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo en DCM. Los extractos combinados se pasaron sobre una frita hidrófoba para producir un aceite de color amarillo pálido (4,843 g).

20 La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en iso-hexano) produjo 4-(benciloxicarbonilamino)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metil-pent-2-enoato de metilo (D35) (2499 mg, 6,3677 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente;

300 MHz <sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,44 (9H, s), 1,56 (6H, s), 3,78 (3H, s), 5,07 (3H, s), 6,70 (1H, s a), 6,60 (1H, s a), 7,37 (5H, s a).

25

**Descripción 36*****N*-(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (D36)**

30 Una solución de 4-(benciloxicarbonilamino)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metil-pent-2-enoato de metilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 35) (2499 mg, 6,37 mmol) en metanol (125 ml) se pasó sobre un cartucho de Pd al 10 %/C en un H-Cube bajo un flujo de hidrógeno completo a 25 °C. La solución de metanol se evaporó para dar *N*-(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (D36) (1307 mg, 5,7252 mmol, 89,9 % de rendimiento);

35 300 MHz <sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,29, 1,33, (6H, 2s), 1,45 (9H, s), 1,67-1,82 (2H, m), 2,60 (1H, t a), 4,35 (1H, s a), 6,1 (1H, s a).

**Descripción 37****40 Clorhidrato de 3-amino-5,5-dimetil-pirrolidin-2-ona (D37)**

A una solución de *N*-(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 36) (1307 mg, 5,73 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (2,86 ml, 11,45 mmol). La solución (que inmediatamente comenzó a desprender gas) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción precipitó fuertemente. Se diluyó con éter (aproximadamente 50 ml), y el sólido se filtró al vacío, se lavó con éter, y se secó en el horno de vacío para proporcionar clorhidrato de 3-amino-5,5-dimetil-pirrolidin-2-ona (D37) (917 mg, 5,5701 mmol, 97,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco;

45 300 MHz <sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (DMSO) 1,20, 1,25 (6H, 2s), 1,82 (1H, t), 2,28 (1H, dd), 4,07 (1H, s a), 8,5 (4H, s a).

**50 Descripción 38****(5S)-8,8-Dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]non-1-en-6-ona (D38S) y (5R)-8,8-Dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]non-1-en-6-ona (D38R)**

55 A una solución de 4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-carbaldehído (que puede prepararse como se describe en la Descripción 30) (100 mg, 0,3800 mmol) en tolueno (4 ml) se le añadieron fenil vinil sulfona (63,18 mg, 0,3800 mmol), trietilamina (0,1 ml, 0,7500 mmol) y clorhidrato de 3-amino-5,5-dimetil-pirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 37) (61,84 mg, 0,3800 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 25 minutos y después se dejó enfriar. La mezcla de reacción se evaporó, y los residuos se disolvieron en DCM (20 ml), se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron para dar un aceite de color naranja. A una solución de este material en THF (4 ml) se le añadió DBU (0,06 ml, 0,3800 mmol) a temp. ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub> seguido de acetato de plata (62,69 mg, 0,3800 mmol). La solución se agitó a temp. ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante aprox. 60 horas, después se filtró con succión a través de celite y se lavó con THF (3x3 ml). El filtrado se evaporó para dar un aceite, que se purificó por cromatografía en un cartucho de sílice de 10 g eluido en un sistema

60 Biotage SP4 con un gradiente de amoniaco metanólico en acetato de etilo para dar una mezcla racémica de los materiales del título en forma de una espuma con un ligero color;

65

300 MHz  $^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,40 (3H, s), 1,50 (3H, s), 2,03 (1H, m), 2,18 (1H, d), 2,78 (1H, m), 2,72 (3H, s), 2,87 (1H, d), 3,38 (1H, ddd), 3,57 (1H, m), 5,70 (1H, s a), 7,63 (1H, s), 7,79 (2H, d), 8,27 (2H, d).

Esta se separó en una columna preparativa IA ChiralPak eluyendo con etanol en heptanos para dar un isómero de ejecución más rápida (5R)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-1-en-6-ona (D38R) (65 mg); m/z 403 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Rotación óptica  $\alpha_{\text{D}}^{20} = +60,0$  ( $c = 0,9$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

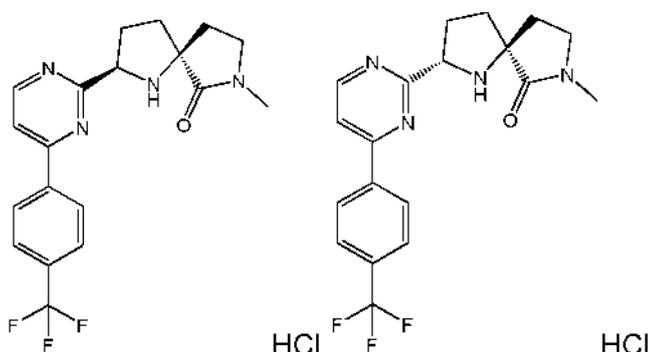
También un componente de elución más lenta (5S)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-1-en-6-ona (D38S) (65 mg); m/z 403 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Rotación óptica  $\alpha_{\text{D}}^{20} = -69,0$  grad. ( $c = 0,9$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

10

## PREPARACIÓN DE EJEMPLOS

### Ejemplos 1, 2

- 15 Clorhidrato de (2R,5S)-7-Metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E1) y clorhidrato de (2S,5S)-7-Metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E2)



- 20 Se añadió HCl ac. concentrado (71,99  $\mu\text{l}$ , 0,84 mmol) a una solución de (5S)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-1-en-6-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 9) (314 mg, 0,84 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. Se añadió en una sola porción triacetoxiborohidruro sódico (533,3 mg, 2,52 mmol) y la mezcla resultante se agitó permitiendo el calentamiento a temperatura ambiente. Después de 90 minutos, la reacción se interrumpió mediante la adición de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. sat., y la mezcla resultante se filtró. Las
- 25 fases se separaron, la capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. Este se purificó usando un Biotage SP4 con un cartucho SNAP de 25 g, eluyendo con MeOH del 0 al 20 % en EtOAc. Esto dio dos productos; el primero en eluir: Se obtuvo (2R,5S)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (68 mg, 0,1807 mmol, 21,5 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. TLC (MeOH al 10 %/EtOAc): Fr = 0,25;
- 30 300 MHz RMN  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,6 (1H, s a), 1,89-1,99 (1H, s), 2,10-2,32 (4H, m), 2,59-2,69 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,28-3,42 (2H, m), 4,39-4,45 (1H, m), 7,61, (1H, d), 7,79 (2H, d), 8,24 (2H, d), 8,82 (1H, d).

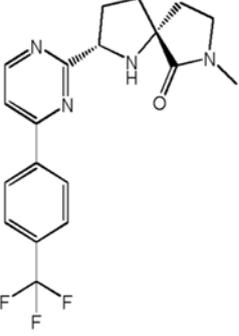
- Se añadió HCl 1 M en  $\text{Et}_2\text{O}$  (0,18 ml, 0,1800 mmol) a una solución de este material en DCM (1 ml) y la solución se dejó en reposo durante un minuto. Después, el disolvente se eliminó por soplado con una corriente de nitrógeno para proporcionar el clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E1) (72 mg, 0,19 mmol), un sólido de color naranja, m/z: 377 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

- El material más lento en eluir se obtuvo impuro pero se purificó de nuevo usando HPLC quiral (AD-H), eluyendo con EtOH al 20 %/heptanos para proporcionar (2S,5S)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (21 mg, 0,0558 mmol, 6,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino; 300 MHz RMN  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,82-1,91 (1H, m), 2,05-2,30 (4H, m), 2,47-2,57 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,30-3,46 (2H, m), 3,80 (1H, s a), 4,58 (1H, t), 7,62 (1H, d), 7,79 (2H, d), 8,30 (2H, d), 8,83 (1H, d).

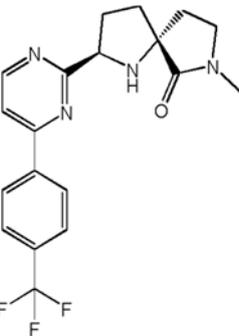
- Se añadió HCl 1 M en  $\text{Et}_2\text{O}$  (0,05 ml, 0,05 mmol) a una solución de una porción de este material (17 mg, 0,05 mmol) en DCM (1 ml) y la solución se mantuvo en reposo durante un minuto. Después, el disolvente se eliminó por soplado con una corriente de nitrógeno para proporcionar el clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E2) (19 mg, 0,0505 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino; m/z: 377 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### 50 Ejemplos 3, 4

Ejemplo Número	Estructura	Nombre	Análisis	Procedimiento

E3	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 377 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 pero usando D10 en lugar de D4 en la Descripción 7
----	--	--	------------------------------	---

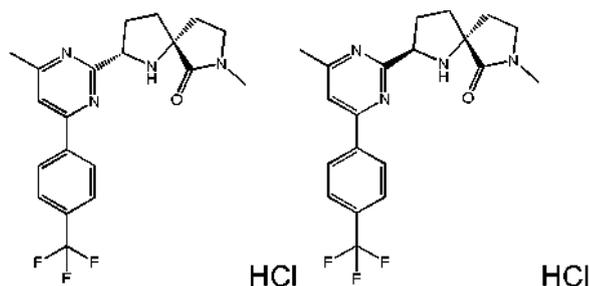
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Nombre	Análisis	Procedimiento
E4	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 377 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 2 pero usando D10 en lugar de D4 en la Descripción 7

## 5 Ejemplos 5, 6

Clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E5) y clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E6)

10



Se añadió HCl ac. concentrado (79,33 µl, 0,92 mmol) a una solución de (5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]non-1-en-6-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 15) (359 mg, 0,9200 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. Finalmente, se añadió en una sola porción triacetoxiborohidruro sódico (587,71 mg, 2,77 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 90 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. sat., y la mezcla resultante se agitó durante 5 min. Las fases se separaron, la capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. Este material se purificó usando un Biotage SP4 con un cartucho SNAP de 50 g eluyendo con [MeOH/EtOAc/880 NH<sub>3</sub>; 20:80:2] del 0 al 70 % en EtOAc. Con una separación parcial, el isómero anti de elución más rápida (2S,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona se aisló en forma de un aceite de color amarillo (77 mg); 300 MHz RMN δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 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 s a), 3,27-3,43 (2H, m), 4,85 (1H, t), 7,46 (1H, s), 7,77 (2H, d), 8,21 (2H, d).

Una muestra adicional de este material (181 mg, 0,46 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) a 20 °C. A este se le añadió HCl 1 M en éter (0,46 ml, 0,46 mmol) y la reacción se dejó en reposo durante 5 min. El disolvente se evaporó para proporcionar el clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E5) (176 mg) en forma de un sólido de color pardo claro; m/z: 391 (M+H<sup>+</sup>).

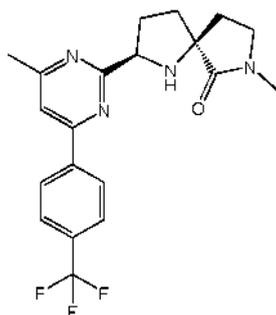
Las fracciones mixtas de la separación de base libre se recogieron y se evaporaron para proporcionar un aceite de color amarillo (181 mg) y este material se separó por HPLC quiral (AD-H, semi-prep., elución con 50/50 de heptano:EtOH) para proporcionar el isómero anti puro (tiempo de retención aprox. 8 min) en forma de un sólido incoloro, y el isómero cis (2R,5R)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona en forma de un aceite de color amarillo pálido (19 mg);

300 MHz RMN  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,6 (1H, s a), 1,81-1,93 (1H, m), 2,05-2,30 (4H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,61 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,29-3,48 (2H, m), 4,52 (1H, t), 7,48 (1H, s), 7,78 (2H, d), 8,28 (2H, d).

15 Este se disolvió en DCM (1 ml) a 20 °C, y se le añadió HCl 1 M en éter (0,05 ml, 0,05 mmol) y la reacción se dejó en reposo durante 5 min. El disolvente se evaporó para proporcionar el clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E6) (19 mg, 0,0487 mmol) en forma de un sólido de color pardo claro; m/z: 391 (M+H<sup>+</sup>).

## 20 Ejemplo 7

**Clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E7)**



HCl

25

Se añadió HCl ac. concentrado (554,67  $\mu$ l, 6,46 mmol) a una solución de la (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 puede prepararse como se describe en la Descripción 15a) en DCM (60 ml) a 0 °C. Finalmente, se añadió en una sola porción triacetoxiborohidruro sódico (4,11 g, 19,39 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 90 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. sat. y la agitación continuó durante 5 min. Las fases se separaron, la capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite de color ámbar (2,15 g). Este se disolvió en DCE (60 ml) y se añadió Boc<sub>2</sub>O (2,4 g, 11,01 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. El disolvente se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo en bruto. Este se purificó usando un Biotage SP4 con un cartucho SNAP de 100 g, eluyendo con EtOAc (8 VC) para eluir el isómero Syn **A** más rápido, seguido de MeOH del 0 al 10 %/EtOAc para eluir el isómero anti **B** más lento. El isómero syn **A**: (2S,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-6-oxo-1,7-diazaespiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (0,6580 g, 1,3414 mmol, 24,4 % de rendimiento) se obtuvo en forma de una espuma; m/z 491 (M+H<sup>+</sup>).

40 El isómero anti **B**: (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-6-oxo-1,7-diazaespiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (1,9 g, 3,8734 mmol, 70,3 % de rendimiento), se obtuvo en forma de una espuma; m/z 491 (M+H<sup>+</sup>).

Se añadió HCl 4 M en dioxano (9,68 ml, 38,73 mmol) a una solución del isómero anti **B**, (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-6-oxo-1,7-diazaespiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (1,9 g, 3,87 mmol) en DCM (20 ml) a 20 °C, y la reacción se agitó durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en EtOAc. Este se trató con NaHCO<sub>3</sub> sat., y las fases se separaron. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo 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<sub>3</sub> 2 M en MeOH para proporcionar la (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) en forma de un aceite de color pardo claro;

300 MHz RMN  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 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 s a), 3,27-3,43 (2H, m), 4,85 (1H, t), 7,46 (1H, s), 7,77 (2H, d), 8,21 (2H, d).

Se añadió HCl 1 M en Et<sub>2</sub>O (3,07 ml, 3,07 mmol) a una solución de la (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 min. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O y se secó al vacío a 40 °C para proporcionar el clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E7) (1,07 g, 2,7408 mmol, 89,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino con el 5 % en moles de éter presente;  
 300 MHz RMN δ<sub>H</sub> (MeOD) 2,26-2,57 (4H, m), 2,61-1,71 (1H, m), 2,69 (3H, s), 2,87-2,98 (1H, s), 2,98 (3H, s), 3,53-3,59 (2H, m), 5,84 (1H, t), 7,88 (2H, d), 8,02 (1H, s), 8,95 (2H, d); m/z 391 (M+H<sup>+</sup>); Rotación óptica α<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 12,1 (c = 0,995, MeOH).

### Ejemplo 7a

**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 (E7a)**

Se añadió (5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 15a) (78,34 g, 201,7 mmol) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 5 l que contenía un agitador suspendido, un embudo de adición por goteo equalizador de presión de 500 ml con una entrada de nitrógeno y un termómetro. En este se añadió DCM (1000 ml) y la mezcla agitada se enfrió a aprox. -70 °C. El embudo de adición por goteo se cargó con una solución con pre-sonicación 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 la adición, la reacción se agitó por debajo de -70 °C durante 90 minutos. El embudo de adición por goteo se cargó con HCl 6 M (400 ml), y se añadió gota a gota durante aprox. 15 minutos. La temperatura de reacción se calentó a -50 °C durante la adición. Después de la finalización de 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 30 minutos más. En un matraz de 10 l separado se añadieron carbonato de sodio (200 g) y agua (1 l). En este matraz se añadió un agitador suspendido. La mezcla de reacción se añadió cuidadosamente (nota: desprendimiento de gas) a la solución de carbonato de sodio, y la agitación se mantuvo hasta que se detuvo el desprendimiento de gas. 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 productos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se evaporó para proporcionar 7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona en forma de un aceite de color ámbar (77,8 g), una relación 96:4 de los isómeros (2R,5S) y (2S,5S).

Una muestra preparada de forma similar se recrystalizó en éter dietílico e isohexano para dar la forma de base libre del material del título en forma de un sólido incoloro, con un punto de fusión de 66-67 °C. La 7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona preparada de forma similar con un exceso diastereomérico de aproximadamente el 92 % (49 g, 125,51 mmol) en MeCN (700 ml) se filtró por succión a través de un lecho fino de Hyflo para dar una solución de color amarillo transparente. A esta solución agitada rápidamente a 50 °C se le añadió ácido sulfúrico 7,5 M (17,6 ml, 132 mmol) durante 5 segundos para dar una solución que cristalizó rápidamente. La mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 h, después se filtró, se lavó con acetonitrilo/Et<sub>2</sub>O (1:1) (200 ml) después con Et<sub>2</sub>O (150 ml) y se secó a 50 °C para dar el material del título (**E7a**) en una relación 82:1 de los isómeros (2R,5S) y (2S,5S) (50,6 g) evaluada por RMN.  
 300 MHz RMN δ<sub>H</sub> (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 (1H, t), 7,78 (2H, d), 8,02 (1H, s), 8,46 (2H, d); m/z 391 (M+H<sup>+</sup>).

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

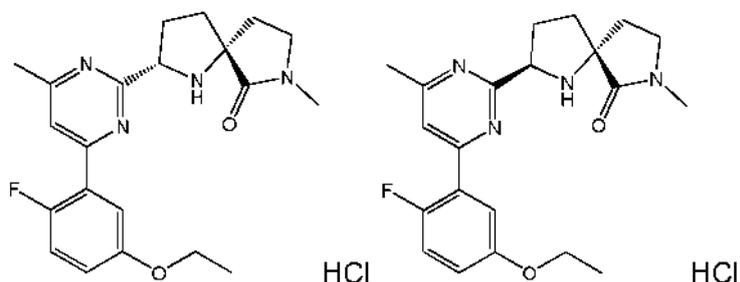
### Ejemplo 7b

**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 hidrato (E7b)**

Se recrystalizó 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 (que puede formarse como se describe en el Ejemplo 7a) (10 mg) por enfriamiento lento en un matraz de dewar de acetona caliente (2 ml), con suficiente agua añadida como para causar la solubilización, para formar el compuesto del título (**E7b**), el monohidrato cristalino. Se demostró que este tenía la configuración (2R,5S) por cristalografía de rayos X monocristalina.

### Ejemplos 8, 9

**Clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E8) y clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-(5-Etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E9)**



Se añadió HCl ac. concentrado (75,18  $\mu$ l, 0,88 mmol) a una solución de la (5R)-2-[4-(5- etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]non-1-en-6-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 20) (335 mg, 0,88 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C. Finalmente, se añadió en una sola porción triacetoxiborohidruro sódico (556,96 mg, 2,63 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 90 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. y la mezcla resultante se agitó durante 5 min. Las fases se separaron, la capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo. El material se purificó usando un Biotage SP4 con un cartucho SNAP de 25 g, eluyendo con MeOH del 0 al 20 %/EtOAc sobre 20 volúmenes de columna. Se logró una separación parcial. Las fracciones de ejecución más rápidas se recogieron y se evaporaron para producir (2S,5R)-2-[4-(5- etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona en forma de un aceite de color pardo claro (97 mg)

300 MHz RMN  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,45 (3H, t), 1,83-1,97 (1H, m), 2,06-2,34 (5H, m), 2,58 (3H, s), 2,54-2,68 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,26-3,42 (2H, m), 4,09 (2H, c), 4,83 (1H, t), 6,94-6,99 (1H, m), 7,09 (1H, t), 7,55 (1H, d), 7,68-7,71 (1H, m).

Una ronda adicional de purificación por cromatografía de fracciones impuras produjo un total de 168 mg de este material.

20 Este material (168 mg, 0,44 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) a 20 °C. A este se le añadió HCl 1 M en éter (0,44 ml, 0,44 mmol), y la reacción se dejó en reposo durante 5 min. El disolvente se evaporó para proporcionar el clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E8) (176 mg, 0,4578 mmol) en forma de un sólido de color pardo claro; m/z: 385 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

25 Las fracciones mixtas de bases libres de isómeros restantes de la preparación inicial se sometieron a purificación por HPLC quiral con una columna IA preparativa, eluyendo con EtOH al 20 %/heptano. Se observaron dos picos a 11,25 y 16,03 min. El componente en eluir más lento era idéntico al de la forma de base libre de E8 y el componente más rápido, asignado como (2R,5R)- 2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona, se aisló (56 mg);

300 MHz RMN  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,44 (3H, t), 1,77-1,88 (1H, m), 2,02-2,28 (4H, m), 2,39-2,52 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,27-3,44 (2H, m), 3,7 (1H, s a), 4,14 (2H, c), 4,48 (1H, t), 6,93-6,97 (1H, m), 7,06 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 7,83-7,87 (1H, m).

35 Este material se disolvió en DCM (2 ml) a 20 °C. A este se le añadió HCl 1 M en éter (0,15 ml, 0,15 mmol) y la reacción se dejó en reposo durante 5 min. El disolvente se evaporó para proporcionar clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7- diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E9) (59 mg, 0,1535 mmol) en forma de un sólido de color pardo claro; m/z: 385 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### 40 Ejemplos 10, 11

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Análisis	Procedimiento



3,45 (2H, m), 4,09 (2H, c), 4,85 (1H, t), 5,78 (1H, s a), 6,93-6,99 (1H, m), 7,08 (1H, t), 7,54 (1H, d), 7,71 (1H, dd).

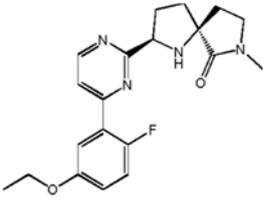
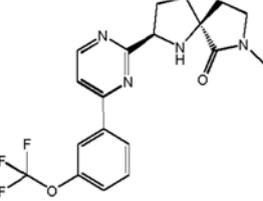
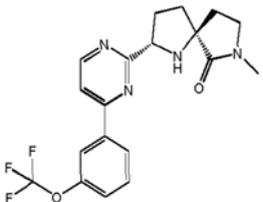
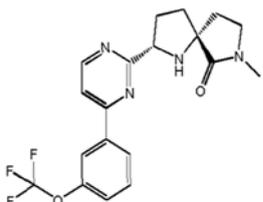
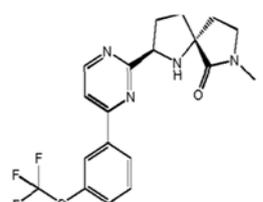
Se añadió HCl 1 M en Et<sub>2</sub>O (0,08 ml, 0,0800 mmol) a una solución de este material en DCM (1 ml) a 20 °C y la reacción se agitó durante 2 min. El disolvente se evaporó para proporcionar el clorhidrato de (2S,6S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4,5]- decan-7-ona (E13) (31 mg, 0,0806 mmol) en forma de un sólido de color pardo claro; m/z: 385 (M+H<sup>+</sup>)

#### Ejemplos 14-38 (E14-E38)

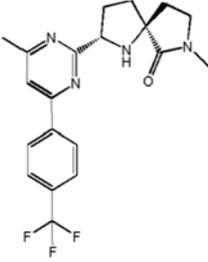
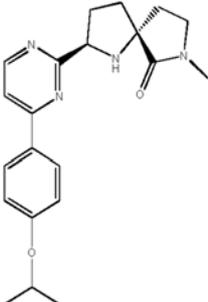
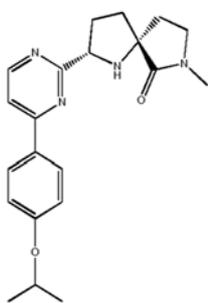
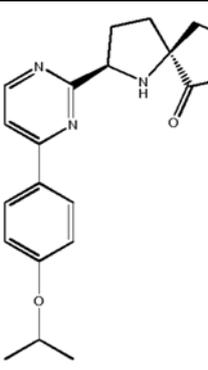
10 Los compuestos de los Ejemplos 14-38 se prepararon usando los procedimientos con referencia a las modificaciones indicadas y ácidos borónicos alternativos cuando se den.

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Análisis	Procedimiento
E14	<p>HCl</p>	Clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 371 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 4 pero usando <b>D10</b> y <b>D17</b> en lugar de <b>D4</b> y <b>D6</b> en la <b>Descripción 7</b>
E15	<p>HCl</p>	Clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 371 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 3 pero usando <b>D10</b> y <b>D17</b> en lugar de <b>D4</b> y <b>D6</b> en la <b>Descripción 7</b>
E16	<p>HCl</p>	Clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-(5-Etoxi-2-fluoro-fenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 371 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 2 pero usando <b>D17</b> en lugar de <b>D6</b> en la <b>Descripción 7</b>

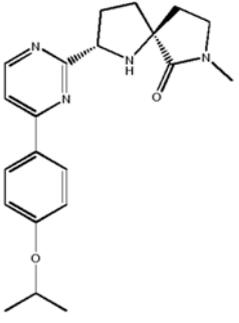
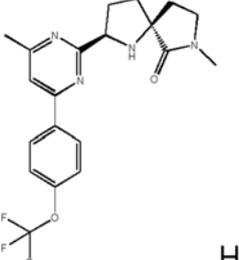
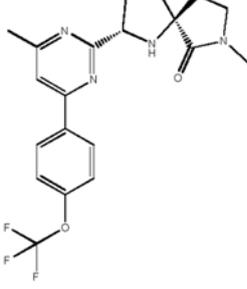
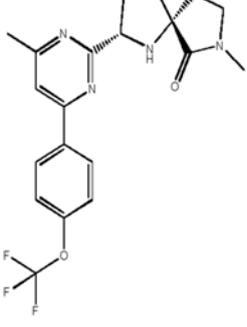
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Análisis	Procedimiento
E17	 <p>HCl</p>	Clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 371 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 pero usando <b>D17</b> en lugar de <b>D6</b> en la <b>Descripción 7</b>
E18	 <p>HCl</p>	Clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 393 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 pero usando ácido 3-trifluorometoxifenilborónico
E19	 <p>HCl</p>	Clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 393 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 2 pero usando ácido 3-trifluorometoxifenilborónico
E20	 <p>HCl</p>	Clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 393 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 3 pero usando ácido 3-trifluorometoxifenilborónico
E21	 <p>HCl</p>	Clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 393 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 4 pero usando ácido 3-trifluorometoxifenilborónico

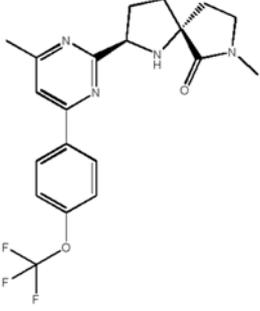
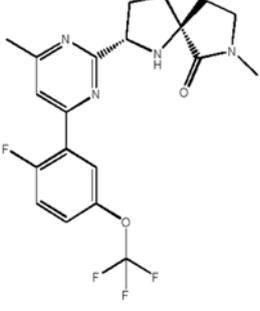
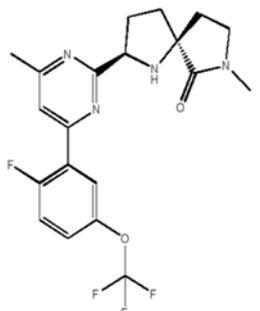
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Análisis	Procedimiento
E22	 <p style="text-align: right;">HCl</p>	Clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 391 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 7 pero usando el isómero <b>A</b> syn en lugar de clorhidrato de anti isómero <b>B</b>
E23	 <p style="text-align: right;">HCl</p>	Clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-(4-isopropoxifenil)pirimidin-2 -il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 367 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 4 pero usando ácido 4-isopropiloxifenil borónico
E24	 <p style="text-align: right;">HCl</p>	Clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-(4-isopropoxifenil)pirimidin-2 -il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 367 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 3 pero usando ácido 4-isopropiloxifenil borónico
E25	 <p style="text-align: right;">HCl</p>	Clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-(4-isopropoxifenil)pirimidin-2 -il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 367 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 pero usando ácido 4-isopropiloxifenil borónico

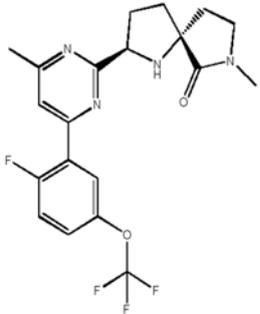
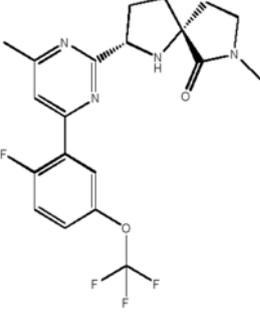
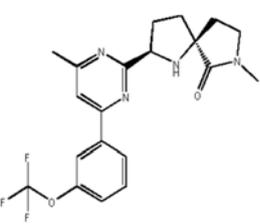
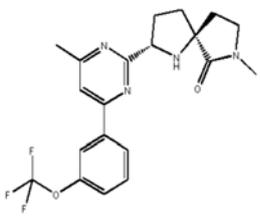
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Análisis	Procedimiento
E26	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-(4-isopropoxifenil)pirimidin-2 -il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 367 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento descrito para el <b>Ejemplo 2</b> pero usando ácido 4-isopropiloxifenil borónico
E27	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 407 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento del <b>Ejemplo 10</b> pero usando ácido 4-trifluorometoxifenil borónico
E28	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 407 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento del <b>Ejemplo 11</b> pero usando ácido 4-trifluorometoxifenil borónico
E29	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 407 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento del <b>Ejemplo 8</b> pero usando ácido 4-trifluorometoxifenil borónico

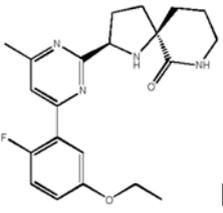
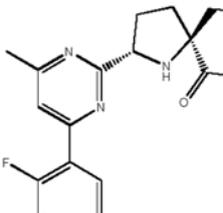
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Análisis	Procedimiento
E30	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 407 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento del <b>Ejemplo 9</b> pero usando ácido 4-trifluorometoxifenil borónico
E31	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 425 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento del <b>Ejemplo 11</b> pero usando ácido 2-fluoro-5-trifluorometoxifenil borónico
E32	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 425 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento del <b>Ejemplo 10</b> pero usando ácido 2-fluoro-5-trifluorometoxifenil borónico

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Análisis	Procedimiento
E33	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 425 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento del <b>Ejemplo 9</b> pero usando ácido 2-fluoro-5-trifluorometoxifenil borónico
E34	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-metil-pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 425 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento del <b>Ejemplo 8</b> pero usando ácido 2-fluoro-5-trifluorometoxifenil borónico
E35	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 407 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento del <b>Ejemplo 10</b> pero usando ácido 3-trifluorometoxifenil borónico
E36	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 407 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento del <b>Ejemplo 11</b> pero usando ácido 3-trifluorometoxifenil borónico

(continuación)

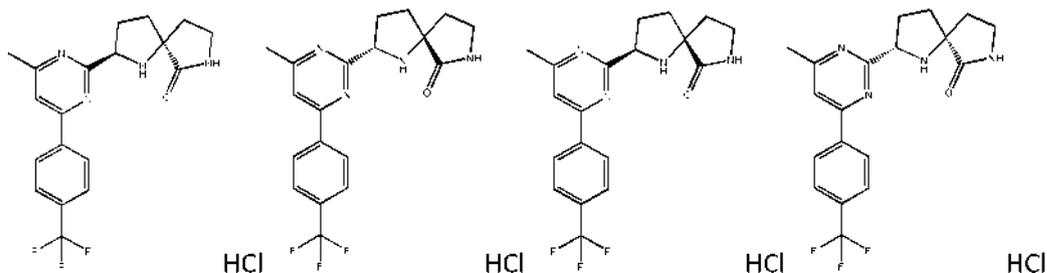
Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Análisis	Procedimiento
E37	 HCl	Clorhidrato de (2R,6R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4,5]decan-7-ona	m/z: 385 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento del <b>Ejemplo 13</b> pero usando pero usando <b>D24R</b> en lugar de <b>D24S</b>
E38	 HCl	Clorhidrato de (2S,6R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4,5]decan-7-ona	m/z: 385 (M+H <sup>+</sup> )	Usando el procedimiento del <b>Ejemplo 12</b> pero usando <b>D24R</b> en lugar de <b>D24S</b>

**Ejemplos 39-42**

5

Clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]-nonan-6-ona (E39), clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-Metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E40), clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-metil-6-[4(trifluorometil)-fenil]-pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (E41), clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona

10 (E42)



Se añadió ácido clorhídrico ac. concentrado (0,19 ml, 2,25 mmol) a una solución enfriada con hielo y agitada de 2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]non-1-en-6-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 31) (765 mg, 2,04 mmol) en DCM seco (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de dejarlo durante aproximadamente 4 minutos, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (1,73 g, 8,17 mmol) durante 3 minutos. Después de la agitación durante 30 min, el baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se vertió en una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadieron DCM (30 ml) y agua (25 ml) con agitación. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron para dar una espuma. Esta se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice KP-NH: eluyendo con un gradiente de metanol en EtOAc. Se recogieron dos fracciones correspondientes a los isómeros cis y anti;

25 Los diastereómeros de elución rápida eran (2R,5R)- y (2S,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]-nonan-6-ona racémicas (127 mg); 300 MHz RMN δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,7 (1H, s a), 1,91 (1H, m), 2,08-2,26 (2H, m), 2,28-2,56 (2H, m), 2,62 (3H, s), 3,38 (1H, m), 3,47 (1H, td), 3,75 (1H, s a), 4,52 (1H, t), 5,8 (1H s a), 7,48 (1H, s), 7,76 (2H, d), 8,28 (2H, d).

30 Los diastereómeros de elución más lenta eran (2R,5S)- y (2S,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]-nonan-6-ona racémica (368 mg); 300 MHz RMN δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,7 (1H, s a), 1,97 (1H, m), 2,10-2,25 (2H, m), 2,26-2,43 (2H, m), 2,58-2,67 (1H, m), 2,62 (3H, s), 3,35 (1H, m), 3,44 (1H, td), 4,84 (1H, t), 5,86 (1H, s a), 7,47

(1H, s), 7,68 (2H, d), 8,21 (2H, d).

La mezcla de isómero más lento se separó usando una columna preparativa chiralPaK IA (20mm x 250mm, 5µm) eluyendo con EtOH al 20 %/heptanos. Se recogieron dos fracciones:

5

Primera en eluir: (2R,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (89 mg); Rotación óptica  $\alpha^{D/20}$  = +16,7 grad. (c = 0,48, CHCl<sub>3</sub>); Tr = 12,1 minutos.

El segundo componente (Tr = 16,2 min) se co-eluyó con un contaminante que se eliminó por cromatografía adicionalmente usando gel de sílice KP-NH, eluyendo con acetona en diclorometano, para dar (2S,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (68 mg); Rotación óptica  $\alpha^{D/20}$  = -12,5 (c = 0,48, CHCl<sub>3</sub>).

A una solución de este material (67 mg, 0,1800 mmol) en DCM (1 ml), se le añadió cloruro de ácido en Et<sub>2</sub>O (1 M, 0,2 ml, 0,2000 mmol). La mezcla se diluyó con Et<sub>2</sub>O (3 ml) y se agitó durante 0,5 h. El sobrenadante se eliminó por decantación para dejar un sólido de color crema, que se secó al vacío para proporcionar clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (**E39**) (72 mg); m/z: 376 (M+H<sup>+</sup>).

La antípoda de base libre (2S, 5R) (67 mg) se trató de forma similar formando clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (**E40**) (72 mg); m/z: 376 (M+H<sup>+</sup>).

La mezcla racémica de los isómeros (2R,5R) y (2S,5S) se convirtió en sus derivados Boc para facilitar la separación. Una solución agitada de (2R,5R)- y (2S,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona racémicas (127 mg, 0,3400 mmol) y carbonato de terc-butoxicarbonil terc-butilo (220,93 mg, 1,01 mmol) en DCE (3 ml) se calentó en una atmósfera de N<sub>2</sub> a temp. de bloque de 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó para dar un aceite, que se aplicó a un cartucho de 10 g y se eluyó en un sistema Biotage SP4 con un gradiente de metanol en acetato de etilo. Las fracciones relevantes se combinaron y se evaporaron para dar un sólido, una mezcla racémica de (2S,5S)- y (2R,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-6-oxo-1,7-diazaespiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (116 mg). Esta se separó por cromatografía quiral usando una columna preparativa IA ChiralPak eluyendo con EtOH al 10 % en heptanos para dar el primer isómero en eluir: (2S,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-6-oxo-1,7-diazaespiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (37 mg); m/z 477 (M+H<sup>+</sup>). Además, el segundo en eluir: (2R,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-6-oxo-1,7-diazaespiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (37 mg); m/z 477 (M+H<sup>+</sup>).

35

Se añadió (2S,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-6-oxo-1,7-diazaespiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (37 mg, 0,0800 mmol) a una solución agitada de HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml, 8 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente. La solución incolora se agitó en un matraz tapado durante 4 h. La solución se evaporó y se evaporó de nuevo con tolueno (25 ml). El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se pasó a través de un cartucho SCX de 2 g, eluyendo con MeOH y después NH<sub>3</sub> 1 M-MeOH para dar (2S,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (31 mg); m/z 377 (M+H<sup>+</sup>); Rotación óptica  $\alpha^{D/20}$  = -33,9 (c = 0,56, CHCl<sub>3</sub>).

40

Se añadió cloruro de ácido 1 M en Et<sub>2</sub>O (0,09 ml, 0,0900 mmol) a una solución agitada de (2S,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (31 mg, 0,0800 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente. La solución se evaporó para dar una goma con una corriente de N<sub>2</sub> y después se añadió Et<sub>2</sub>O (1 ml). La suspensión se agitó durante 5 min, después se evaporó con una corriente de N<sub>2</sub> y se secó al vacío para dar un sólido: Clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]-nonan-6-ona (**E41**) (33 mg); m/z 377 (M+H<sup>+</sup>).

45

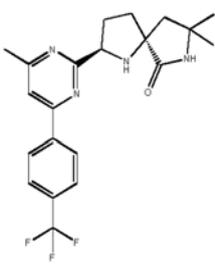
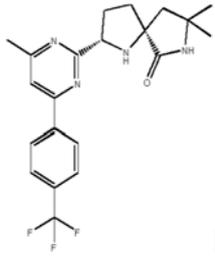
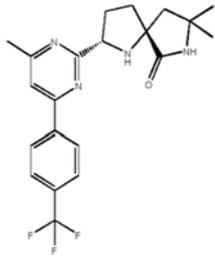
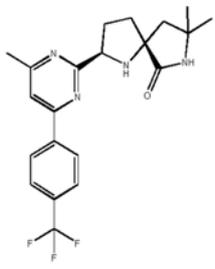
De manera similar, se convirtió primero el (2R,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-6-oxo-1,7-diazaespiro[4,4]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (37 mg) en la base libre (2R,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]-nonan-6-ona (27 mg); m/z 377 (M+H<sup>+</sup>); Rotación óptica  $\alpha^{D/20}$  = +32,1 (c = 0,56, CHCl<sub>3</sub>). Este material se trató posteriormente con HCl en éter para formar clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona (**E42**) (32 mg); m/z 377 (M+H<sup>+</sup>).

50

#### Ejemplos 43-46 (E43-E46)

Los Ejemplos 43-46 se prepararon usando la ruta descrita para los Ejemplos 5 y 6 con las modificaciones indicadas.

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Análisis	Modificaciones
-------------------	------------	--------	----------	----------------

E43	 HCl	Clorhidrato de (2R,5S)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil] pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 405 (M+H <sup>+</sup> )	Usando <b>D38S</b> en lugar de <b>D15</b>
E44	 HCl	Clorhidrato de (2S,5S)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 405 (M+H <sup>+</sup> )	Usando <b>D38S</b> en lugar de <b>D15</b>
E45	 HCl	Clorhidrato de (2S,5R)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil] pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 405 (M+H <sup>+</sup> )	Usando <b>D38R</b> en lugar de <b>D15</b>
E46	 HCl	Clorhidrato de (2R,5R)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil] pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-6-ona	m/z: 405 (M+H <sup>+</sup> )	Usando <b>D38R</b> en lugar de <b>D15</b>

## ENSAYOS BIOLÓGICOS

Los compuestos de la divulgación se probaron en un ensayo QPatch NaV1.7.

5

### Ensayo QPatch NaV1.7

Las células HEK293-hNav1.7 se cultivaron en medio de cultivo DMEM-F12 + FBS al 10 % a 37 °C. A una confluencia del 50-70 %, las células se disociaron de los matraces de cultivo y se trituraron para asegurar una suspensión celular unicelular; se midió la densidad celular y se ajustó a 2-3 x 10<sup>6</sup> células/ml. Se obtuvieron registros usando QPatch16x. La solución externa era (en mM): NaCl, 128; KCl, 5; MgCl<sub>2</sub>, 2; CaCl<sub>2</sub>, 2; Glucosa, 30; HEPES, 15; pH 7,3, 305-315 mOsm. Después de la formación de sello y el acceso a la célula completa usando una solución interna (que contenía, en mM: CsF, 135;

15 EGTA/CsOH, 1/5; HEPES 10; NaCl, 10; pH 7,3, 310-320mOsm), se aplicaron protocolos de pulso de voltaje. Inicialmente, se usó un protocolo de voltaje de inactivación de estado estable para determinar el voltaje semimáximo para inactivación de estado estable (V<sub>1/2</sub> SSI). Se usaron dos voltajes de mantenimiento para determinar la inhibición del fármaco de prueba: -90 mV, donde la mayoría de los canales están en estado cerrado; y V<sub>1/2</sub> SSI, donde la mitad de los canales están inactivados. Se desencadenaron las corrientes cada 10 segundos escalonando un potencial de membrana de 0 mV durante 20 ms. Se derivaron las respuestas de concentración acumulativa de 4 puntos determinando la amplitud de corriente de pico en cada concentración de fármaco de prueba durante la aplicación de

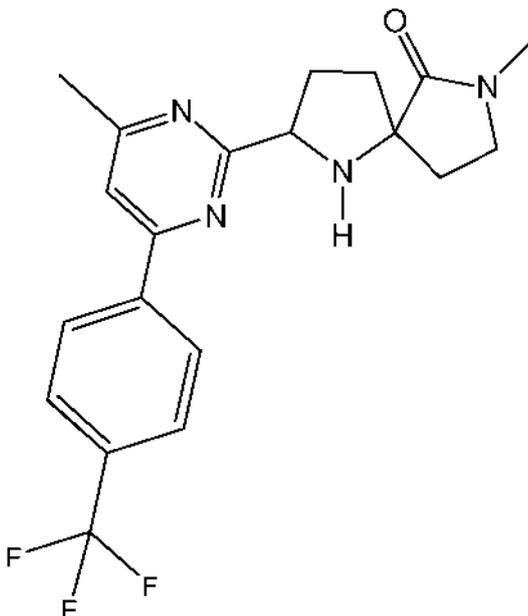
20

ES 2 782 088 T3

30	3,5	4,7
31	4,0	5,5
32	4,4	5,6
33	4,7	5,7
34	4,1	5,1
37	4,8	5,8
38	4,3	5,5
39	3,9	4,8
40	3,8	4,5
41	4,6	5,6
42	3,3	4,3
43	4,5	5,3
44	3,8	4,4
45	4,0	4,7
46	4,6	5,5

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es (5R)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]non-1-en-6-ona o (5S)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]non-1-en-6-ona.
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es (5S)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4,4]non-1-en-6-ona.
- 10 3. Un proceso para preparar el compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende realizar una reacción de cierre de anillo en (3R)-3-Amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona o (3S)-3-Amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona.
- 15 4. El proceso como se define en la reivindicación 3, donde la reacción de cierre de anillo se realiza en (3S)-3-Amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona.
5. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I):

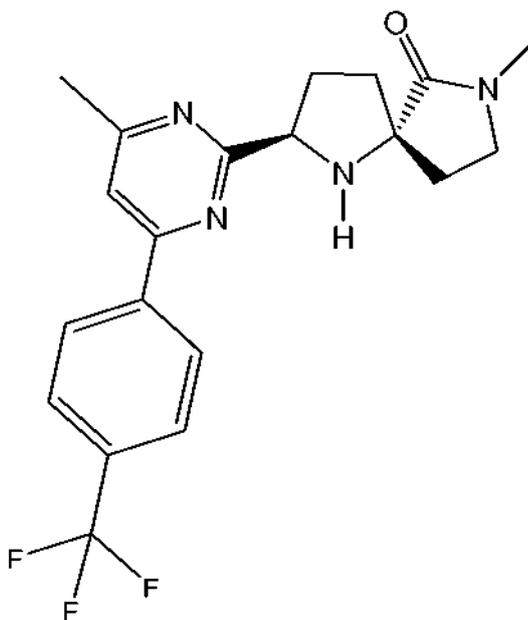


20

(I)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende reducir el compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

- 25 6. El proceso como se define en la reivindicación 5, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 7. El proceso como se define en la reivindicación 5 o la reivindicación 6, donde el compuesto de fórmula (I) es una sal clorhidrato.
8. El proceso como se define en la reivindicación 5 o la reivindicación 6, donde el compuesto de fórmula (I) es una sal de ácido sulfúrico.
- 10 9. El proceso como se define en la reivindicación 5 o la reivindicación 6, donde el compuesto de fórmula (I) es una sal de ácido sulfúrico hidrato.
10. El proceso de la reivindicación 3, donde realizar una reacción de cierre de anillo en (3R)-3-Amino-1-  
 15 metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona comprende añadir trifluorometanosulfonato de plata a (3R)-3-Amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona.
11. El proceso de la reivindicación 3, donde realizar una reacción de cierre de anillo en (3S)-3-Amino-1-  
 20 metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona comprende añadir trifluorometanosulfonato de plata a (3S)-3-Amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona.
12. El proceso de la reivindicación 5, donde el proceso sirve para preparar un compuesto de fórmula (I), o  
 25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. El proceso de la reivindicación 6, donde el proceso sirve para preparar un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.