

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 327**

51 Int. Cl.:

C07D 487/10 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2012 E 12810416 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2797922**

54 Título: **Compuesto 2-(piridín-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona como modulador de los canales ionótrofos de sodio dependientes de voltaje**

30 Prioridad:

22.12.2011 US 201161579613 P

22.12.2011 GB 201122113

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

05.09.2016

73 Titular/es:

**CONVERGENCE PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)
90 High Holborn
London WC1V 6XX, GB**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 581 327 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

Compuesto 2-(piridín-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona como modulador de los canales ionótrofos de sodio dependientes de voltaje

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

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

La familia de canales ionótrofos de sodio dependientes de voltaje está formada por 10 subtipos, cuatro de los cuales son específicos del cerebro: NaV1.1, 1.2, 1.3 y 1.6. De los otros subtipos, NaV1.4 se encuentra solo en el músculo esquelético, NaV1.5 es específico del músculo cardíaco y NaV1.7, 1.8, y 1.9 se encuentran predominantemente en las neuronas sensitivas. El sitio de fijación propuesto para los bloqueantes dependientes del estado de los canales ionótrofos de sodio está muy conservado entre todos los subtipos. Como resultado, fármacos tales como lidocaína, lamotrigina y carbamazepina no son capaces de diferenciar los subtipos. Sin embargo, se puede conseguir la selectividad como resultado de las diferentes frecuencias en las que los canales funcionan normalmente.

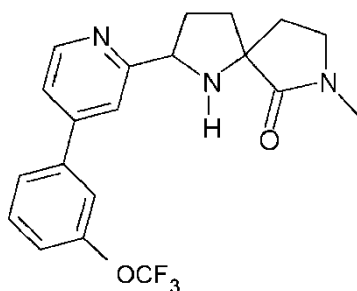
35 Los fármacos que bloquean los canales ionótrofos de sodio dependientes de voltaje de una manera dependiente del estado también se utilizan para el tratamiento del trastorno bipolar, bien para reducir los síntomas de la manía o de la depresión, o bien como estabilizantes del estado de ánimo para impedir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

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

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

Compendio de la invención

55 De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se da a conocer un compuesto de fórmula (I) que es la 7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona:



(I)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada de la invención

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

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

20 Las sales de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto madre que contiene un resto básico mediante los métodos químicos convencionales, tales como los métodos descritos en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (editor), Camille G. Wermuth (editor), ISBN: 3-90639-026-8, pasta dura, 388 páginas, agosto de 2002.. Por lo general, tales sales se pueden preparar al hacer reaccionar las formas de base de estos compuestos con la base o ácido adecuado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; por lo general, se utilizan medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

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

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

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

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

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

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es:

10 Hidrocloruro de (2*R*,5*S*)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (E1). En una realización alternativa, el compuesto de fórmula (I) es:

Hidrocloruro de (2*S*,5*S*)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (E3).

15 Los expertos en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con los solventes en los que se hacen reaccionar o de los cuales se precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como «solvatos». Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un «hidrato». Los solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto de la invención se encuentran dentro del alcance de la invención. En una realización, los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen el hidrato de los mismos. En una realización más, el compuesto de fórmula (I) es:

Hidrato de hemisulfato de (2*R*,5*S*)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (E2).

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

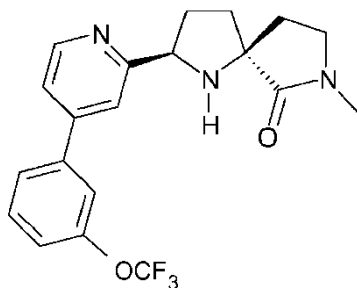
Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, se puede oxidar uno o más de un átomo de nitrógeno para formar un N-óxido. Ejemplos concretos de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno.

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

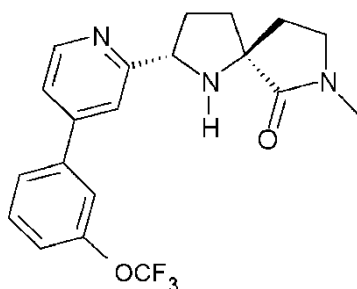
30 También están incluidos dentro del alcance del compuesto y de las diferentes sales de la invención los polimorfos de los mismos.

35 Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en numerosas formas de isómeros geométricos y tautoméricas diferentes, y las referencias a los compuestos de fórmula (I) incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de las diferentes formas de isómeros geométricos o tautoméricas y sólo una está descrita o mostrada de forma específica, todas las otras están, no obstante, englobadas por la fórmula (I).

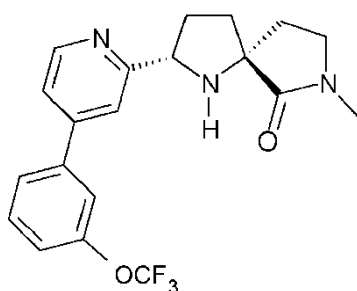
En una realización, la invención da a conocer compuestos de cualquiera de las fórmulas (Ia)-(Id):



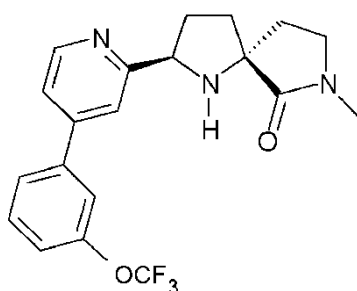
(Ia);



(Ib);



(Ic); o



(Id).

- 5 En otra realización, la invención da a conocer compuestos de fórmula (Ia). Los ejemplos representativos de los compuestos de fórmula (Ia) incluyen los ejemplos 1 y 2 que se describen en la presente memoria.

En una realización alternativa, la invención da a conocer compuestos de fórmula (Ib). Los ejemplos representativos de los compuestos de fórmula (Ib) incluyen el ejemplo 3 que se describe en la presente memoria.

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

- 15 Los ejemplos de isótopos idóneos para incluir en los compuestos de la invención comprenden los isótopos de hidrógeno, tales como ^2H (D) y ^3H (T), carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , flúor, tal como ^{18}F , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O .

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

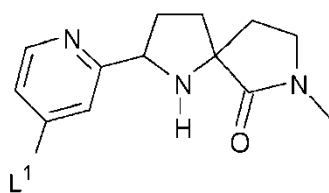
La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, a saber, ^2H (D), puede proporcionar algunas ventajas terapéuticas que son resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, el incremento de la semivida *in vivo* o la reducción de la dosis necesaria y, así pues, pueden ser los preferidos en algunas circunstancias.

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

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

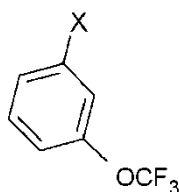
- 10 De acuerdo con un aspecto más de la invención, se da a conocer un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) tal y como se define en la presente memoria, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

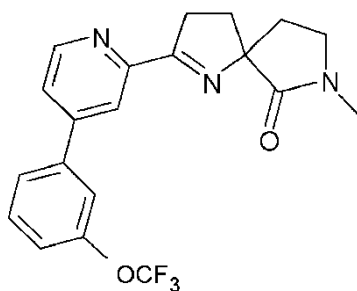
- 15 o un derivado protegido del mismo, en donde L^1 representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno (p. ej., bromo) o un grupo $-\text{O}-\text{SO}_2\text{CF}_3$, con un compuesto de fórmula (III):



(III)

en donde X representa ácido borónico;

(b) reducción de un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

- 20 o un derivado protegido del mismo;

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

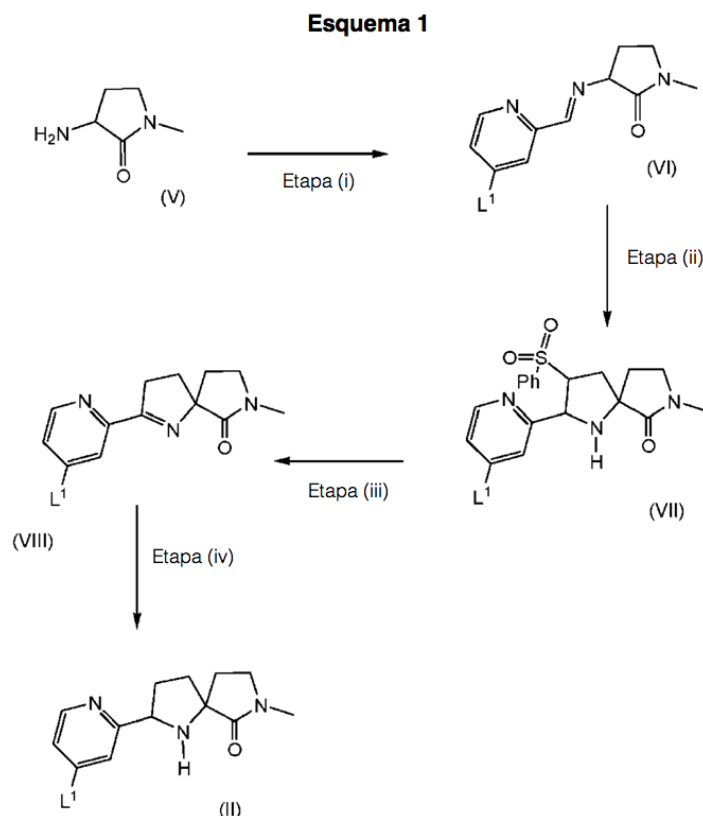
(d) formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

- 25 Cuando L^1 representa un grupo $-\text{O}-\text{SO}_2\text{CF}_3$, el procedimiento (a) comprende típicamente una reacción de acoplamiento de Suzuki en presencia de un catalizador idóneo, tal como un catalizador de paladio, y una base idónea, tal como carbonato de potasio, en un solvente idóneo, tal como 1,4-dioxano.

Cuando L^1 representa un átomo de halógeno, tal como bromo, el procedimiento (a) comprende típicamente una reacción de acoplamiento de Suzuki en presencia de un catalizador idóneo, tal como tetrakis-trifenilfosfina de paladio, y una base idónea. Se reconoce que se pueden utilizar protocolos de acoplamiento de arilo alternativos en lugar de una reacción de Suzuki, por ejemplo, un acoplamiento de Stille.

- 5 El procedimiento (b) comprende típicamente el uso de reductores idóneos, tales como triacetoxiborohidruro de sodio, en presencia de un ácido idóneo (tal como HCl), borano o un borano modificado, tal como un complejo butilamina terciaria:borano, o hidrogenación sobre un catalizador idóneo, tal como platino.

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



- 10 en donde L^1 representa un grupo saliente idóneo, tal como un átomo de halógeno (p. ej., bromo), o un grupo $-O-SO_2-CF_3$.

La etapa (i) comprende típicamente la condensación de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de carboxialdehído idóneo en presencia de un agente de deshidratación, tal como sulfato de magnesio, en un solvente, tal como diclorometano.

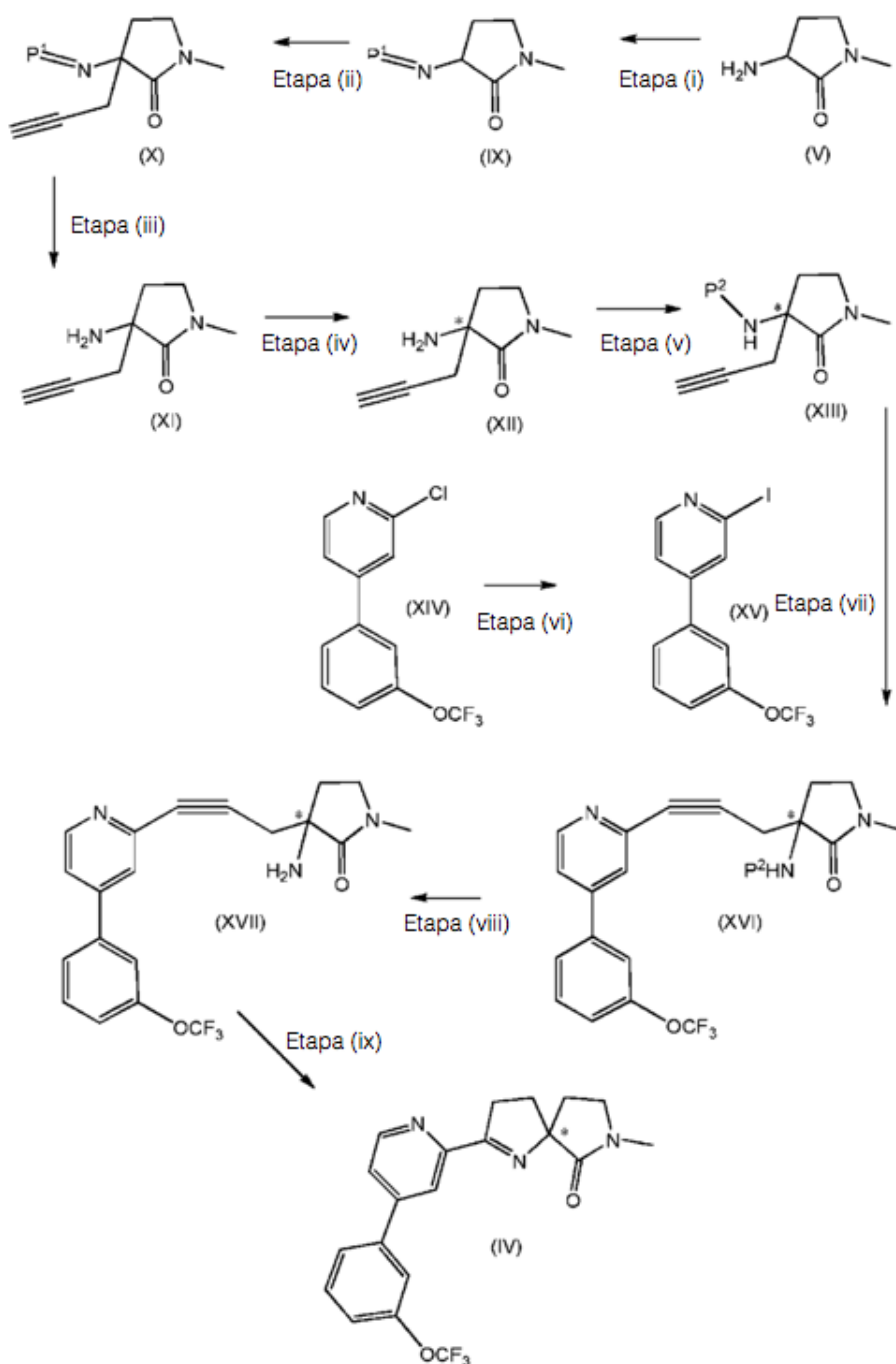
- 15 La etapa (ii) comprende típicamente una reacción de cicloadición [3+2] con fenilvinilsulfona catalizada por una sal de metal de transición, tal como una sal de cobre o de plata (p. ej., acetato de plata) o un ácido de Lewis (tal como triflato de calcio), típicamente en presencia de una base y, opcionalmente, un ligando de fosfina quirral, tal como 1-(di(1-naftenil)fosfinil)-2-((4S)-4-(propán-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazolil)-ferroceno.

- 20 La etapa (iii) comprende típicamente la eliminación de la sulfona de fenilo con una base fuerte, tal como *tert*-butóxido de potasio.

La etapa (iv) comprende típicamente la reducción de la imina con el uso de un donante de hidruro, tal como borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, en presencia de un ácido idóneo (tal como HCl), borano o un borano modificado (tal como un complejo butilamina terciaria:borano), o hidrogenación sobre un catalizador idóneo, tal como platino.

- 25 Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar de acuerdo con el esquema 2:

Esquema 2



en donde P^1 y P^2 representan grupos protectores de nitrógeno idóneos.

La etapa (i) comprende la N-protección del grupo amino de la amida (V) al hacerla reaccionar, por ejemplo, con una imina, tal como imina de benzofenona, en un solvente idóneo, tal como DCE.

- 5 La etapa (ii) comprende la reacción con un agente de propargilación, tal como bromuro de propargilo, en presencia de una base, tal como *tert*-butóxido de potasio, en un solvente idóneo, tal como THF.

La etapa (iii) comprende la retirada del grupo N-protector que se puede conseguir típicamente mediante el tratamiento con un ácido suave (tal como ácido cítrico) en un solvente idóneo, tal como THF.

- 10 La etapa (iv) comprende una etapa de resolución quiral, en la que la amina (XI) se forma en una sal quiral mediante la cristalización fraccionada de una cosolución con un ácido quiral (por ejemplo ácido (2*S*)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoico o (+)-ácido mandélico) desde un solvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, THF o IPA), seguido

de la liberación de la amina resuelta mediante el tratamiento con una base, tal como una resina de intercambio de iones básicos.

La etapa (v) comprende la protección del nitrógeno amino, que se puede conseguir, por ejemplo, mediante la introducción de un grupo Boc por tratamiento de la amina con el anhídrido de Boc.

- 5 La etapa (vi) comprende la conversión de una 2-cloropiridina sustituida en la 2-yodopiridina que se podría conseguir típicamente mediante el tratamiento con solución acuosa de HI concentrada o mediante el uso de yoduro de sodio en cloruro de acetilo.

10 La etapa (vii) comprende un acoplamiento de Sonogashira que utiliza típicamente un catalizador de cobre, tal como yoduro de cobre, un catalizador de paladio (por ejemplo, $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$) y con frecuencia incluye una base amina, tal como dietilamina o diisopropilamina, en un solvente idóneo, tal como THF, DCE, acetonitrilo o éter *tert*-butílico de dimetilo.

La etapa (viii) es una etapa de desprotección catalizada por ácido que se consigue típicamente mediante el tratamiento con ácido trifluoroacético, ácido fórmico o ácido sulfúrico en un solvente idóneo, tal como diclorometano, 1,4-dioxano, THF o agua.

- 15 La etapa (ix) se consigue típicamente mediante el tratamiento con una sal de plata u oro, tal como triflato de plata, en un solvente tal como acetonitrilo.

Los compuestos de fórmula (III), (V) y (XIV) o bien se conocen, o bien se pueden preparar de acuerdo con las metodologías conocidas.

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

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

- 30 En muchas de las reacciones descritas más arriba, puede ser necesario proteger uno o varios grupos para impedir que la reacción tenga lugar en una localización indeseable de la molécula. Los ejemplos de los grupos protectores y los métodos para proteger y desproteger grupos funcionales se pueden encontrar en *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts; 3.^a edición; John Wiley and Sons, 1999).

35 Un grupo aldehído o cetona puede estar protegido, por ejemplo, como un acetal (R-CH(OR)_2) o cetal ($\text{R}_2\text{C(OR)}_2$), respectivamente, en los que el grupo carbonilo ($>\text{C=O}$) se trata con, por ejemplo, un alcohol primario. Como alternativa, el grupo aldehído o cetona se regenera con facilidad por hidrólisis con un exceso de agua en presencia de ácido.

40 Un grupo amina puede estar protegido, por ejemplo, como una amida ($-\text{NRCO-R}$) o un carbamato ($-\text{NRCO-OR}$), por ejemplo, como: una metilamida ($-\text{NHCO-CH}_3$); un carbamato de bencilo ($-\text{NHCO-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NH-Cbz}$ o NH-Z); como un carbamato de *t*-butilo ($-\text{NHCO-OC(CH}_3)_3$, $-\text{NH-Boc}$); un carbamato de 2-bifenil-2-propilo ($-\text{NHCO-OC(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NH-Boc}$), como un carbamato de 9-fluorenilmetilo ($-\text{NH-Fmoc}$), como un carbamato de 6-nitroveratrilo ($-\text{NH-Nvoc}$), como un carbamato de 2-trimetilsililetilo ($-\text{NH-Teoc}$), como un carbamato de 2,2,2-tricloroetilo ($-\text{NH-Troc}$), como un carbamato de alilo ($-\text{NH-Alloc}$) o como un carbamato de 2(-fenilsulfonil)etilo ($-\text{NH-Psec}$).

45 Otros grupos protectores para las aminas, tales como las aminas cíclicas y los grupos N-H heterocíclicos, incluyen los grupos toluenosulfonilo (tosilo) y metanosulfonilo (mesilo), grupos bencilo tales como un grupo *para*-metoxibencilo (PMB), y grupos tetrahidropiranilo (THP).

Además, las aminas pueden estar protegidas como iminas, entre ellas benciliminas y benzhidriliminas sustituidas.

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

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

- 50 En otra realización, los compuestos serán inhibidores dependientes del estado del canal ionótopo de sodio selectivos del subtipo Nav1.7.

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

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

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

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

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

- 10 De acuerdo con un aspecto más, la invención da a conocer el uso de compuestos de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada por la modulación de los canales de sodio dependientes de voltaje.

En una realización concreta, los compuestos de la invención pueden ser útiles como analgésicos. Por ejemplo, pueden ser útiles para el tratamiento del dolor inflamatorio crónico (p. ej., dolor asociado a la artritis reumatoide, artrosis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil); dolor musculoesquelético; lumbalgia y dolor de cuello; esguinces y distensiones musculares; dolor neuropático; dolor mantenido por el sistema simpático; miositis; dolor asociado al cáncer y a la fibromialgia; dolor asociado a la migraña; dolor asociado a la gripe y a otras infecciones víricas, tales como el resfriado común; fiebre reumática; dolor asociado a los trastornos funcionales del intestino, tales como la dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco y síndrome del colon irritable; dolor asociado a la isquemia de miocardio; dolor posoperatorio; cefalea; odontalgia; y dismenorrea.

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

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para mejorar los trastornos inflamatorios, por ejemplo, para el tratamiento de las afecciones cutáneas (p. ej., quemadura solar, quemaduras, eccema, dermatitis, psoriasis); enfermedades oftálmicas; enfermedades pulmonares (p. ej., asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, rinitis no alérgica, tos, síndrome de insuficiencia respiratoria, neumopatía del avicultor, alveolitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); trastornos del tubo digestivo (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, celiacía, ileítis regional, síndrome del colon irritable, enteropatías inflamatorias, reflujo gastroesofágico); otras afecciones con un componente inflamatorio, tales como jaqueca, esclerosis múltiple e isquemia del miocardio.

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

Sin desear comprometerse con la teoría, otras enfermedades o afecciones que pueden estar mediadas por la modulación de los canales ionótropros de sodio dependientes de voltaje se seleccionan de la lista que consiste en [los números entre paréntesis después de las enfermedades enumeradas a continuación se refieren al código de clasificación en *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4.^a edición, publicado por la American Psychiatric Association (DSM-IV) y/o la *International Classification of Diseases*, 10.^a edición (CIE-10)]:

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

estado de ánimo inducido por sustancias (que incluye los subtipos con síntomas depresivos, con síntomas maníacos y con síntomas mixtos) y trastorno del estado de ánimo no especificado (296.90);

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

15 iii) Trastornos de ansiedad entre ellos la crisis de angustia; trastorno de angustia que incluye trastorno de angustia sin agorafobia (300.01) y trastorno de angustia con agorafobia (300.21); agorafobia; agorafobia sin historia de trastorno de angustia (300.22), fobia específica (300.29, anteriormente fobia simple) que incluye los subtipos de tipo animal, de tipo ambiental, de tipo sangre-inyecciones-daño, de tipo situacional y otros tipos), fobia social (trastorno de ansiedad social (300.23), trastorno obsesivo-compulsivo (300.3), trastorno por estrés postraumático (309.81),
 20 trastorno por estrés agudo (308.3), trastorno de ansiedad generalizada (300.02), trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica general (293.84), trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad por separación (309.21), trastorno de adaptación con ansiedad (309.24) y trastorno de ansiedad no especificado (300.00).

25 iv) Trastornos relacionados con sustancias, que incluyen trastornos por consumo de sustancias tales como dependencia de sustancias, deseo compulsivo de sustancias y abuso de sustancias; trastornos inducidos por sustancias tales como intoxicación por sustancias, abstinencia de sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia persistente inducida por sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y
 30 trastorno con percepción alucinógena persistente (escenas retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol tales como dependencia del alcohol (303.90), abuso de alcohol (305.00), intoxicación por alcohol (303.00), abstinencia de alcohol (291.81), delirio por intoxicación por alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, trastorno del estado de ánimo inducido por alcohol, trastorno del estado de ansiedad inducido por alcohol, disfunción sexual inducida por alcohol, trastorno de sueño inducido por alcohol y trastorno relacionado con el alcohol no especificado (291.9); trastornos relacionados con las anfetaminas (o sustancias similares a anfetaminas) tales como la dependencia de anfetamina (304.40), adicción a las anfetaminas (305.70), intoxicación por anfetamina (292.89), abstinencia de anfetamina (292.0), delirio por intoxicación de anfetamina, trastorno psicótico inducido por anfetamina, trastorno del estado de ánimo inducido por anfetamina, trastorno de ansiedad inducido por anfetamina, disfunción sexual inducida por anfetamina, trastorno del sueño inducido por anfetamina y trastorno relacionado con anfetamina no especificado (292.9); trastornos relacionados con la cafeína tales como la intoxicación por cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño inducido por cafeína y trastorno relacionado con cafeína no especificado (292.9); trastornos relacionados con cannabis, tales como la dependencia de cannabis (304.30), abuso de cannabis (305.20), intoxicación por cannabis (292.89), delirio por intoxicación por cannabis, trastorno psicótico inducido por cannabis, trastorno de ansiedad inducido por cannabis y trastorno relacionado con cannabis no especificado (292.9); trastornos relacionados con cocaína, tales como la dependencia de cocaína (304.20), abuso de cocaína (305.60), intoxicación por cocaína (292.89), abstinencia de cocaína (292.0), delirio por intoxicación por cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína, trastorno del estado de ánimo inducido por cocaína, trastorno de ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, trastorno del sueño inducido por cocaína y trastorno relacionado con la cocaína no especificado (292.9); trastornos relacionados con alucinógenos, tales como la dependencia de alucinógenos (304.50), abuso de alucinógenos (305.30), intoxicación por alucinógenos (292.89), trastorno perceptivo persistente por alucinógenos (escenas retrospectivas) (292.89), delirio por intoxicación con alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos, trastorno del estado de ánimo inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por consumo de alucinógenos y trastorno relacionado con alucinógenos no especificado (292.9); trastornos relacionados con inhalantes tales como la dependencia de inhalantes (304.60), abuso de inhalantes (305.90), intoxicación por inhalantes (292.89), delirio por intoxicación por inhalantes, demencia persistente inducida por inhalantes, trastorno psicótico inducido por inhalantes, trastorno del estado de ánimo inducido por inhalantes, trastorno de ansiedad inducido por inhalantes y trastorno relacionado con inhalantes no especificado (292.9); trastornos relacionados con la nicotina tales como la dependencia de nicotina (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) y trastorno relacionado con la nicotina no especificado (292.9); trastornos relacionados con opiáceos, tales como la dependencia de opiáceos (304.00), abuso de opiáceos (305.50), intoxicación por opiáceos (292.89), abstinencia de opiáceos (292.0), delirio por intoxicación por opiáceos, trastorno psicótico inducido por opiáceos, trastorno del estado de ánimo inducido por opiáceos, disfunción sexual inducida por opiáceos, trastorno del sueño inducido por opiáceos y trastorno relacionado con opiáceos no especificado (292.9); trastornos relacionados con la fenciclidina (o análogos de fenciclidina) tales como dependencia de fenciclidina (304.60), abuso de fenciclidina (305.90), intoxicación por fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación por fenciclidina, trastorno psicótico inducido por fenciclidina, trastorno del estado de ánimo inducido por

- fenciclidina, trastorno de ansiedad inducido por fenciclidina y trastorno relacionado con fenciclidina no especificado (292.9); trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, tales como la dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (304.10), abuso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0), delirio por intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del estado de ánimo inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, y trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos no especificado (292.9); trastorno relacionado con varias sustancias tal como la dependencia de varias sustancias (304.80); y trastornos relacionados con otras sustancias (o desconocidas) tales como esteroides anabolizantes, inhalantes de nitrato y óxido nítrico.
- v) Mejoría cognitiva, entre ellas el tratamiento del deterioro cognitivo en otras enfermedades tales como la esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psiquiátricos y enfermedades psicóticas asociadas al deterioro cognitivo, p. ej., enfermedad de Alzheimer:
- vi) Trastornos del sueño, entre ellos trastornos primarios del sueño tales como disomnias tales como el insomnio primario (307.42), hipersomnio primario (307.44), narcolepsia (347), trastorno del sueño relacionado con la respiración (780.59), trastorno del ritmo circadiano del sueño (307.45) y disomnio no especificado (307.47); trastornos primarios del sueño tales como parasomnias tales como pesadillas (307.47), terrores nocturnos (307.46), sonambulismo (307.46) y parasomnio no especificado (307.47); trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental tal como insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) e hipersomnio relacionado con otro trastorno mental (307.44); trastornos del sueño debidos a una enfermedad médica general, en particular alteraciones del sueño asociadas con trastornos neurológicos, dolor neuropático, síndrome de piernas inquietas, enfermedades cardíacas y pulmonares; y trastorno del sueño inducido por sustancias que incluye los subtipos de tipo insomnio, tipo hipersomnio, tipo parasomnio y tipo mixto; apnea del sueño y síndrome de desfase horario:
- vii) Trastornos de alimentación tales como anorexia nerviosa (307.1) entre ellos los subtipos de tipo restrictivo y de tipo atracón compulsivo/purgativo; bulimia nerviosa (307.51) que incluye los subtipos de tipo purgativo y de tipo no purgativo; obesidad; trastorno de alimentación compulsiva; trastorno de alimentación por atracón; y trastorno de alimentación no especificado (307.50):
- viii) Trastornos del espectro autista, que incluyen trastorno autista (299.00), trastorno de Asperger (299.80), trastorno de Rett (299.80), trastorno desintegrativo infantil (299.10) y trastorno generalizado del desarrollo no especificado (299.80, que incluye el autismo atípico).
- ix) Trastorno por déficit de atención y comportamiento perturbador, que incluye los subtipos tipo combinado de déficit de atención con hiperactividad (314.01), tipo con predominio del déficit de atención del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (314.00), tipo con predominio hiperactivo-impulsivo del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (314.01) y trastorno de déficit de atención con hiperactividad no especificado (314.9); trastorno hiperkinético; trastornos de comportamiento perturbador tales como trastorno de comportamiento que incluye los subtipos de tipo de inicio en la infancia (321.81), de tipo de inicio en la adolescencia (312.82) y de inicio no especificado (312.89), trastorno negativista desafiante (313.81) y trastorno de comportamiento perturbador no especificado; y trastornos de tics y trastorno de la Tourette (307.23):
- x) Trastornos de personalidad entre ellos los subtipos trastorno paranoide de personalidad (301.0), trastorno esquizoide de la personalidad (301.20), trastorno esquizotípico de la personalidad (301.22), trastorno antisocial de la personalidad (301.7), trastorno límite de la personalidad (301.83), trastorno histriónico de la personalidad (301.50), trastorno narcisista de la personalidad (301.81), trastorno de la personalidad por evitación (301.82), trastorno de la personalidad por dependencia (301.6), trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad (301.4) y trastorno de la personalidad no especificado (301.9): y
- xi) Disfunciones sexuales, que incluyen trastornos del deseo sexual tales como el trastorno del deseo sexual hipoactivo (302.71) y trastorno por aversión al sexo (302.79); trastornos de la excitación sexual, tales como trastorno de excitación sexual en la mujer (302.72) y trastorno de la erección en el varón (302.72); trastornos orgásmicos, tales como trastorno orgásmico femenino (302.73), trastorno orgásmico masculino (302.74) y eyaculación precoz (302.75); trastornos sexuales por dolor, tales como dispareunia (302.76) y vaginismo (306.51); disfunción sexual no especificada (302.70); parafilias, tales como exhibicionismo (302.4), fetichismo (302.81), frotismo o frotteurismo (302.89), pedofilia (302.2), masoquismo sexual (302.83), sadismo sexual (302.84), fetichismo transvestista (302.3), voyeurismo (302.82) y parafilia no especificada (302.9); trastornos de la identidad sexual, tales como trastorno de la identidad sexual en niños (302.6) y trastorno de la identidad sexual en adolescentes o adultos (302.85); y trastorno sexual no especificado (302.9).
- xii) Trastorno del control de los impulsos, que incluye: trastorno explosivo intermitente (312.34), cleptomanía (312.32), juego patológico (312.31), piromanía (312.33), tricotilomanía (312.39), trastorno del control de los impulsos

no especificado (312.3), alimentación compulsiva, compras compulsivas, comportamiento sexual compulsivo y acumulación compulsiva.

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

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

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

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

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

- 20 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para el tratamiento de la hiperreflexia de la vejiga después de la inflamación de la vejiga.

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

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

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

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en combinación con otros agentes terapéuticos. También se describe en la presente memoria una combinación que comprende un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con otro agente terapéutico.

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

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

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

- 50 Cuando se combina en la misma formulación, se apreciará que dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación. Cuando se formula por separado, se pueden proporcionar en cualquier formulación cómoda, con la comodidad que se conoce para tales compuestos en la técnica. Cuando se utilizan para el tratamiento o la profilaxis del dolor, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede utilizar en combinación con otros medicamentos indicados por ser útiles para el

tratamiento o la profilaxis del dolor de origen neuropático, que incluye neuralgias, neuritis y lumbalgia, y para el dolor inflamatorio que incluye la artrosis, artritis reumatoide, dolor inflamatorio agudo, lumbalgia y migraña. Tales agentes terapéuticos incluyen, por ejemplo, los inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa 2), tales como celecoxib, deracoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, COX-189 o 2-(4-etoxifenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)-pirazolo[1,5-b]piridazina (solicitud de patente internacional WO 99/012930); inhibidores de la 5-lipoxigenasa; los AINE (antiinflamatorios no esteroideos), tales como el diclofenaco, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; bisfosfonatos, antagonistas del receptor de leucotrienos; FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad), tales como el metotrexato; agonistas del receptor A1 de la adenosina; bloqueadores del canal ionótopo de sodio, tales como la lamotrigina; moduladores del NMDA (N-metil-D-aspartato), tales como los antagonistas del receptor de la glicina o la memantina; ligandos para la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales ionótopos de calcio dependientes de voltaje, tales como gabapentina, pregabalina y solzira; antidepresivos tricíclicos tales como la amitriptilina; antiepilépticos estabilizadores de las neuronas; inhibidores de la colinesterasa, tal como la galantamina; inhibidores de la captación monoaminérgica, tales como la venlafaxina; analgésicos opioides; anestésicos locales; agonistas de 5HT₁, tales como los triptanos, por ejemplo, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, frovatriptán, almotriptán o rizatriptán; moduladores del receptor nicotínico de la acetilcolina (nACh); moduladores del receptor del glutamato, por ejemplo, moduladores del subtipo NR2B; ligandos del receptor EP₄; ligandos del receptor EP₂; ligandos del receptor EP₃; agonistas de EP₄ y agonistas de EP₂; antagonistas de EP₄; antagonistas de EP₂ y antagonistas de EP₃; ligandos del receptor de cannabinoides; ligandos del receptor de la bradiginina; receptor vainilloide o ligandos del potencial receptor transitorio (TRP); y ligandos del receptor purinérgico, entre ellos los antagonistas en P2X₃, P2X_{2/3}, P2X₄, P2X₇ o P2X_{4/7}; abridores del canal KCNQ/Kv7, tales como la retigabina; otros inhibidores de COX-2 se describen en las patentes de los EE. UU. n.ºs 5.474.995, 5.633.272, 5.466.823, 6.310.099 y 6.291.523; y en las solicitudes de patente internacional WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO 99/12930, WO 00/26216, WO 00/52008, WO 00/38311, WO 01/58881 y WO 02/18374.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 10 Los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir el TDAH: i) estimulantes, por ejemplo, metilfenidato, formulaciones de amfetamina y pemolina; y ii) no estimulantes, por ejemplo, inhibidores de recaptación de la noradrenalina (tal como la atomoxetina), agonistas del receptor adrenérgico α_2 (tal como la clonidina), antidepresivos, modafinilo e inhibidores de la colinesterasa (tales como la galantamina y el donezepilo).

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

- 20 Los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la disfunción sexual masculina: i) inhibidores de la fosfodiesterasa V, por ejemplo, vardenafil y sildenafil; ii) agonistas de la dopamina / inhibidores del transporte de la dopamina, por ejemplo, apomorfina y bupropión; iii) antagonistas del receptor adrenérgico α , por ejemplo, fentolamina; iv) agonistas de las prostaglandinas, por ejemplo, alprostadil; v) agonistas de la testosterona, tales como la testosterona; vi) inhibidores del transporte de la serotonina, por ejemplo, inhibidores de recaptación de la serotonina; v) inhibidores del transporte de la noradrenalina, por ejemplo, reboxetina; y vii) agonistas de 5-HT_{1A}, por ejemplo, flibanserina.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplos

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

5 En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, se da a conocer típicamente la referencia a una descripción o ejemplo mediante un número. Esto se proporciona simplemente para asistencia al químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote al que se hace referencia.

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

15 La configuración absoluta de los centros de asimetría dentro de los compuestos espirofusionados preparados a partir de materiales de partida aquirales y resueltos mediante el uso de la cromatografía quiral se han asignado mediante una combinación de rotación óptica y espectroscopia de RMN (para determinar la estereoquímica relativa de los centros de asimetría adyacentes) y se ha relacionado estos con los intermedios quirales y los compuestos finales que han tenido sus configuraciones absolutas determinadas mediante cristalografía de rayos X sobre un único cristal.

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

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

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

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

40 Para las reacciones que implican irradiación de microondas, se utilizó un Biotage Initiator.

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

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

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

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

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

Se utilizan las siguientes abreviaturas en la presente memoria:

	Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
	CBz	benciloxicarbonilo
	DCE	1,2-dicloroetano
5	DCM	diclorometano
	EtOAc	acetato de etilo
	Et ₂ O	éter
	HCl	ácido clorhídrico
	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
10	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	LC-MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
	mCPBA	ácido metacloroperbenzoico
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
15	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
	PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
	THF	tetrahidrofurano

Descripción 1: 3-[(*E*)-(4-Bromo-2-piridil)metilenoamino]-1-metil-pirrolidín-2-ona (D1)

20 A una solución agitada de 4-bromopiridina-2-carbaldehído (2.232,1 mg, 12 mmol) en DCM anhidro (60 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió 3-amino-1-metilpirrolidín-2-ona racémica (1.506,8 mg, 13,2 mmol) [CAS: 2483-65-0] y sulfato de magnesio (4.500 mg, 37,4 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró, y el filtrado se lavó con solución salina semisaturada. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó para dar la 3-[(*E*)-(4-bromo-2-piridil)metilenoamino]-1-metilpirrolidín-2-ona (D1) (3,15 g, 11,2 mmol, rendimiento del 93%), como un sólido crema.

300 MHz ¹H RMN δ_H (CDCl₃) 2,30-2,41 (1H, m), 2,41-2,55 (1H, m), 2,94 (3H, s), 2,46 (1H, dt), 3,60 (1H, ddd), 4,20 (1H, t), 7,50 (1H, d), 7,21 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,49 (1H, d).

Descripción 2: 3-(Bencenosulfonil)-2-(4-bromo-2-piridil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (D2)

30 Una mezcla de 3-[(*E*)-(4-bromo-2-piridil)metilenoamino]-1-metil-pirrolidín-2-ona (que se puede preparar tal y como se describe en la descripción 1) (564,3 mg, 2 mmol) y fenilvinilsulfona (339,8 mg, 2,02 mmol) en THF (10 ml) se trató con acetato de plata (333,99 mg, 2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró a través de Celite y se concentró para dar el compuesto del título (D2) como una goma marrón;

M/Z: 450, 452 (M+H⁺)

35 **Descripción 3: (5*R*)-2-(4-Bromo-piridín-2-il)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]non-1-en-6-ona (D3R) y (5*S*)-2-(4-bromo-piridín-2-il)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]non-1-en-6-ona (D3S)**

MÉTODO A

40 Una mezcla de 3-(bencenosulfonil)-2-(4-bromo-2-piridil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (que se puede preparar tal y como se describe en la descripción 2) (900,7 mg, 2 mmol) en THF (10 ml) en nitrógeno a 0° C se trató con *tert*-butóxido de potasio en THF (2,94 ml, 5 mmol) en porciones durante 10 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y a continuación se le añadió ácido acético (0,29 ml, 5 mmol), y la mezcla se filtró a través de Celite y a continuación se concentró. La cromatografía del material bruto en una columna Si-NH (acetato de etilo del 0 al 80% en isohexano) dio 329 mg de la mezcla racémica de los compuestos del título como un sólido crema.

300 MHz ¹H RMN δ_H (CDCl₃) 1,89-1,96 (1H, m), 2,13-2,23 (1H, m), 2,44 (1H, ddd), 2,58 (1H, ddd), 2,97 (3H, s), 3,20-3,44 (3H, m), 3,66-3,74 (1H, m), 7,70 (1H, d), 8,85 (1H, s), 8,97 (1H, d).

Esto se separó en dos enantiómeros mediante cromatografía quiral con una columna ChiralPak AD-H que se eluye con etanol al 15% en heptanos. La rotación óptica de los isómeros se basa en el análisis de muestras purificadas por separado;

Isómero rápido: (*R*)-2-(4-Bromo-piridín-2-il)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]non-1-en-6-ona (D3R);

5 Rotación óptica $\alpha^{D}_{22} = +86,9$ ($c = 1$, CHCl_3).

Isómero lento: (*S*)-2-(4-Bromo-piridín-2-il)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]non-1-en-6-ona (D3S);

Rotación óptica $\alpha^{D}_{22} = +85,8$ ($c = 1$, CHCl_3).

Método B

10 A una solución agitada de 3-[(*E*)-(4-bromo-2-piridil)metilenoamino]-1-metil-pirrolidín-2-ona (que se puede preparar tal y como se describe en la descripción 1) (8,1 g, 28,709 mmol) en THF anhidro (80 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente, se le añadió fenilvinilsulfona (4,926 g, 29,283 mmol) y acetato de plata (0,53 g, 3,18 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se agitó en nitrógeno en un baño con hielo y se trató con *t*-butóxido de potasio (33,78 ml de solución a 1,7 M en THF, 57,42 mmol) durante 5 minutos. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se le añadió ácido acético (3,29 ml, 57,42 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos y a continuación se filtró a través de Celite y se concentró. La cromatografía (columna Si-NH de Biotage, acetato de etilo del 10 al 100% en isohexano) seguida de la trituración del producto aislado con éter y el secado al vacío dio los compuestos del título como 5,74 g de un sólido blanquecino (racémico). La purificación como en el método A dio los enantiómeros por separado.

20 **Descripción 4: (2*R*,5*S*)-2-(4-Bromo-2-piridil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (D4R) y (2*S*,5*S*)-2-(4-bromo-2-piridil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (D4S)**

A una solución agitada de (5*S*)-2-(4-bromo-piridín-2-il)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]non-1-en-6-ona (que se puede preparar tal y como se describe en la descripción 3) (1,08 g, 3,5 mmol) en DCM anhidro (18 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió HCl concentrado (0,37 ml, 3,68 mmol) y, al cabo de 5 minutos, triacetoxiborohidruro de sodio (2.226,21 mg, 10,5 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió la solución de Na_2CO_3 saturada (aproximadamente 3 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se evaporaron los solventes y se le añadió DCM, y la solución se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para dar un aceite amarillo (aproximadamente 1,1 g) que se purificó mediante cromatografía rápida en sílice KP-NH (acetato de etilo del 0 al 100% en isohexano) para dar 614 mg del isómero *trans* predominante (D4R) y 379 mg de una mezcla de aproximadamente 6:1 del isómero *cis* (D4S) y del isómero *trans*. El isómero *trans* se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral preparativa. La caracterización basada en isómeros purificados por separado dio el isómero *trans* (2*R*,5*S*)-2-(4-bromo-2-piridil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (D4R);

300 MHz ^1H RMN δ_{H} (CDCl_3) 1,82-1,95 (2H, m), 2,00-2,24 (3H, m), 2,5 (1H, br s), 2,47-2,59 (1H, m), 2,90 (3H, s), 3,26-3,37 (2H, m), 4,68 (1H, t), 7,32 (1H, d), 7,75 (1H, s), 8,34 (1H, d).

35 Isómero *cis* (2*S*,5*S*)-2-(4-bromo-2-piridil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (D4S);

300 MHz ^1H RMN δ_{H} (CDCl_3) 1,76-1,87 (1H, m), 1,99-2,20 (4H, m), 2,29-2,40 (1H, m), 2,8 (1H, br s), 2,90 (3H, s), 2,28-3,41 (2H, m), 4,38 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,75 (1H, s), 8,38 (1H, d).

Descripción 5: 3-(Benzhidrilidenoamino)-1-metil-pirrolidín-2-ona (D5)

40 Se añadió la imina de benzofenona (200,04 g, 1.103,8 mmol) gota a gota durante 20 minutos a una solución agitada de 2-aminopirrolidinona (120 g, 1.051,2 mmol) en DCE (1000 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno en un matraz de 2 l adaptado con una barra magnética agitadora. El reactivo se lavó adicionalmente con DCE (100 ml). La solución agitada se calentó con reflujo en un bloque térmico a una temperatura del bloque de 95 °C durante 7 h, utilizando un burbujeador de N_2 que exhalaba el gas que había pasado a través de una trampa de seguridad y luego al interior de 2 l de agua a través de un embudo boca arriba (para descartar el gas de NH_3 , que se estima que es aproximadamente 23 l). La reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante una noche en N_2 . La mezcla se evaporó para dar un aceite blanquecino espeso. A esto se le añadió Et_2O (700 ml) y a esta solución agitada, en cuanto comenzó a cristalizar, se le añadió isohexano (700 ml) durante 2 minutos. A continuación, la mezcla se agitó durante 1 h y luego se filtró con succión y se lavó con Et_2O /isohexano (1:1) (500 ml). El sólido blanco se secó a 35 °C al vacío durante 3 h para proporcionar la 3-(benzhidrilidenoamino)-1-metil-pirrolidín-2-ona (D5) (259,4 g, 88,6%);

50 300 MHz RMN δ_{H} (CDCl_3) 2,15-2,49 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,26-3,34 (1H, abq), 3,52 (1H, dt), 4,23 (1H, t), 7,30-7,49 (8H, m), 7,63-7,67 (2H, m).

Descripción 6: 3-(Benzhidrilidenoamino)-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (D6)

Se añadió el *tert*-butóxido de potasio a 1,7 M en THF (602,08 ml, 1023,5 mmol) gota a gota durante un periodo de 2,5 h a una solución agitada de 3-(benzhidrilidenoamino)-1-metil-pirrolidín-2-ona (259 g, 930,48 mmol) (que se puede preparar tal y como se describe en la descripción 5) y una solución al 80% de bromuro de propargilo en tolueno (124,37 ml, 1.116,6 mmol) en THF de grado de reactivo seco en un tamiz molecular 3A (1.900 ml) a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ en nitrógeno, en un matraz de 5 l equipado con un agitador en la parte superior. Después de que se completase la adición, se agitó la mezcla a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h más. Se retiró el baño de enfriamiento y se le añadió una solución saturada de NaHCO_3 (140 ml) durante 1 minuto (a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$). Después de 5 minutos más, se le añadió la solución de NaHCO_3 saturada (1,4 l) seguida de Et_2O (1,4 l). La mezcla se agitó durante 1 h, a continuación se transfirió a un embudo de separación y le se añadió agua (1,4 l) para disolver todos los sólidos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con Et_2O (2 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se volvieron a lavar con solución salina saturada (700 ml), y se diluyó con agua (700 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó en un volumen de aproximadamente 500-600 ml después de lo cual se comenzó a producir la cristalización. A continuación, a esta mezcla agitada se le añadió isohexano (1,6 l). Después de reposar durante 15 min, el sólido crema se filtró por succión, se lavó con isohexano (500 ml), y se secó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ al vacío durante 5 h. Esto proporcionó la 3-(benzhidrilidenoamino)-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (D6) (274 g, 93%). Esto era puro por RMN, pero contenía un poco de agua adicional;

300 MHz RMN δ_{H} (CDCl_3) 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).

20 Descripción 7: (3S)-3-Amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (D7S) y (3R)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (D7R)

Método A: A una solución agitada de 3-(benzhidrilidenoamino)-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (274 g, 865,99 mmol) (que se puede preparar tal y como se describe en la descripción 6) en un matraz de 5 l equipado con un agitador en la parte superior, en THF (2,7 l), se le añadió ácido cítrico monohidrato (363,96 g, 1.732 mmol) en una porción. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, para dar un precipitado blanco espeso con algún sólido pegajoso adherido a las paredes del matraz. Este sólido pegajoso se soltó con una espátula, a continuación se le añadió dietiléter (1,3 l) y se continuó con una agitación rápida durante 1 h más. A continuación, el sólido se filtró por succión, se lavó con eficacia con Et_2O (2 x 1 l) y se secó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ al vacío durante 3 horas. Esto produjo 268 g de material. Esto se retrocristalizó a partir de MeOH caliente (1,9 l); la solución caliente se filtró por succión para dar una solución amarilla pálida transparente. La solución se dejó reposar durante 1 h y se le añadió Et_2O (3 l) con agitación. Después de reposar durante 1 h más, se filtró la mezcla y se lavó con MeOH: Et_2O (1:2) (1 l), el sólido se prensó hasta secarlo y se secó más a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ al vacío durante 6 horas para proporcionar 312 g de la sal de citrato, contaminada con metanol. En un contenedor independiente, la resina de intercambio de iones Ambersep 900 (OH) (2,31 kg, 2.722,7 mmol) se agitó durante 5 minutos con MeOH (2 l) para el lavado previo de la resina. La resina suspendida se filtró por succión y la resina lavada previamente todavía húmeda se añadió a una suspensión agitada de la sal de citrato previamente preparada en metanol (3 l) en un vaso de 10 l equipado con un agitador en la parte superior. La mezcla se agitó durante 1,5 h en total a temperatura ambiente y a continuación se filtró por succión. La resina filtrada se lavó con MeOH (2 x 1,5 l). El filtrado y los lavados se evaporaron al vacío para dar un aceite que se volvió a disolver en DCM (1,5 l) y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó en un aceite amarillo pálido, que se secó a TA durante una noche para dar la 3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (D7) (106,9 g, 79,9%);

300 MHz RMN δ_{H} (CDCl_3) 1,65 (3H, br.s), 1,94-2,05 (2H, m), 2,31-2,39 (1H, m), 2,41-2,55 (2H, m), 2,89 (3H, Me), 3,33-3,39 (2H, m).

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

45 (3S)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (D7S) 549 mg, tiempo de retención = 13,7 min (37,5%); Rotación óptica $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -81,0$ (c = 0,975, CHCl_3);

(3R)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (D7R) 407 mg, tiempo de retención = 17,9 min (36,4%); Rotación óptica $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +78,8$ (c = 0,965, CHCl_3).

Método B: (3S)-3-Amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (D7S)

50 Un reactor de laboratorio controlado con una camisa calentada/enfriada y un agitador de paletas en la parte superior se cargó con IPA (2.250 ml) y se le añadió el ácido (2S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoico (84,72 g, 367,92 mmol). La suspensión se agitó y se calentó a $75\text{ }^{\circ}\text{C}$, lo que dio una solución. A continuación se le añadió una solución de 3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (que se puede preparar tal y como se describe en la descripción 7, método A) (55,99 g, 367,92 mmol) en IPA (1.100 ml) gota a gota durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se agitó a $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, y a continuación se enfrió a $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. La reacción se alimentó con la sal del isómero (S) puro en cada caída de 1 grado de temperatura hasta que el inóculo permaneció fuera de la solución (aproximadamente $71\text{ }^{\circ}\text{C}$). La mezcla de reacción se cristalizó y se agitó a $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. Luego se enfrió la mezcla a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 20 minutos y se filtró por succión en un embudo de filtración precalentado

sobre un papel de filtro rápido. El vaso se enjuagó con IPA (600 ml) calentado previamente a 40 °C y esto se utilizó para lavar los sólidos recogidos. Los sólidos se secaron por succión hasta que no hubo más solvente y a continuación se secaron en un horno al vacío a 50 °C para dar un sólido blanco, 59,37 g, de (2*S*)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoato de (3*S*)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidín-3-il]amonio. Se retiró una porción de este material y se disolvió en metanol, se hizo pasar por una columna SCX, se lavó con metanol y a continuación se eluyó con amonio a 0,5 M en metanol. El eluido en amonio se evaporó para dar una goma amarilla pálida, que se analizó por HPLC quirral (20:80 EtOH:heptano, columna IA) y mostró el isómero *S* al 99,5% y el isómero *R* al 0,5%. El Ambersep 900-OH (500 g, 155,24 mmol) se agitó en metanol (1.000 ml) durante 5 minutos, a continuación se filtró y se secó por succión hasta que no apareció más líquido. Se añadió la resina lavada a una suspensión agitada de la sal del isómero *S* (59,37 g, 155,24 mmol) en metanol (1.000 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y a continuación se filtró. La resina se resuspendió en metanol (1.000 ml), se agitó durante una hora y a continuación se filtró. Los filtrados combinados se evaporaron para dar un aceite amarillo ligeramente turbio. El aceite se disolvió en diclorometano (aproximadamente 200 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un aceite amarillo transparente de (3*S*)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (D7*S*) (22,729 g). Este material era idéntico desde el punto de vista espectroscópico al preparado con la cromatografía quirral en el método A.

Método C: (3*R*)-3-Amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (D7*R*)

Los licores madre enriquecidos para la retrocristalización que contenían, por ejemplo, una proporción 91:9 de la sal de naproxeno de (3*R*)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona y su enantiómero (3*S*) (27 g) (que se puede obtener del procedimiento de cristalización fraccionada descrito en el método B) se evaporaron y se disolvieron en acetonitrilo a 30 °C ± 5 °C. La masa de reacción se calentó a 70 °C ± 5 °C, se agitó durante 10 minutos, y a continuación se enfrió lentamente a 40 °C ± 2 °C. Se introdujo un inóculo de la sal *R*-amina-naproxeno y la mezcla de reacción se mantuvo a 40 °C ± 2 °C durante 1 hora. La masa de reacción se enfrió a 30 °C ± 5 °C y se filtró. La sal aislada se lavó con acetonitrilo y se secó al vacío a 47,5 °C ± 2,5°C durante 6 ± 1 horas para dar 18,2 g de la sal con un exceso enantiomérico del 99,8% del isómero *R*. A continuación, el material se convirtió a la forma de base libre tal y como se describe para el enantiómero *S* en el método B para dar el compuesto del título (D7*R*). Este material era idéntico desde el punto de vista espectroscópico al preparado por cromatografía quirral en el método A.

Descripción 8: *N*-[(3*S*)-1-Metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidín-3-il]carbamato de *tert*-butilo (D8)

A una solución de (3*S*)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidín-2-ona (que se puede preparar tal y como se describe en la descripción 7) (72,66 g, 477,4 mmol) en DCM (1.000 ml) se le añadió una solución de Boc₂O (125,03 g, 572,88 mmol) en DCM (700 ml) en una porción. A continuación, la reacción se agitó a 40 °C (temperatura del baño, no temperatura interna) durante 5 h, y luego a temperatura ambiente durante un fin de semana. La reacción se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en una mezcla de Et₂O e isohexano (1:1, 250 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se filtró la suspensión y el sólido se lavó con una mezcla de Et₂O e isohexano (1:1, 250 ml), seguido de isohexano (3 x 250 ml). A continuación, el sólido se secó en un horno al vacío durante 2 horas (40 °C) para dar un sólido blanco de *N*-[(3*S*)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidín-3-il]carbamato de *tert*-butilo (D8) (99,25 g);

300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,43 (9H, s), 2,01 (1H, app.t), 2,45-2,59 (3H, m), 2,78, 2,82 (1H, 2 x br.s), 2,81 (3H, s), 3,35-3,45 (2H, m), 5,23 (1H, br.s).

Se aisló una segunda cosecha del filtrado para dar otro lote, 5,535 g de pureza similar.

Descripción 9: 2-Yodo-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridina (D9)

Se añadió cloruro de acetilo (4,45 ml, 62,6 mmol) a una solución de 2-cloro-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridina [CAS 1261856-64-7] (11,42 g, 41,73 mmol) y yoduro de sodio (31,28 g, 208,67 mmol) en MeCN (200 ml) en N₂, y la suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 18 h. Se le añadió más yoduro de sodio (20% en moles) y la agitación se continuó durante 3 h. La reacción se enfrió y la mezcla se trató con carbonato de sodio acuoso. Después de 5 minutos, se le añadió el metabisulfito de sodio sólido hasta que se consiguió la decoloración. Se añadió agua para volver a disolver un precipitado que se había formado. La mezcla se diluyó con EtOAc y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con EtOAc (2x), se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄) y el solvente se evaporó para proporcionar la 2-yodo-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridina bruta (D9) (16,3 g) como un aceite ámbar que contenía aproximadamente un ~5 % del material 2-H reducido y un ~8 % del material de partida del cloruro sin reaccionar.

300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 7,35 (1H, t) 7,42-7,28 (2H, m), 7,52-7,58 (2H, m), 7,95 (1H, s), 8,46 (1H, d).

Descripción 10: *N*-[(3*S*)-1-Metil-2-oxo-3-[3-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]prop-2-inil]pirrolidín-3-il]carbamato de *tert*-butilo (D10)

El yoduro de cobre (104,92 mg, 0,5500 mmol), seguido de PdCl₂(Ph₃P)₂ (193,34 mg, 0,2800 mmol) se añadieron por porciones a una solución de *N*-[(3*S*)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inil-pirrolidín-3-il]carbamato de *tert*-butilo (2,78 g, 11,02 mmol) (que se puede preparar tal y como se describe en la descripción 8), 2-yodo-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridina (6,03 g, 16,53 mmol) (que se puede preparar tal y como se describe en la descripción 9) y Et₂NH (5,7 ml, 55,09 mmol) en THF (60 ml) en N₂ y la reacción se agitó a 20 °C durante 18 horas. Se añadió más catalizador

PdCl₂(Ph₃P)₂ (1,25 % en moles) y CuI (2,5 % en moles). La reacción se dejó en agitación durante 3 días. El solvente se evaporó y el residuo se suspendió en EtOAc y se lavó con agua/NaHCO₃ saturado acuoso. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó para proporcionar un aceite marrón. Esto se purificó mediante un Biotage SP4, con un cartucho SNAP de 100g, y se eluyó con EtOAc del 0 al 100% en i-hexano. Se recogieron fracciones limpias y el solvente se evaporó para proporcionar un aceite amarillo. Las fracciones restantes se recogieron y se volvieron a pasar por una columna con un cartucho SP4 SNAP de 100g, MeOH/EtOAc del 0 al 10% y se recogió el producto y se combinó con el material limpio de la primera columna para proporcionar el *N*-[(3*S*)-1-metil-2-oxo-3-[3-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]prop-2-inil]pirrolidín-3-il]carbamato de *tert*-butilo (D10) (5,38 g, 10,991 mmol, rendimiento del 99,8%) como un aceite amarillo que contiene algunos restos de Ph₃P;

300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,45 (9H, s), 2,49-2,72 (2H, m), 2,82 (1H, d), 2,95 (3H, s), 3,11 (1H, d), 3,42 (1H, t), 3,57 (1H, q), 5,31 (1H, br.s), 7,34 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,54-7,61 (3H, m), 8,64 (1H, d).

Descripción 11: (3*S*)-3-Amino-1-metil-3-[3-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]prop-2-inil]pirrolidín-2-ona (D11)

Método A: Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml, 134,63 mmol) a una solución de *N*-[(3*S*)-1-metil-2-oxo-3-[3-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]prop-2-inil]pirrolidín-3-il]carbamato de *tert*-butilo (que se puede preparar tal y como se describe en la descripción 10) (5,38 g, 10,99 mmol) en DCM (50 ml) a 20 °C y la reacción se agitó hasta que se completó. Se le añadió K₂CO₃ sólido para desactivar el TFA presente y la mezcla se diluyó con agua. Las fases se separaron y la capa acuosa se lavó con diclorometano (x2). Se secaron (MgSO₄) las capas orgánicas combinadas y se evaporó el solvente para dar la (3*S*)-3-amino-1-metil-3-[3-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]prop-2-inil]pirrolidín-2-ona (D11) (4,78 g, 12,276 mmol, rendimiento del 111,7%) como un aceite ámbar que contiene algo de Ph₃P;

300 MHz ¹H RMN δ_H (CDCl₃) 1,82 (2H, br.s), 2,08 (1H, dt), 2,48 (1H, ddd), 2,78 (2H, abq), 2,93 (3H, s), 3,38-3,47 (2H, m), 7,34 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,47 (1H, s), 7,51-7,62 (3H, m), 8,66 (1H, d).

Método B: Una solución de *N*-[(3*S*)-1-metil-2-oxo-3-[3-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]prop-2-inil]pirrolidín-3-il]carbamato de *tert*-butilo (8,91 g, 18,19 mmol) (que se puede preparar tal y como se describe en la descripción 10) en 1,4-dioxano (70 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con H₂SO₄ concentrado (7,4 ml, 93,22 mmol). La mezcla se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y, después de 45 min, la mezcla de nuevo se enfrió en un baño con hielo y se trató con cautela con una solución de Na₂CO₃ saturada acuosa (~150 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar el compuesto del título (D11) como un aceite naranja (6,88 g, 97%) que coincidía desde el punto de vista espectroscópico con el preparado mediante el método A.

Descripción 12: (5*S*)-7-Metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]non-1-en-6-ona (D12)

Se añadió trifluorometanosulfonato de plata (564,86 mg, 2,2 mmol) a una solución de (3*S*)-3-amino-1-metil-3-[3-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]prop-2-inil]pirrolidín-2-ona (que se puede preparar tal y como se describe en la descripción 11) (4,28 g, 10,99 mmol) en MeCN (60 ml) a 40 °C y la reacción se agitó durante 18 horas. Se añadió más AgOTf (10 % en moles) y se continuó la agitación durante 24 horas. El solvente se evaporó y el resto se suspendió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó para proporcionar un aceite marrón claro. Este se purificó con un Isolera, con un cartucho SNAP de (50 + 100)g, eluyéndolo con del 0 al 100% (mezcla del 1% de NH₃ a 2 M en MeOH; MeOH al 9%; EtOAc al 90%) en EtOAc, lo que proporciona la (5*S*)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]non-1-en-6-ona (D12) (3,17 g, 8,1414 mmol, rendimiento del 74,1%) como un sólido marrón claro;

300 MHz ¹H RMN δ_H (CDCl₃) 1,95 (1H, ddd), 2,19 (1H, dt), 2,46 (1H, ddd), 2,59 (1H, ddd), 2,97 (3H, s), 3,26-3,49 (3H, m), 6,68 (1H, dt), 7,32 (1H, d), 7,50-7,56 (3H, m), 7,64 (1H, d), 8,36 (1H, s), 8,74 (1H, d).

Descripción 13 y descripción 14: (2*R*,5*S*)-7-Metil-6-oxo-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonano-1-carboxilato de *tert*-butilo (D13) y (2*S*,5*S*)-7-metil-6-oxo-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonano-1-carboxilato de *tert*-butilo (D14)

Se añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (698,76 μ l, 8,14 mmol) a una solución de (5*S*)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]non-1-en-6-ona (que se puede preparar tal y como se describe en la descripción 12) (3,17 g, 8,14 mmol) en DCM (60 ml) a 0 °C. Finalmente, se le añadió el triacetoxiborohidruro de sodio (5,18 g, 24,42 mmol) en una porción única y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La reacción se paró mediante la adición de Na₂CO₃ acuoso saturado y se continuó agitando durante 5 min. Las fases se separaron, se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó el solvente para proporcionar un aceite ámbar (3,24 g), una mezcla 2,3:1 de los isómeros 2*S* y 2*R* del (5*R*)-7-metil-6-oxo-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonano (3,18 g, 8,12 mmol). Esto se disolvió en DCE (60 ml) y se le añadió Boc₂O (2,4 g, 11,01 mmol) y se agitó la reacción a 40 °C durante 3 días. El solvente se evaporó para proporcionar un aceite marrón. Esto se purificó con un Biotage SP4, con un cartucho SNAP de 100g, y se eluyó con EtOAc seguido de MeOH del 0 al 10% en EtOAc. Se aisló el primero en eluir, el isómero (2*S*,5*S*)-7-metil-6-oxo-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonano-1-carboxilato de *tert*-butilo (D14) (1,03 g, 2,0956 mmol, rendimiento del 25,8%), y se vio que contenía rotámeros en el espectro de RMN;

300 MHz ^1H RMN δ_{H} (CDCl_3) 1,18 1,45 (9H, 2 x s), 1,72-1,82 (1H, m), 1,98-2,24 (3H, m), 2,35-2,78 (2H, m), 2,94, 2,98 (3H, 2 x s), 3,25-3,55 (2H, m), 5,11, 5,20 (1H, 2 x d), 7,22-7,31 (1H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 7,50-7,61 (1H, m), 7,66-7,70 (1H, m), 7,79, 7,91 (1H, 2 x d), 8,59-8,63 (1H, m), 8,66, 8,87 (1H, 2 x s).

5 El isómero más lento, el (2*R*,5*S*)-7-metil-6-oxo-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonano-1-carboxilato de *tert*-butilo (D13) (2,85 g, 5,7986 mmol, rendimiento del 71,4%) también mostró rotámeros en el espectro de RMN;

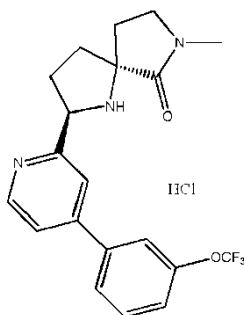
300 MHz ^1H RMN δ_{H} (CDCl_3) 1,18, 1,41 (9H, 2 x s), 1,95-2,29 (4H, m), 2,54-2,69 (1H, m), 2,79-3,03 (1H, m), 2,91, 2,95 (3H x s), 3,29-3,60 (2H, m), 5,16, 5,32 (1H, 2 x dd), 7,29-7,58 (6H, m), 8,62-8,67 (1H, m).

10 **Descripción 15: (2*S*,5*S*)-7-Metil-6-oxo-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonano-1-carboxilato de *tert*-butilo (D15)**

15 Una solución de la (2*S*,5*S*)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona bruta (que se puede aislar tal y como se describe en el ejemplo 2, método B) (111 mg, 0,2800 mmol) en DCM (3 ml) que contenía una porción del isómero (2*R*) se trató con Boc_2O (0,08 g, 0,3700 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía con un cartucho SNAP de 10g de Biotage, y se eluyó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (D15) como un sólido blanco (124,5 mg).

M/Z : 392 ($\text{M}+\text{H}^+$) 492

Ejemplo 1: Hidrocloruro de (2*R*,5*S*)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (E1)

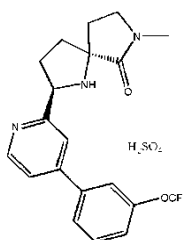


20 A una solución de la (2*R*,5*S*)-2-(4-bromo-2-piridil)-7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (que se puede preparar tal y como se describe en la descripción 4) (22 mg, 0,0709 mmol) en MeCN (1 ml) y agua (0,2000 ml) en un vaso de microondas Smith se le añadió ácido [3-(trifluorometoxi)fenil]borónico (14,605 mg, 0,0709 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,4891 mg, 0,0035 mmol) y carbonato de sodio (15,035 mg, 0,1418 mmol). Se selló el vaso de reacción y se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó con microondas a 100 °C durante 25 minutos. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con DCM dos veces, y las capas orgánicas se recogieron haciéndolas pasar por un cartucho PhaseSep. Se eluyó adicionalmente en un cartucho SCX-2 (0,5 g) y se lavó con DCM seguido de MeOH. El producto deseado se retiró del cartucho por elución con amonio en MeOH (0,2 M). La evaporación de los solventes dio un aceite amarillo. Se purificó más mediante una columna de HPLC preparativa (ChiralPak AD-H), se eluyó con etanol/n-heptano (1:3) para dar el producto deseado como un aceite ámbar;

25 300 MHz ^1H RMN δ_{H} (CDCl_3) 1,86-2,28 (5H, m), 2,50-2,62 (1H, m), 2,8 (1H, br s), 2,91 (3H, s), 2,25-3,89 (2H, m), 4,77 (1H, t), 7,29 (1H, d), 7,32 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,53 (1H, q), 7,60 (1H, d), 7,70 (1H, s), 8,62 (1H, d).

35 Esto se convirtió en el hidrocloruro de (2*R*,5*S*)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (E1) mediante la adición de HCl (1 M en éter dietílico) a una solución de la base libre en DCM. La evaporación seguida de un secado adicional a presión reducida dio un sólido ámbar. Este último se secó más a presión reducida a 40 °C para dar el compuesto del título con un rendimiento del 58%;

M/Z : 392 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 2: Hidrato de hemisulfato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (E2)

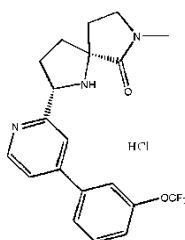
5 Método A. El (2R,5S)-7-metil-6-oxo-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-1-carboxilato de *tert*-butilo (que se podría preparar tal y como se describe en la descripción 13) (2,85 g, 5,8 mmol) se añadió a una solución de HCl a 4 M en dioxano (10 ml, 40 mmol) en DCM (20 ml) a 20 °C y la reacción se agitó durante 18 horas. El solvente se evaporó y el residuo se suspendió en DCM. Esto se trató con NaHCO₃ acuoso saturado y se separaron las fases. La capa acuosa se lavó con DCM (3x), se secó la capa orgánica combinada (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó para proporcionar un aceite ámbar (2,32 g). Esto se purificó en un cartucho SNAP de 100g, con MeOH del 0 al 10% en EtOAc. Se recogieron las fracciones del producto limpio deseado y el solvente se evaporó para proporcionar la (2R,5S)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona como un aceite amarillo pálido idéntico al preparado en el ejemplo 1.

15 Se añadió ácido sulfúrico (0,26 ml, 4,6 mmol) a una solución de este material (1,8 g, 4,6 mmol) en DCM (17 ml) a 20 °C y la reacción se agitó durante 5 min. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua desionizada. Esto se liofilizó durante 20 horas para dar el hidrato de hemisulfato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (E2) (2,14 g) como un sólido incoloro;

300 MHz ¹H RMN δ_H (MeOD) 2,26-2,49 (4H, m), 2,70 (1H, dt), 2,82-2,91 (1H, m), 2,98 (3H, s), 3,56 (2H, dd), 5,31 (1H, m), 7,46 (1H, d), 7,68 (1H, t), 7,82 (1H, s), 7,77 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 7,87 (1H, s), 8,73 (1H, d).

20 Método B. Una solución de la (5S)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]non-1-en-6-ona (que se podría preparar tal y como se describe en la descripción 12) (5,77g, 14,82 mmol) en DCM (75 ml) se enfrió a -78 °C en nitrógeno y se le añadió gota a gota una solución del complejo de borano *tert*-butilamina (1,43 g, 16,44 mmol) en DCM (15 ml), y manteniendo la temperatura interna por debajo de -70 °C durante 10 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 90 min y a continuación se retiró el baño de enfriamiento y se le añadió ácido clorhídrico a 5 M (30 ml, 150 mmol) a través de un embudo de goteo durante 1 a 2 min. La mezcla se llevó a 25-30 °C con un baño María y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min. Se añadió más DCM (200 ml) y a continuación la mezcla se vertió lentamente en un vaso de precipitados que contenía carbonato de sodio (17,28 g, 163,01 mmol) en agua (150 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Las capas se separaron y la capa acuosa (pH 9) se reextrajo con DCM (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar una goma amarilla, una mezcla 15:1 de los isómeros (2R,5S) y (2S,5S). Esta mezcla se separó mediante cromatografía con un cartucho SNAP de 340g de Biotage y elución con amonio metanólico a 0,5 M al 5% en acetato de etilo (isocrático) para obtener el isómero principal (2R,5S)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (5,76 g), incrementando al 10% de amonio metanólico a 0,5 M para eluir el isómero menor (2S,5S)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (111 mg) que estaba contaminado con trazas del isómero (2R,5S). El isómero (2R,5S) era idéntico desde el punto de vista espectroscópico al preparado en el ejemplo 1. A continuación, se convirtió en la forma de sal: Se añadió ácido sulfúrico (0,75 ml, 13,48 mmol) a una solución de la (2R,5S)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (5,27 g, 13,48 mmol) en DCM (70 ml) a 20 °C y la reacción se agitó durante 5 min. El solvente se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico y se secó. Este sólido (aproximadamente 6 g) se disolvió en acetona (30 ml) y a continuación se añadió gota a gota al éter dietílico (600 ml) con agitación rápida.

40 La mezcla se agitó durante 10 min y a continuación el sólido se recogió por filtración y se secó en un horno al vacío a 50 °C durante una noche. El sólido se disolvió en agua desionizada (~60 ml), se filtró y se liofilizó, y a continuación se secó en un horno al vacío a 50 °C durante 3 horas. Esto dio el material del título (E2) como un sólido de color crema (5,9 g) idéntico desde el punto de vista espectroscópico al preparado mediante el método A.

Ejemplo 3: Hidrocloruro de (2S,5S)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (E3)

5 Una solución de (2S,5S)-7-metil-6-oxo-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonano-1-carboxilato de *tert*-butilo (que se podría preparar tal y como se describe en la descripción 15) (124,5 mg, 0,2500 mmol) en HCl en dioxano (3 ml, 12 mmol) se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en metanol y se hizo pasar a través de un cartucho SCX, se lavó con metanol y el producto se eluyó con NH₃ a 0,5 M en metanol para dar la base libre como una goma transparente (97 mg);

10 300 MHz ¹H RMN δ_H (CDCl₃) 1,83-1,89 (1H, m), 2,13-2,21 (4H, m), 2,40 (1H, m), 2,9 (1H, br.s), 2,94 (3H, s), 3,30-3,43 (2H, m), 4,50 (1H, t), 7,31 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,53 (2H, t), 7,64 (1H, d), 7,87 (1H, s), 8,64 (1H, d).

15 Una solución de este material en DCM (2 ml) se trató con HCl en éter (0,27 ml, 0,2700 mmol) y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 minutos. El solvente se evaporó casi hasta secarlo completamente y a continuación se le añadió éter dietílico (20 ml) para precipitar el producto. El sólido se recogió por filtración y a continuación se secó en un horno al vacío durante una noche a 45 °C para proporcionar el compuesto del título (E3) (84 mg);

M/Z : 392 (M+H⁺).

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Los compuestos de la invención se analizaron con un ensayo QPatch NaV1.7.

Ensayo QPatch NaV1.7

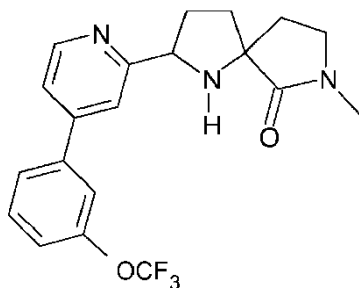
20 Las células HEK293-hNav1.7 se hicieron crecer en el medio de cultivo DMEM-F12 + SBF al 10% a 37 °C. A una confluencia del 50-70%, las células se disociaron de los frascos de cultivo y se trituraron para asegurar la suspensión de las células unicelulares; se midió la densidad celular y se ajustó a 2-3 x 10⁶ células/ml. Los registros se obtuvieron con QPatch16x. La solución externa era (en mM): NaCl, 128; KCl, 5; MgCl₂, 2; CaCl₂, 2; Glucosa, 30; HEPES, 15; pH 7,3, 305-315 mOsm. Después de la formación del sello y del acceso a todas las células con la
 25 solución interna (que contiene en mM: CsF, 135; EGTA/CsOH, 1/5; HEPES, 10; NaCl, 10; pH 7,3, 310-320 mOsm), se aplicaron los protocolos de pulsos de voltaje. Inicialmente, se utilizó un protocolo de voltaje de inactivación en estado estacionario para determinar el voltaje semimáximo para la inactivación en estado estacionario (V_{1/2} IEE). Se utilizaron dos voltajes constantes para determinar la inhibición del fármaco problema: -90 mV, donde la mayoría de los canales están en un estado cerrado; y V_{1/2} IEE, donde la mitad de los canales están inactivos. Las corrientes
 30 se desencadenan cada 10 s escalonadamente hasta un potencial de membrana de 0 mV durante 20 ms. Se derivaron las respuestas de las concentraciones acumulativas de cuatro puntos mediante la determinación de la amplitud de la corriente del pico en cada concentración del fármaco problema durante una aplicación de 120 s. Las curvas se ajustaron con la ecuación de Hill, que produjo valores de pIC₅₀ a los potenciales constantes de -90 mV y de V_{1/2} IEE.

Número del ejemplo	QP Nav1.7 -90mV pIC50	QP Nav1.7 V1/2 IEE pIC50
1	4,3	5,5

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) que es la 7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona:

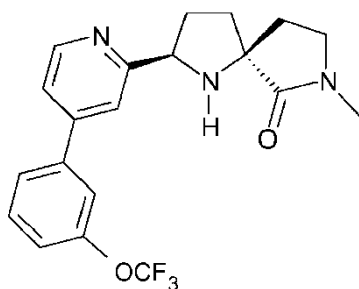


5

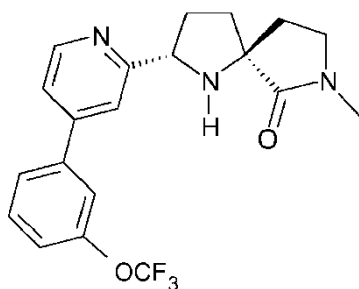
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

2. Un compuesto según se define en la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto según cualquiera de las fórmulas (Ia)-(Ic):

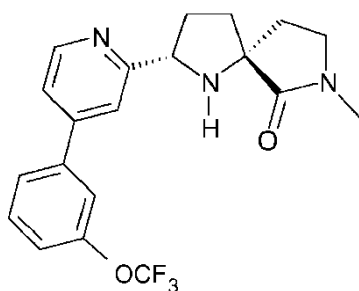


(Ia);

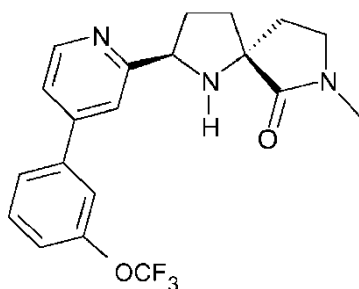


(Ib);

10

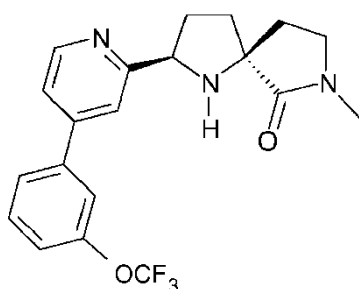


(Ic); o



(Id).

3. Un compuesto según se define en la reivindicación 2, en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia).

5 4. Un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1, que es:

hidrocloruro de (2*R*,5*S*)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (E1).

5. Un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1, que es:

hidrato de hemisulfato de (2*R*,5*S*)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (E2).

6. Un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1, que es:

10 hidrocloruro de (2*S*,5*S*)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridil]-1,7-diazaspiro[4.4]nonán-6-ona (E3).

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con uno o varios vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 8. Un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado en tratamientos.

9. Un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la modulación de los canales ionótopos de sodio dependientes de voltaje.

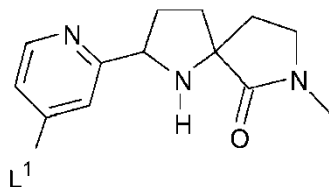
20 10. Un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado para el tratamiento del dolor neuropático.

25 11. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, trastornos inflamatorios, enfermedades oftálmicas, enfermedades pulmonares, trastornos del tubo digestivo, cefalea, esclerosis múltiple, isquemia de miocardio, depresión y trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, trastornos relacionados con sustancias, deterioro cognitivo, trastornos del sueño, trastornos de alimentación, trastornos del espectro autista, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastorno de personalidad, disfunción sexual, trastorno del control de los impulsos, trastornos bipolares, trastornos relacionados con la nicotina, trastornos tratables y/o prevenibles con anticonvulsivos, hiperreflexia de la vejiga después de la inflamación de la vejiga, enfermedades neurodegenerativas y neurodegeneración, esclerosis lateral amiotrófica, neuroinflamación, neurodegeneración después de un accidente cerebrovascular, paro cardíaco, derivación pulmonar, lesión cerebral o lesión de la médula espinal traumáticas, o acúfenos.

30

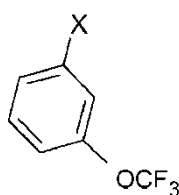
12. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

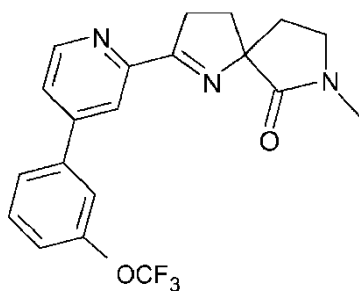
5 o un derivado protegido del mismo, en donde L¹ representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno (p. ej., bromo) o un grupo -O-SO₂CF₃, con un compuesto de fórmula (III):



(III)

en donde X representa ácido borónico;

(b) reducción de un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

10

o un derivado protegido del mismo;

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

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