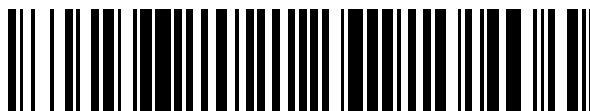


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 308**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2013 PCT/GB2013/051336**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013 WO13175206**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2013 E 13725439 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2861594**

54 Título: **Compuestos novedosos**

30 Prioridad:

22.05.2012 GB 201209015

22.05.2012 US 201261650325 P

06.03.2013 US 201361773710 P

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

20.02.2017

73 Titular/es:

CONVERGENCE PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)

90 High Holborn
London WC1V 6XX, GB

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 602 308 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos novedosos

5 CAMPO DE LA INVENCION

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

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

15

20

25

30

La familia de canales de sodio activados por voltaje está compuesta por 9 subtipos, 4 de los cuales se encuentran en el cerebro, NaV1.1, 1.2, 1.3 y 1.6. De los otros subtipos, NaV1.4 se encuentra solo en músculo esquelético, NaV1.5 es específico de músculo cardiaco y NaV1.7, 1.8 y 1.9 se encuentran predominantemente en neuronas sensoriales. El sitio de unión teorizado para bloqueantes de canal de sodio dependientes del estado es el sitio de unión de anestésico local (LA) en el vestíbulo interno del poro de S6 transmembrana del dominio IV. Los residuos críticos están localizados en una región altamente conservada entre los diferentes subtipos, presentando por tanto un reto para el diseño de nuevos subtipos de fármacos selectivos. Los fármacos tales como lidocaína, lamotrigina y carbamazepina no distinguen entre los subtipos. Sin embargo, puede conseguirse selectividad y puede mejorarse además funcionalmente como resultado de las diferentes frecuencias a las que funcionan los canales.

35

40

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

45

50

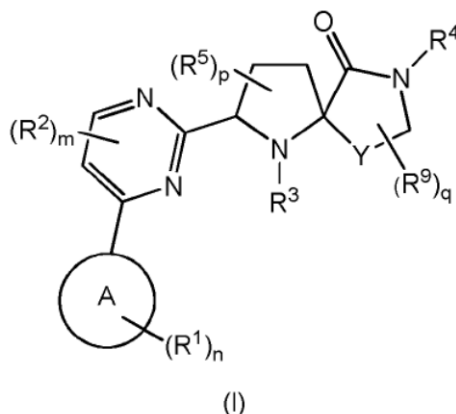
El documento WO 2007/042240 (Glaxo Group Limited) describe una serie de derivados de alfa-aminocarboxamida cuaternaria como moduladores de canales de sodio activados por voltaje.

55

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

60 RESUMEN DE LA INVENCION

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

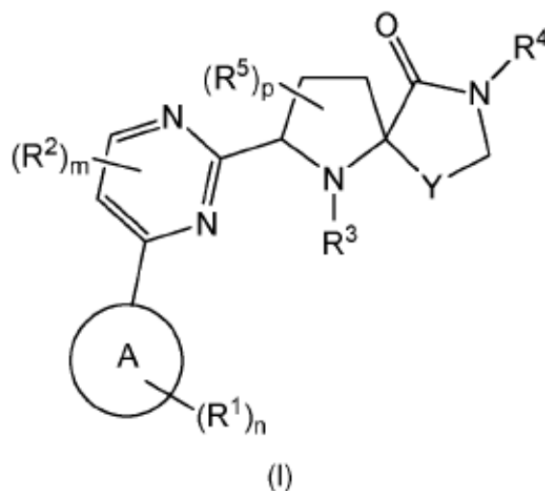


donde:

- 5 el anillo A representa un anillo de fenilo, un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros o un grupo heterocíclico bicíclico aromático o no aromático de 5 a 12 miembros;
 n representa un entero seleccionado de entre 0 a 4;
 cada R¹ representa independientemente alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -Z-cicloalquilo C₃₋₆, halógeno, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, halogenoalcoxilo C₁₋₆, -Z-fenilo, -Z-Het, -CN, -CONR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -Z-alquilo C₁₋₃,
 10 donde dicho grupo Het representa un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros, donde dicho fenilo o grupo Het de R¹ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (p.ej. 1, 2 o 3) grupos R⁸ y donde n representa un entero mayor de 1, representando dichos grupos R¹ no más de un grupo -Z-fenilo o -Z-Het;
 Z representa un enlace o un ligador seleccionado de entre -O-, -CH₂-, -CH₂-O- u -O-CH₂-;
 15 R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R⁶ y R⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, se unen formando un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros;
 R⁸ representa alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, halogenoalcoxilo C₁₋₆, -CN o -NR⁶R⁷;
 m representa un entero seleccionado de entre 0 a 2;
 20 cada R² representa independientemente alquilo C₁₋₆, alquenido C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, halogenoalcoxilo C₁₋₆, -CN o -NR⁷R⁸;
 R³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 p representa un entero de 0 a 3;
 25 cada R⁵ representa independientemente alquilo C₁₋₃ o flúoro;
 Y representa -CH₂- o -(CH₂)₂-;
 q representa un entero seleccionado de entre 0 a 2; y
 R⁹ representa alquilo C₁₋₃.

30 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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



donde:

- el anillo A representa un anillo de fenilo, un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros o un grupo heterocíclico
 5 bicíclico aromático o no aromático de 5 a 12 miembros;
 n representa un entero seleccionado de entre 0 a 4;
 cada R^1 representa independientemente alquilo C_{1-6} , alquenido C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -Z-cicloalquilo C_{3-6} , halógeno, halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , halogenoalcoxilo C_{1-6} , -Z-fenilo, -Z-Het, -CN, -CONR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -Z-alquilo C_{1-3} ,
 10 donde dicho grupo Het representa un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros, donde dicho fenilo o grupo Het de R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (p.ej. 1, 2 o 3) grupos R^8 y donde n representa un entero mayor de 1, representando dichos grupos R^1 no más de un grupo -Z-fenilo o -Z-Het;
 Z representa un enlace o un ligador seleccionado de entre -O-, -CH₂-, -CH₂-O- u -O-CH₂-;
 R^6 y R^7 representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o R^6 y R^7 , junto con el átomo de nitrógeno al que
 15 están enlazados, se unen formando un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros;
 R^8 representa alquilo C_{1-6} , alquenido C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halógeno, halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , halogenoalcoxilo C_{1-6} , -CN o -NR⁶R⁷;
 m representa un entero seleccionado de entre 0 a 2;
 cada R^2 representa independientemente alquilo C_{1-6} , alquenido C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halógeno, halogenoalquilo C_{1-6} ,
 20 alcoxilo C_{1-6} , halogenoalcoxilo C_{1-6} , -CN o -NR⁷R⁸;
 R^3 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R^4 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 cada R^5 representa independientemente alquilo C_{1-3} o flúor;
 Y representa -CH₂- o -(CH₂)₂- y
 25 p representa un entero de 0 a 3.

El término "halo" o "halógeno" como se usa en la presente memoria hace referencia a flúor, cloro, bromo o yodo.

- El término "alquilo C_{1-3} " como se usa en la presente memoria como grupo o como parte de un grupo hace referencia
 30 a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. El término "alquilo C_{1-6} " como se usa en la presente memoria como grupo o como parte de un grupo hace referencia a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo y similares.

- 35 El término "alquenido C_{2-6} " como se usa en la presente memoria como grupo o como parte de un grupo hace referencia a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono-carbono.

- 40 El término "alquinilo C_{2-6} " como se usa en la presente memoria como grupo o parte de un grupo hace referencia a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un triple enlace carbono-carbono.

- El término "alcoxilo C_{1-6} " como se usa en la presente memoria como grupo o parte de un grupo hace referencia a un
 45 grupo -O-alquilo C_{1-6} donde alquilo C_{1-6} es como se define en la presente memoria. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y similares.

El término “halogenoalquilo C₁₋₆” como se usa en la presente memoria como grupo o parte de un grupo hace referencia a un grupo alquilo C₁₋₆ como se define en la presente memoria donde uno o más de un átomo de hidrógeno están reemplazados por un halógeno. El término “halogenoalquilo C₁₋₆” por lo tanto incluye monohalogenoalquilo C₁₋₆ y también polihalogenoalquilo C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados por un halógeno, de modo que el halogenoalquilo C₁₋₆ puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Los ejemplos de dichos grupos incluyen fluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

El término “halogenoalcoxilo C₁₋₆” como se usa en la presente memoria como grupo o parte de un grupo hace referencia a un grupo –O-alquilo C₁₋₆ como se define en la presente memoria, donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno. El término “halogenoalcoxilo C₁₋₆” incluye por lo tanto monohalogenoalcoxilo C₁₋₆ y también polihalogenoalcoxilo C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados por un halógeno, de modo que el halogenoalcoxilo C₁₋₆ puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Los ejemplos de dichos grupos incluyen fluoroetiloxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo y similares.

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

El término anillo heterocíclico no aromático de 4 o 7 miembros significa un grupo heterociclilo que contiene uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de hidrógeno y uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre; estando el carbono y los heteroátomos interconectados formando un anillo. El término “no aromático” engloba, a menos que el contexto indique otra cosa, sistemas de anillo insaturados sin carácter aromático, sistemas de anillo heterociclilo parcialmente saturado y totalmente saturado. Los términos “insaturado” y “parcialmente saturado” hacen referencia a anillos donde la estructura o estructuras de anillo contienen átomos que comparten más de un enlace de valencia, es decir, el anillo contiene al menos un enlace múltiple, p.ej., un enlace C=C, C≡C o N=C. El término “saturado” o “totalmente saturado” hace referencia a anillos donde no hay enlaces múltiples entre átomos de anillo. Los ejemplos particulares incluyen morfolina, piperidina (p.ej. 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), piperidona, pirrolidina (p.ej. 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, azetidina, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (p.ej. 4-tetrahidropirano), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazona, piperazina y N-alquilpiperazinas tales como N-metilpiperazina. En general, los grupos heterociclilo no aromáticos preferidos incluyen grupos saturados tales como piperidina, pirrolidina, azetidina, morfolina, piperazina y N-alquilpiperazinas.

El término anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros significa un anillo heterociclilo no aromático como se define en la presente memoria donde el anillo debe contener al menos un átomo de nitrógeno de anillo. Los ejemplos particulares de grupos heterociclilo no aromático que contienen nitrógeno incluyen aziridina, morfolina, tiomorfolina, piperidina (p.ej. 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (p.ej. 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, dihidrotiazol, imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 6H-1,2,5-tiadiazina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alquilpiperazinas tales como N-metilpiperazina.

Los ejemplos particulares de grupos heterocíclicos bicíclicos de 5 a 12 miembros comprenden típicamente grupos que contienen un anillo de 5 miembros fusionado con otro anillo de 5 miembros e incluyen, pero sin limitación, imidazotiazol (p.ej. imidazo[2,1-*b*]tiazol) e imidazoimidazol (p.ej. imidazo[1,2-*a*]imidazol).

Los ejemplos particulares de grupos heterocíclicos bicíclicos de 5 a 12 miembros comprenden típicamente grupos que contienen un anillo de 6 miembros fusionado con un anillo de 5 miembros e incluyen, pero sin limitación, grupos benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (p.ej., adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina (p.ej. pirazolo[1,5-*a*]pirimidina), triazolopirimidina (p.ej. [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina), benzodioxol, imidazopiridina y pirazolopiridina (p.ej. pirazolo[1,5-*a*]piridina).

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

Los ejemplos particulares de grupos heterocíclicos bicíclicos de 5 a 12 miembros comprenden típicamente grupos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático e incluyen grupos tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, dihydrobenzotiofeno, dihydrobenzofurano, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofurano, tetrahydrotriazolopirazina (p.ej. 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina), cromano, 5 tiocromano, isocromano, cromeno, isocromeno, benzodioxano, benzoxazina, benzodiacetina e indolina.

Para evitar dudas, a menos que se indique otra cosa, el término "sustituido" significa sustituido con uno o más grupos definidos. En el caso donde los grupos puedan seleccionarse de entre una serie de grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

10

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

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

En una realización, n representa un entero seleccionado de entre 0 a 3. En una realización adicional, n representa un entero seleccionado de entre 1 a 2. En una realización, n representa 1. En una realización alternativa, n representa 2.

En una realización, R¹ representa independientemente alquilo C₁₋₆ (tal como metilo, etilo o isopropilo), halógeno (tal como flúor o cloro), halogenoalquilo C₁₋₆ (tal como CF₃), alcoxilo C₁₋₆ (tal como -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-butilo, -OCH(Me)₂ u -O-CH₂-CH(Me)₂), halogenoalcoxilo C₁₋₆ (tal como -O-CF₃, -OCHF₂ o -CH₂-O-CF₃), -Z-arilo (tal como -O-fenilo, -O-CH₂-fenilo o -CH₂-O-fenilo), -CN, -CONR⁶R⁷ (tal como CONH₂) o -NR⁶R⁷ (tal como -N(Me)₂), donde dichos grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más (p.ej. 1, 2 o 3) grupos R⁸ tales como halógeno (p.ej. flúor) o halogenoalcoxilo C₁₋₆ (p.ej. -O-CF₃).

En una realización adicional, R¹ representa independientemente alquilo C₁₋₆ (tal como metilo), halógeno (tal como flúor o cloro), halogenoalquilo C₁₋₆ (tal como CF₃), alcoxilo C₁₋₆ (tal como -O-metilo, -O-etilo u -O-CH(Me)₂), halogenoalcoxilo C₁₋₆ (tal como -O-CF₃ u -OCHF₂), -CN o -CONR⁶R⁷ (tal como CONH₂).

En aún otra realización, R¹ representa independientemente halógeno (tal como flúor o cloro), halogenoalquilo C₁₋₆ (tal como CF₃), alcoxilo C₁₋₆ (tal como -O-metilo, -O-etilo u -O-CH(Me)₂) o halogenoalcoxilo C₁₋₆ (tal como -O-CF₃ o -OCHF₂).

En aún otra realización, R¹ representa independientemente halógeno (tal como flúor), halogenoalquilo C₁₋₆ (tal como CF₃), alcoxilo C₁₋₆ (tal como -O-etilo) o halogenoalcoxilo C₁₋₆ (tal como -O-CF₃).

En aún otra realización, R¹ representa independientemente halogenoalquilo C₁₋₆ (tal como CF₃).

En una realización, Z representa -O-, -CH₂-O- u -O-CH₂-.

En una realización, R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆. En una realización adicional, R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno o metilo. En aún otra realización, R⁶ y R⁷ representan ambos hidrógeno.

En una realización, R⁸ representa halógeno (p.ej., flúor o cloro) o halogenoalcoxilo C₁₋₆ (p.ej. -O-CF₃).

En una realización, m representa un entero seleccionado de entre 0 a 1. En una realización, m representa 1. En una realización alternativa, m representa 0.

En una realización, R² representa independientemente alquilo C₁₋₆, halógeno, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ o halogenoalcoxilo C₁₋₆. En una realización adicional, R² representa independientemente alquilo C₁₋₆ (tal como metilo), halógeno (tal como flúor) o alcoxilo C₁₋₆ (tal como -OC(Me)₃). En una realización adicional, R² representa independientemente alquilo C₁₋₆ (tal como metilo).

En una realización, R³ representa hidrógeno o metilo. En una realización adicional, R³ representa hidrógeno.

En una realización, R⁴ representa hidrógeno, metilo o etilo. En una realización adicional, R⁴ representa hidrógeno o metilo.

Cuando está presente, R⁵ independientemente representa alquilo C₁₋₃ (tal como metilo) o fluoro. En una realización

adicional, R⁵ representa metilo o fluoro. En aún otra realización, R⁵ representa metilo. En una realización alternativa, R⁵ representa fluoro. En una realización, p representa 0 a 2. En una realización adicional, p representa 0. En una realización alternativa, p representa 2. Para evitar dudas, debería afirmarse que R⁵ puede estar presente en cualquier posición en cualquiera de los espiroanillos.

5

En una realización, Y representa un grupo -CH₂-. En una realización alternativa, Y representa un grupo -(CH₂)₂-.

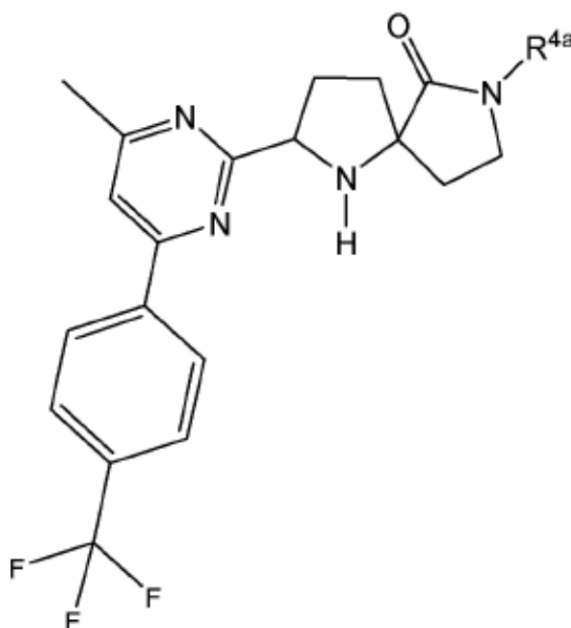
En una realización, q representa 0 o 1. En una realización adicional, q representa 0. En una realización alternativa, q representa 2.

10

En una realización, R⁹ representa metilo.

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

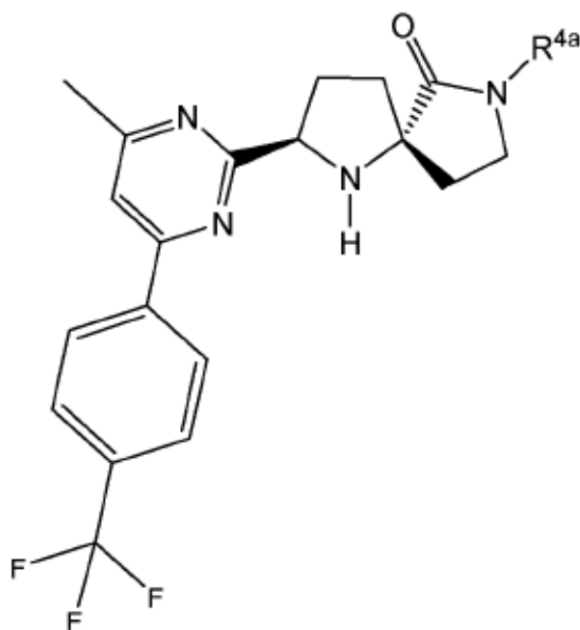
15



(I)^a

donde R^{4a} representa hidrógeno o metilo. En una realización, el compuesto de fórmula (I)^a es un compuesto seleccionado de entre el Ejemplo 7 y los Ejemplos 39 a 42. En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I)^a es un compuesto seleccionado de entre el Ejemplo 7, la base libre del Ejemplo 7 y los Ejemplos 7a y 7b.

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

(I)^b

donde R^{4a} representa hidrógeno o metilo. En una realización, el compuesto de fórmula (I)^b es un compuesto seleccionado del Ejemplo 7 y del Ejemplo 39. En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I)^b es un compuesto seleccionado del Ejemplo 7, la base libre del Ejemplo 7 y los Ejemplos 7a y 7b.

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

- clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E1);
- 10 clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E2);
 clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E3);
 clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E4);
 clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E5);
 clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E6);
- 15 clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E7);
 sal de ácido sulfúrico de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E7a);
 hidrato de sal de ácido sulfúrico de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E7b);
- 20 clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E8);
 clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E9);
 clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E10);
 clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E11);
 clorhidrato de (2R,6S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4.5]decan-7-ona (E12);
- 25 clorhidrato de (2S,6S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4.5]decan-7-ona (E13);
 clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E14);
 clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E15);
 clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E16);
 clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E17);
- 30 clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E18);
 clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E19);
 clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E20);
 clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E21);
 clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E22);
- 35 clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-(4-isopropoxifenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E23);
 clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-(4-isopropoxifenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E24);
 clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-(4-isopropoxifenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E25);
 clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-(4-isopropoxifenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E26);
 clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona
- 40 (E27);

- clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E28);
 clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E29);
 5 clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E30);
 clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E31);
 clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E32);
 10 clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E33);
 clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E34);
 15 clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E35);
 clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E36);
 clorhidrato de (2R,6R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4.5]decan-7-ona (E37);
 20 clorhidrato de (2S,6R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4.5]decan-7-ona (E38);
 clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E39);
 clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E40);
 clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E41);
 clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E42);
 25 clorhidrato de (2R,5S)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E43);
 clorhidrato de (2S,5S)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E44);
 clorhidrato de (2S,5R)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E45); y
 30 clorhidrato de (2R,5R)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E46)
 o una sal, solvato o preparación de base libre farmacéuticamente aceptable alternativo de los mismos.

- 35 En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de E1-E22 o una sal, solvato o preparación de base libre farmacéuticamente aceptable alternativo de los mismos.

- En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) es (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E7). En una realización alternativa, el compuesto de fórmula (I) es monosal de ácido sulfúrico de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E7a) o hidrato de monosal de ácido sulfúrico de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E7b). En una realización alternativa, el compuesto de fórmula (I) es la base libre de
 45 E7, es decir, (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es distinto de 7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como:

- 50 (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona;
 clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E7);
 monosal de ácido sulfúrico de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E7a);
 hidrato de monosal de ácido sulfúrico de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E7b); y
 55 (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona.

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

60

La referencia a un compuesto de fórmula (I) y subgrupos del mismo incluye también formas iónicas, sales, solvatos, isómeros geométricos y estereocóquímicos, tautómeros,

N-óxidos, ésteres, isótopos y formas protegidas de los mismos, por ejemplo, como se discuten a continuación, preferiblemente sales o tautómeros o isómeros o N-óxidos o solvatos de los mismos, y más preferiblemente sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de los mismos, y aún más preferiblemente sales o tautómeros o solvatos de los mismos. De aquí en adelante, se hace referencia a los compuestos y sus formas iónicas, sales, solvatos, isómeros
5 geométricos y estereoquímicos, tautómeros,

N-óxidos, ésteres, isótopos y formas protegidas de los mismos como se definen en cualquier aspecto de la invención (excepto los compuestos intermedios en procesos químicos), como "compuestos de la invención".

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

15 Las sales de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales, tales como los procedimientos descritos en "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, tapa dura, 388 páginas, agosto de 2002.

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

25 Las sales de adición de ácido (monosales o disales) pueden formarse con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen monosales o disales formadas con un ácido seleccionado de entre el grupo consistente en ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (p.ej. L-ascórbico), L-aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) canfórico, canfosulfónico, (+)-(1S)-canfo-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico,

30 dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (p.ej. D-glucurónico), glutámico (p.ej. L-glutámico), α -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, ácidos halogenhídricos (p.ej. bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico), isetiónico, láctico (p.ej. (+)-L-láctico, (\pm)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, (\pm)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico,
35 orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, pirúvico, L-piroglutamico, salicílico, 4-aminosalicílico, sebáico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, *p*-toluenosulfónico, undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

Un grupo particular de sales consiste en sales formadas con ácidos acético, clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico,
40 sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, sulfúrico, metanosulfónico (mesilato), etanosulfónico, naftalenosulfónico, valérico, acético, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico. Es una sal particular la sal clorhidrato. Es otra sal particular el hidrogenosulfato.

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

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

50

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

Los especialistas en la materia de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en que se hacen reaccionar o en los que precipitan o cristalizan. Estos complejos son
60 conocidos como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua es conocido como "hidrato". Los solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto de la invención están 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.

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

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

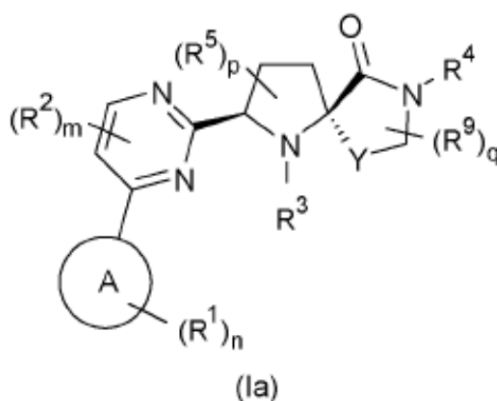
Los N-óxidos pueden formarse mediante tratamiento de la correspondiente amina con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (p.ej., un ácido peroxicarboxílico), véase por ejemplo "Advanced Organic Chemistry", de Jerry March, 4ª edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente,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

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

Están también incluidos en el alcance del compuesto y diversas sales de la invención los polimorfos del mismo.

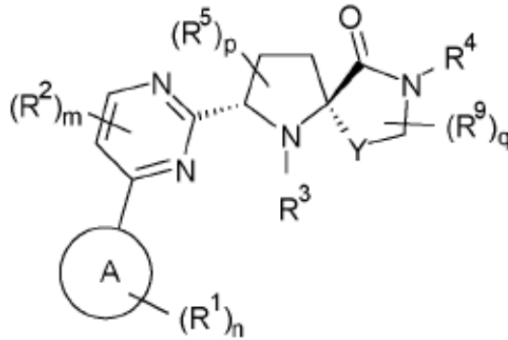
30 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en una serie de diferentes formas isoméricas geométricas y tautoméricas y las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen todas dichas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas isoméricas geométricas o tautoméricas y solo se describe o muestra específicamente una, todas las demás están no obstante englobadas por la fórmula (I).

35 En una realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (Ia)



40 donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁹, m, n, p, q, Y y A son como se definen en la presente memoria para compuestos de fórmula (I). En una realización del compuesto de fórmula (Ia), q representa 0.

En una realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (Ib)

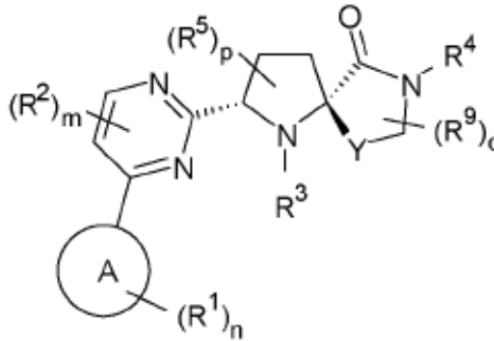


(Ib)

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , m , n , p , q , A e Y son como se definen en la presente memoria para compuestos de fórmula (I). En una realización del compuesto de fórmula (Ib), q representa 0.

5

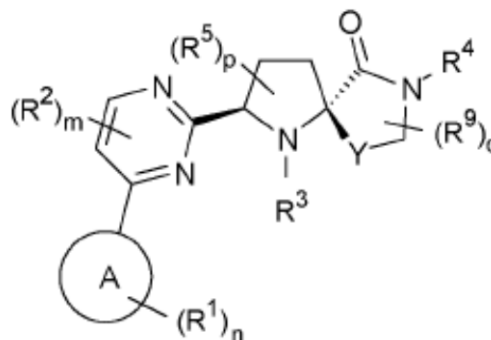
En una realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (Ic)



(Ic)

10 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , m , n , p , q , A e Y son como se definen en la presente memoria para compuestos de fórmula (I). En una realización del compuesto de fórmula (Ic), q representa 0.

En una realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (Id)



(Id)

15

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , m , n , p , q , A e Y son como se definen en la presente memoria para compuestos de fórmula (I). En una realización del compuesto de fórmula (Id), q representa 0.

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I) donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrados habitualmente en la naturaleza.

5

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

10

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), por ejemplo aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. Los compuestos de fórmula (I) pueden tener también propiedades de diagnóstico valiosas porque pueden usarse para detectar o identificar la formación de un complejo entre un compuesto marcado y otras moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores. Los procedimientos de detección o identificación pueden usar compuestos que están marcados con agentes marcadores tales como radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminosas (por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, aecuarina y luciferasa), etc. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H (T) y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles con este fin en vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios de detección.

20

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H (D), puede procurar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por ello puede preferirse en algunas circunstancias.

25 La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de dianas.

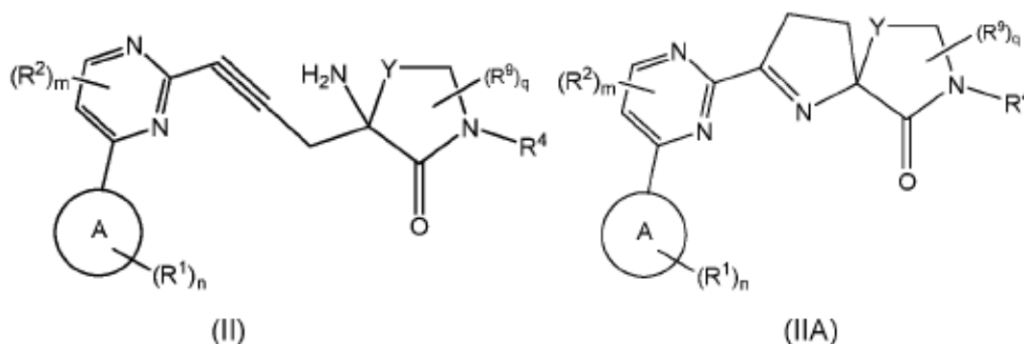
Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los

30 Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente memoria que comprende:

35

(a) formación de un compuesto de fórmula (I) donde p representa 0 y R^3 representa hidrógeno efectuando una reacción de cierre de anillo de un compuesto de fórmula (II) seguido de reducción de la imina resultante (IIA):



40

o un derivado protegido de la misma, donde A, R^1 , R^2 , R^4 , R^9 , n, m, q e Y son como se definen en la presente memoria para compuestos de fórmula (I);

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

(c) interconversión de un compuesto de fórmula (I) o derivado protegido del mismo con un compuesto adicional de

45

fórmula (I) o derivado protegido del mismo; y

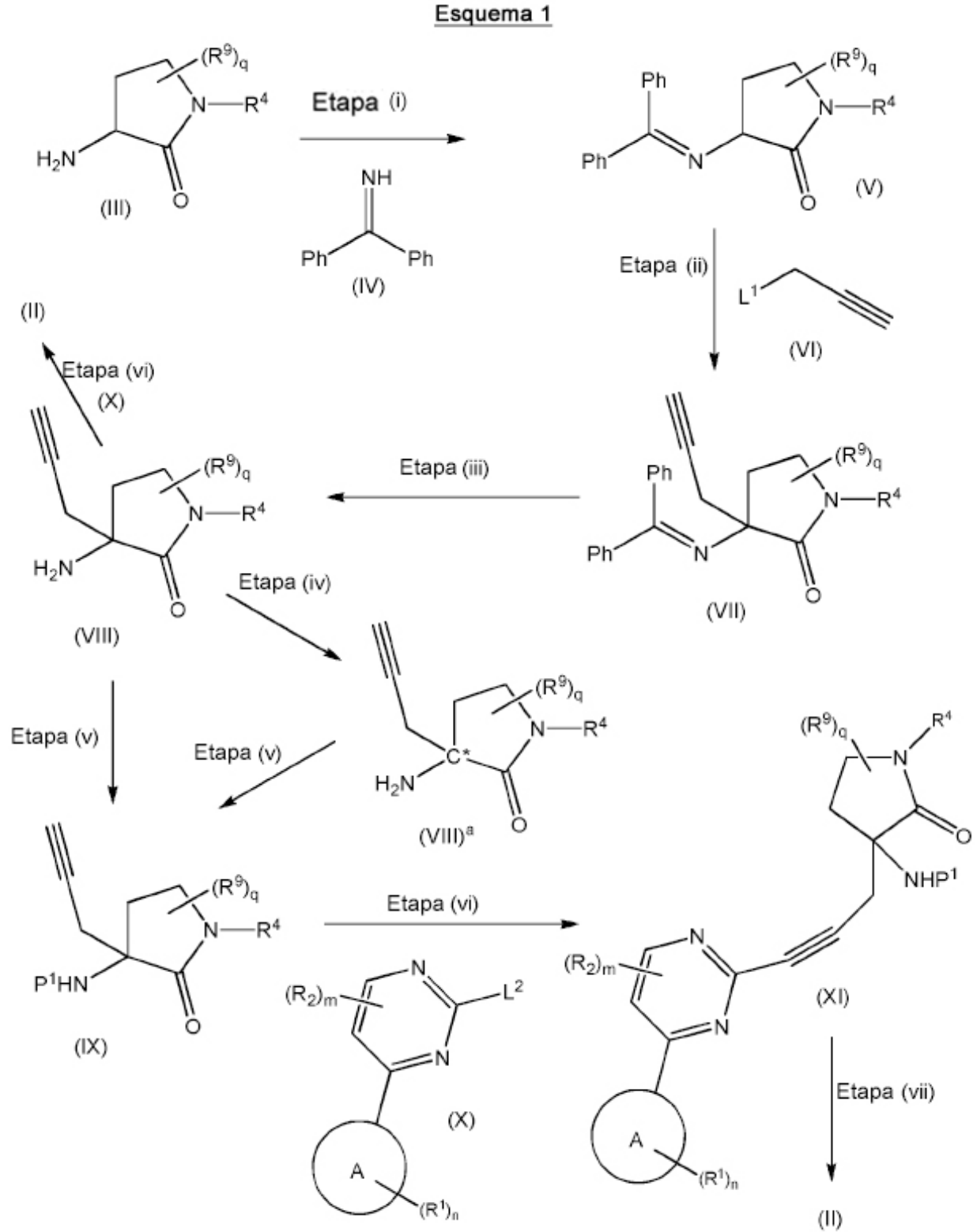
(d) formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

El proceso (a) comprende típicamente tratar el compuesto de fórmula (II) con un reactivo adecuado, tal como trifluorometanosulfonato de plata (AgOTf), con agitación a una temperatura adecuada tal como $40\text{ }^\circ\text{C}$, durante un periodo de tiempo adecuado tal como de 3 a 7 días, seguido de reducción de la imina resultante (IIA) por un agente reductor de hidruro tal como triacetoxiborohidruro de sodio en un sistema disolvente tal como ácido clorhídrico acuoso y diclorometano, o usando borano o un borano modificado tal como complejo de *tert*-butilamina:borano, o

50

hidrogenación con un catalizador adecuado tal como platino.

Los compuestos de fórmula (II) donde Y representa -CH₂- pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1:



donde A, R¹, R², R⁴, R⁹, n, m y q son como se definen en la presente memoria para compuestos de fórmula (I), L¹ representa un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno (es decir, bromo) y L² representa un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno (es decir, yodo) y P¹ representa un grupo protector adecuado tal como Boc.

5

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

10 La etapa (ii) comprende típicamente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI) en presencia de una base adecuada tal como *tert*-butóxido de potasio y un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano (THF).

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

15

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

20 resina, en un disolvente adecuado tal como metanol.

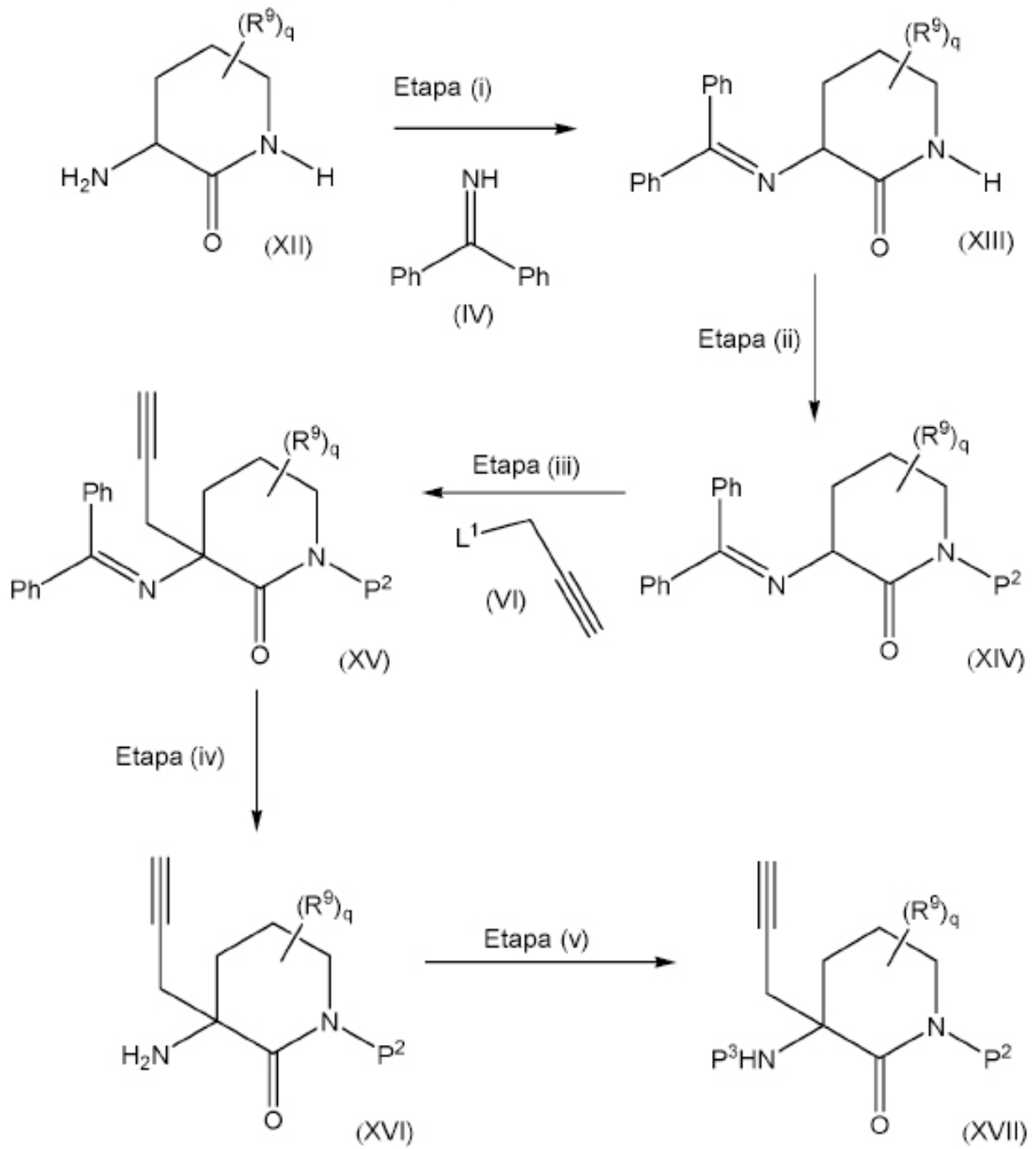
La etapa (v) comprende típicamente tratar un compuesto de fórmula (VIII) con un reactivo protector de amina adecuado tal como Boc₂O, en presencia de un disolvente adecuado tal como diclorometano (DCM).

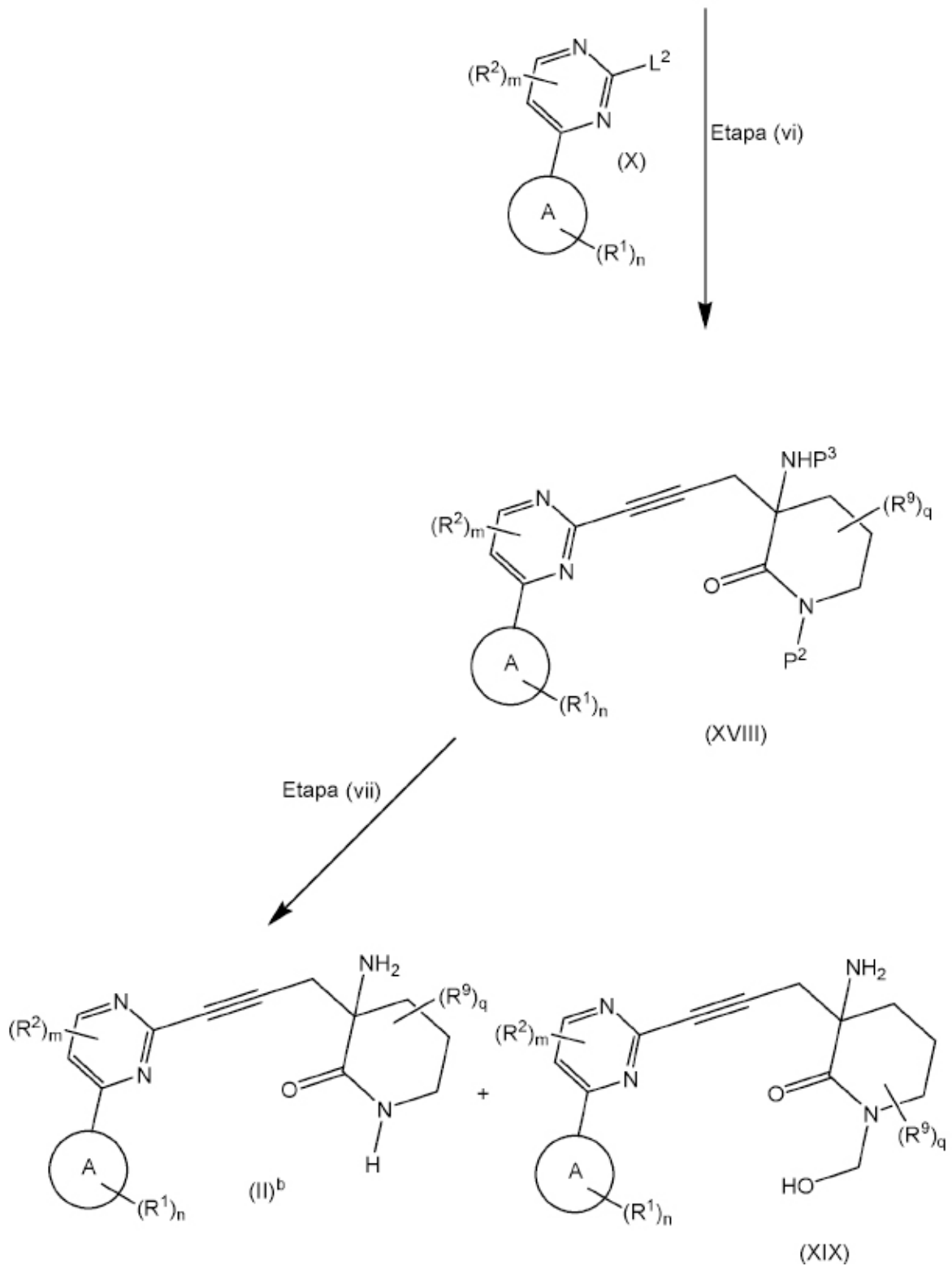
25 La etapa (vi) comprende típicamente hacer reaccionar un alquino terminal de fórmula (IX) o (VIII) con un compuesto de fórmula (X) en presencia de un reactivo adecuado tal como yoduro de cobre, un catalizador adecuado tal como PdCl₂(Ph₃P)₂, una base adecuada tal como dietilamina (Et₂NH) o diisopropilamina y un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o *tert*-butilmetiléter.

30 La etapa (vii) comprende típicamente desproteger un compuesto de fórmula (XI) con un reactivo ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético (TFA) en presencia de un disolvente adecuado tal como diclorometano (DCM), o como alternativa usando ácido sulfúrico en presencia de un disolvente tal como 1,4-dioxano.

35 Los compuestos de fórmula (II) donde Y representa -(CH₂)₂- y R⁴ representa hidrógeno pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 2:

Esquema 2





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

La etapa (i) comprende típicamente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula

(IV) en presencia de un disolvente adecuado tal como dicloroetano (DCE).

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

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

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

La etapa (v) comprende típicamente tratar un compuesto de fórmula (XVI) con un grupo protector adecuado tal como Boc₂O en presencia de un disolvente adecuado tal como diclorometano (DCM).

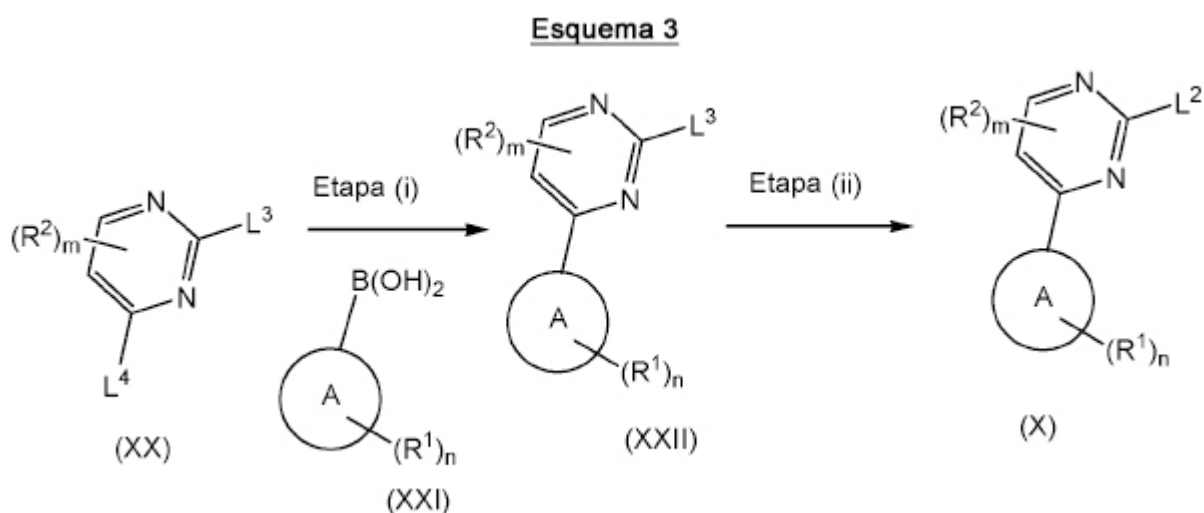
15

La etapa (vi) comprende típicamente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) con un compuesto de fórmula (X) en presencia de un reactivo adecuado tal como yoduro de cobre, un catalizador adecuado tal como PdCl₂(Ph₃P)₂, una base adecuada tal como dietilamina (Et₂NH) y un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o *tert*-butilmetiléter.

20

La etapa (vii) comprende típicamente desproteger un compuesto de fórmula (XVIII) con un reactivo ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético (TFA) en presencia de un disolvente adecuado tal como diclorometano (DCM). El compuesto de hidroximetilo (XIX) se forma solo cuando P² es un grupo SEM.

25 Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3:



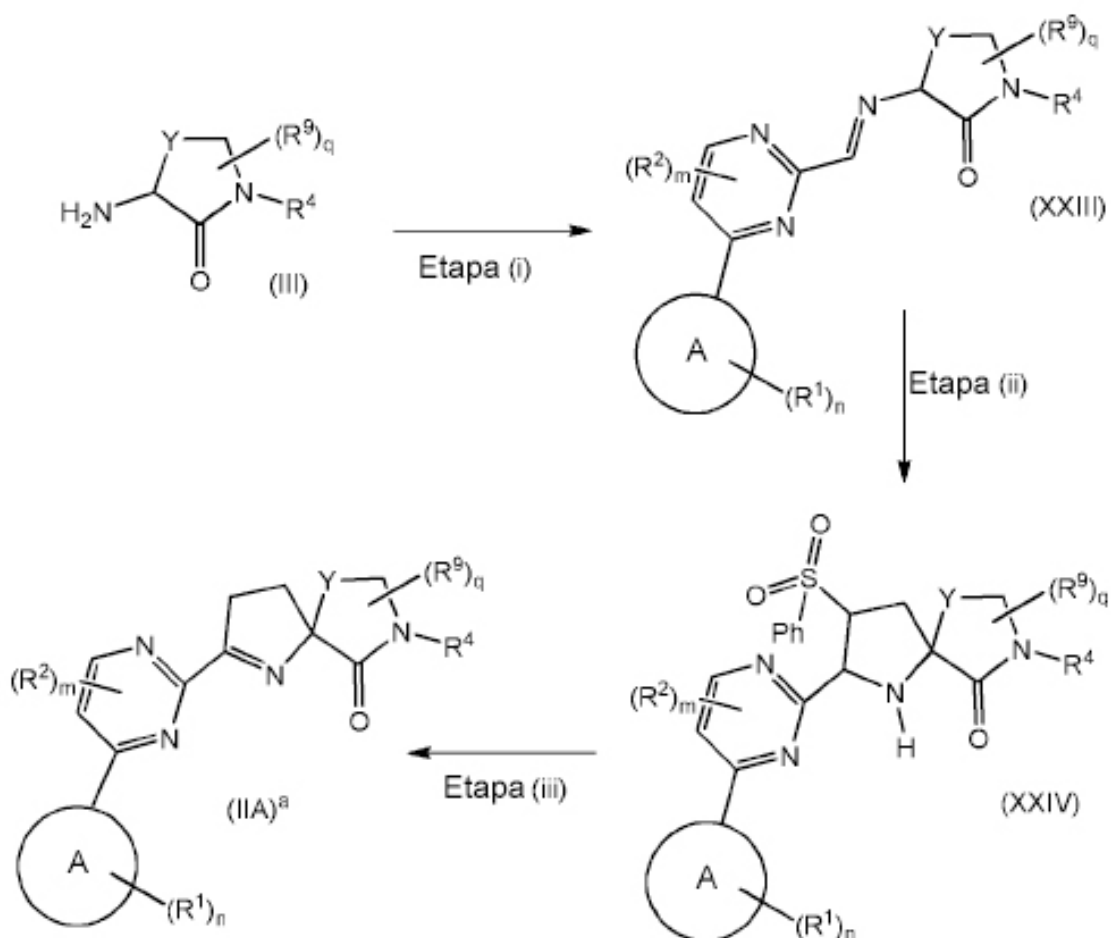
30 donde R¹, R², m, n y A son como se definen en la presente memoria para compuestos de fórmula (I), L² representa un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno (es decir, yodo), L³ representa un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno (es decir, cloro) y L⁴ representa un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno (es decir, cloro).

35 La etapa (i) comprende típicamente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XX) con un compuesto de fórmula (XXI) en presencia de un reactivo adecuado tal como carbonato de sodio, un catalizador adecuado tal como PdCl₂(Ph₃P)₂ y un disolvente adecuado tal como dimetoxietano/agua.

Cuando L³ representa cloro y L² representa yodo, la etapa (ii) comprende típicamente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXII) con yoduro de hidrógeno.

40

Los compuestos de fórmula (IIA)^a pueden prepararse también de acuerdo con el Esquema 4:

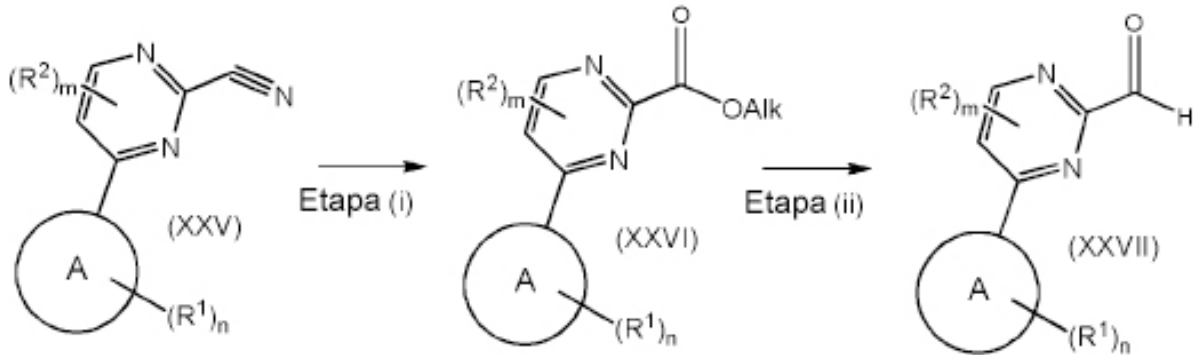
Esquema 4

donde R¹, R², R⁴, R⁹, m, n, q, A e Y son como se definen en la presente memoria para compuestos de fórmula (I).

- 5 La etapa (i) comprende típicamente la condensación de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de carboxialdehído, incluyendo, por ejemplo, un compuesto de fórmula (XXVII) (cuya preparación se describe a continuación en el Esquema 5), en presencia de un agente deshidratante tal como sulfato de magnesio o tamices moleculares, en un disolvente tal como diclorometano.
- 10 La etapa (ii) comprende típicamente una reacción de cicloadición [3+2] con fenilvinilsulfona catalizada por una sal de metal de transición tal como una sal de plata o cobre, en presencia de una base y opcionalmente un ligando de fosfina quirral.
- La etapa (iii) comprende típicamente la eliminación de la fenilvinilsulfona típicamente con una base fuerte tal como
- 15 *tert*-butóxido de potasio.

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

20

Esquema 5

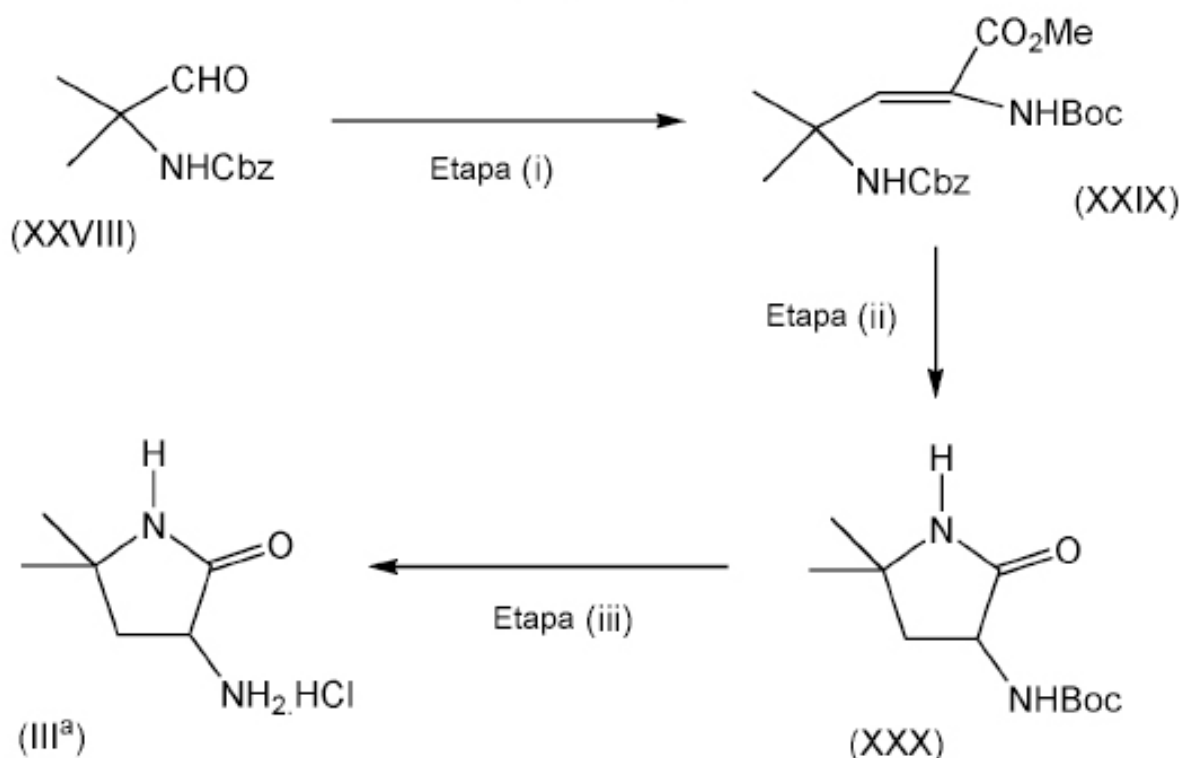
donde A, R^1 , R^2 , n y m son como se definen en la presente memoria para compuestos de fórmula (I).

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

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

10

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse de acuerdo con metodología conocida o, por ejemplo, los compuestos de fórmula (III)^a donde Y representa $-CH_2-$, R^4 representa H, q representa 2 y R^9 representa metilo pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 6:

Esquema 6

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

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

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

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

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

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

Si es apropiado, las reacciones descritas anteriormente en el Esquema 1-6 son seguidas o precedidas de una o más reacciones conocidas por el especialista en la materia y que se efectúan en el orden apropiado para conseguir las sustituciones requeridas en R¹, R², R³ y R⁴, definidas anteriormente por procurar otros compuestos de fórmula (I). Los ejemplos no limitantes de dichas reacciones cuyas condiciones pueden encontrarse en la bibliografía incluyen:

- protección de funciones reactivas,
desprotección de funciones reactivas,
halogenación,
5 deshalogenación,
desalquilación,
alquilación de amina, anilina, alcohol y fenol,
reacción de Mitsunobu en grupos hidroxilo,
reacciones de cicloadición en grupos apropiados,
10 reducción de nitro, ésteres, ciano y aldehídos,
reacciones de acoplamiento catalizadas por metal de transición,
acilación,
sulfonilación/introducción de grupos sulfonilo,
saponificación/hidrólisis de grupos éster,
15 arilación de Sonogashira de un alquino,
amidificación o transesterificación de grupos éster,
esterificación o amidificación de grupos carboxílicos,
intercambio de halógeno,
sustitución nucleofílica con amina, tiol o alcohol,
20 aminación reductiva,
formación de oxima en grupos carbonilo e hidroxilamina,
S-oxidación,
N-oxidación,
salificación.
- 25 Una interconversión particular que puede mencionarse incluye la alquilación de compuestos de fórmula (I) donde R⁴ representa hidrógeno hasta un compuesto de fórmula (I) donde R⁴ representa alquilo C₁₋₆. Dicha reacción de interconversión comprende típicamente una base adecuada tal como hidruro de sodio para desprotonar la amida seguida de tratamiento con un agente alquilante tal como yoduro de metilo en un disolvente tal como DMF.
- 30 Una interconversión particular adicional que puede mencionarse incluye la alquilación de compuestos de fórmula (I) donde R³ representa hidrógeno hasta un compuesto de fórmula (I) donde R³ representa alquilo C₁₋₆. Dicha reacción de interconversión comprende típicamente alquilación reductiva con un aldehído en presencia de un agente donante de hidruro suave adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio.
- 35 Se reconoce que la secuencia de reacciones que implica el acoplamiento y reducción de arilo puede variar. Se reconoce también que son adecuados un amplio intervalo de catalizadores basados en paladio para realizar reacciones de acoplamiento de arilo.
- 40 Puede reconocerse también que la separación de isómeros puede ocurrir en cualquier etapa adecuada de la secuencia sintética. Debería destacarse que dicha separación quiral forma un aspecto clave de la invención y que dicha separación puede realizarse de acuerdo con la metodología descrita en la presente memoria o puede realizarse de acuerdo con metodología conocida. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VIII), incluyendo el caso donde R⁴ = H, puede resolverse en los enantiómeros componentes mediante resolución, formando sales cristalinas
- 45 diastereoisoméricas diferencialmente solubles y separables con un ácido quiral tal como ácido mandélico, ácido 2-metoxi-2-fenilacético, ácido tartárico, ácido canforsulfónico o ácido di-p-toluoiltartárico, seguido de tratamiento con base para liberar la forma de base libre resuelta. Se reconoce también que puede ser beneficioso formar temporalmente un derivado protegido de un intermedio en la síntesis, por ejemplo, una amina protegida con Boc o amida protegida con SEM, para procurar la separación cromatográfica, resolución quiral o para dar una solubilidad o
- 50 rendimientos mejorados en etapas particulares.
- En muchas de las reacciones descritas anteriormente, puede ser necesario proteger uno o más grupos para prevenir que tenga lugar una reacción en una localización indeseable de la molécula.
- 55 Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores y procedimientos de protección y desprotección de grupos funcionales en "Protective Groups in Organic Synthesis" (T. Green y P. Wuts; 3ª edición; John Wiley and Sons, 1999).
- Un grupo hidroxilo puede protegerse, por ejemplo, como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo como
- 60 *tert*-butiléter; tetrahidropiraniléter (THP); bencilo, benzhidrilo (difenilmetilo) o tritilo (trifenilmetil)éter; trimetilsililéter o *tert*-butildimetilsililéter o un éster acetilo (-OC(=O)CH₃).

Un grupo aldehído o cetona puede protegerse, por ejemplo, como un acetal (R-CH(OR)₂) o cetal (R₂C(OR)₂),

respectivamente, en que el grupo carbonilo (>C=O) se trata, por ejemplo, con un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

Un grupo amina puede protegerse, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un carbamato (-NRCO-OR), por ejemplo, como metilamida (-NHCO-CH₃); carbamato de bencilo (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz o NH-Z); como carbamato de *terc*-butilo (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); carbamato de 2-bifenil-2-propilo (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Boc), como carbamato de 9-fluorenilmetilo (-NH-Fmoc), como carbamato de 6-nitroveratrilo (-NH-Nvoc), como carbamato de 2-trimetilsililetilo (-NH-Teoc), como carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (-NH-Troc), como carbamato de alilo (-NH-Alloc), o como carbamato de 2-(fenilsulfonyl)etilo (-NH-Psec).

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

Como se discute anteriormente en la presente memoria, se cree que los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la modulación de canales de sodio activados por voltaje.

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

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

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

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

En otra realización, los compuestos serán inhibidores de canal de sodio de subtipo NaV1.7.

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

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

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

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

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

continuo después de la retirada de la estimulación (hiperpatía) o ausencia o déficit de rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia).

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

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

15 Sin desear ligarse a teoría alguna, otras enfermedades o afecciones que pueden estar mediadas por la modulación de canales de sodio activados por voltaje se seleccionan de entre la lista consistente en [los números entre corchetes después de las enfermedades enumeradas hacen referencia al código de clasificación del "Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales", 4ª edición, publicado por la American Psychiatric Association 20 (DSM-IV) y/o a la Clasificación internacional de enfermedades, 10ª edición (ICD-10)]:

i) Depresión y trastornos del ánimo incluyendo episodio depresivo mayor, episodio maniaco, episodio mixto y episodio hipomaniaco; trastornos depresivos incluyendo trastorno depresivo mayor, trastorno distímico (300.4), trastorno depresivo no especificado (311); trastornos bipolares incluyendo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II 25 (episodios depresivos mayores recidivantes con episodios hipomaniacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) y trastorno bipolar no especificado (296.80); otros trastornos del ánimo incluyendo trastorno del ánimo debido a enfermedad médica (293.83) que incluye los subtipos con síntomas depresivos, con episodios similares a los depresivos mayores, con síntomas maniacos y con síntomas mixtos), trastorno del ánimo inducidos por sustancias (incluyendo los subtipos con síntomas depresivos, con síntomas maniacos y con síntomas mixtos) y trastorno del 30 ánimo no especificado (296.90).

ii) Esquizofrenia incluyendo los subtipos de tipo paranoide (295.30), de tipo desorganizado (295.10), de tipo catatónico (295.20), de tipo indiferenciado (295.90) y de tipo residual (295.60); trastorno esquizofreniforme (295.40); trastorno esquizoafectivo (295.70) incluyendo los subtipos de tipo bipolar y de tipo depresivo; trastorno delirante 35 (297.1) incluyendo los subtipos de tipo erotomaniaco, de tipo de grandiosidad, de tipo celotípico, de tipo persecutorio, de tipo simpático, de tipo mixto y de tipo no especificado; trastorno psicótico breve (298.8); trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a enfermedad médica incluyendo los subtipos con delirios y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por sustancias incluyendo los subtipos con delirios (293.81) y con alucinaciones (293.82) y trastorno psicótico no especificado (298.9).

40 iii) Trastornos de ansiedad incluyendo ataque de pánico; trastorno de pánico incluyendo trastorno de pánico sin agorafobia (300.01) y trastorno de pánico con agorafobia (300.21); agorafobia; agorafobia sin historial de trastorno de pánico (300.22), fobia específica (300.29, anteriormente fobia simple) incluyendo los subtipos de tipo animal, de tipo ambiental, de tipo sangre-inyecciones-daño, de tipo situacional y otros tipos), fobia social (trastorno de ansiedad 45 social, 300.23), trastorno obsesivo-compulsivo (300.3), trastorno de estrés postraumático (309.81), trastorno de estrés agudo (308.3), trastorno de ansiedad generalizada (300.02), trastorno de ansiedad debida a enfermedad médica (293.84), trastorno de ansiedad inducida por sustancias, trastorno de ansiedad por separación (309.21), trastornos adaptativos con ansiedad (309.24) y trastorno de ansiedad no especificado (300.00).

50 iv) Trastornos relacionados con sustancias incluyendo trastornos por el uso de sustancias tales como dependencia de sustancias, anhelo de sustancias y abuso de sustancias; trastornos inducidos por sustancias tales como intoxicación por sustancias, abstinencia de sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia persistente inducida por sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del ánimo inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual 55 inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno de la percepción persistente por alucinógenos (escenas retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol tales como dependencia de alcohol (303.90), abuso de alcohol (305.00), intoxicación por alcohol (303.00), abstinencia de alcohol (291.81), delirio por intoxicación con alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, trastorno del ánimo inducido por 60 alcohol, trastorno de ansiedad inducido por alcohol, disfunción sexual inducida por alcohol, trastorno del sueño inducido por alcohol y trastorno relacionado con alcohol no especificado (291.9); trastornos relacionados con anfetamina (o similares a anfetamina) tales como dependencia de anfetamina (304.40), abuso de anfetamina (305.70), intoxicación por anfetamina (292.89), abstinencia de anfetamina (292.0), delirio por intoxicación con

anfetamina, trastorno psicótico inducido por amfetamina, trastorno del ánimo inducido por amfetamina, trastorno de ansiedad inducido por amfetamina, disfunción sexual inducida por amfetamina, trastorno del sueño inducido por amfetamina y trastorno relacionado con amfetamina no especificado (292.9); trastornos relacionados con cafeína tales como intoxicación por cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño
5 inducido por cafeína y trastorno relacionado con cafeína no especificado (292.9); trastornos relacionados con cannabis tales como dependencia de cannabis (304.30), abuso de cannabis (305.20), intoxicación por cannabis (292.89), delirio por intoxicación con cannabis, trastorno psicótico inducido por cannabis, trastorno de ansiedad inducido por cannabis y trastorno relacionado con cannabis no especificado (292.9); trastornos relacionados con cocaína tales como dependencia de cocaína (304.20), abuso de cocaína (305.60), intoxicación por cocaína (292.89),
10 abstinencia de cocaína (292.0), delirio por intoxicación con cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína, trastorno del ánimo inducido por cocaína, trastorno de ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, trastorno del sueño inducido por cocaína y trastorno relacionado con cocaína no especificado (292.9); trastornos relacionados con alucinógenos tales como dependencia de alucinógenos (304.50), abuso de alucinógenos (305.30), intoxicación por alucinógenos (292.89), trastorno de la percepción persistente por alucinógenos (escenas retrospectivas) (292.89), delirio por intoxicación con alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos, trastorno del ánimo inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos y trastorno relacionado con alucinógenos no especificado (292.9); trastornos relacionados con inhalantes tales como dependencia de inhalantes (304.60), abuso de inhalantes (305.90), intoxicación por inhalantes (292.89), delirio por intoxicación con inhalantes, demencia persistente inducida por inhalantes, trastorno psicótico
20 inducido por inhalantes, trastorno del ánimo inducido por inhalantes, trastorno de ansiedad inducido por inhalantes y trastorno relacionado con inhalantes no especificado (292.9); trastornos relacionados con nicotina tales como dependencia de nicotina (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) y trastorno relacionado con nicotina no especificado (292.9); trastornos relacionados con opiáceos tales como dependencia de opiáceos (304.00), abuso de opiáceos (305.50), intoxicación por opiáceos (292.89), abstinencia de opiáceos (292.0), delirio por intoxicación con opiáceos,
25 trastorno psicótico inducido por opiáceos, trastorno del ánimo inducido por opiáceos, disfunción sexual inducida por opiáceos, trastorno del sueño inducido por opiáceos y trastorno inducido por opiáceos no especificado (292.9); trastornos relacionados con fenciclidina (o similares a fenciclidina) tales como dependencia de fenciclidina (304.60), abuso de fenciclidina (305.90), intoxicación por fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación con fenciclidina, trastorno psicótico inducido por fenciclidina, trastorno del ánimo inducido por fenciclidina, trastorno de ansiedad
30 inducido por fenciclidina y trastorno relacionado con fenciclidina no especificado (292.9); trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos tales como dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (304.10), abuso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0), delirio por intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos,
35 trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del ánimo inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, hipnóticos o ansiolíticos no especificado (292.9); trastorno relacionado con varias sustancias tales como dependencia de varias sustancias (304.80) y trastornos relacionados con otras sustancias (o desconocidas) tales
40 como esteroides anabólicos, inhalantes de nitrato y óxido nítrico.

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

45

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

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

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

autismo atípico).

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

ix) Trastornos de la personalidad incluyendo los subtipos de trastorno paranoide de la personalidad (301.0), trastorno esquizoide de la personalidad (301.20), trastorno esquizotípico de la personalidad (301.22), trastorno antisocial de la personalidad (301.7), trastorno límite de la personalidad (301.83), trastorno histriónico de la personalidad (301.50), trastorno narcisista de la personalidad (301.81), trastorno de la personalidad por evitación (301.82), trastorno de la personalidad por dependencia (301.6), trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo (301.4) y trastorno de la personalidad no especificado (301.9): y

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

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

En otra realización, las enfermedades o afecciones que pueden medirse por la modulación de canales de sodio activados por voltaje son depresión o trastornos del ánimo.

En otra realización, las enfermedades o afecciones que pueden medirse por la modulación de canales de sodio activados por voltaje son trastornos relacionados con sustancias.

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

En una realización adicional más, las enfermedades o afecciones que pueden medirse por la modulación de canales de sodio activados por voltaje son trastornos relacionados con la nicotina tales como dependencia de nicotina (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) o trastorno relacionado con la nicotina no especificado (292.9).

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

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

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

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

5

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

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

Cuando se usa un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado patológico, la dosis de cada compuesto puede diferir de cuando se usa el compuesto solo. Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por los
15 especialistas en la materia. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para uso en tratamiento variará con la naturaleza de la afección que se esté tratando y la edad y condición del paciente y estará en última instancia a la discreción del médico o veterinario a cargo. Las combinaciones a las que se hace referencia anteriormente pueden presentarse convenientemente para uso en forma de una formulación farmacéutica, y por tanto las combinaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define anteriormente junto con
20 un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas por cualquier vía conveniente.

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

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

Cuando se usa en el tratamiento o la profilaxis de dolor, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse en combinación con otros medicamentos que se ha indicado que son útiles en el
35 tratamiento o la profilaxis de dolor de origen neuropático incluyendo neuralgias, neuritis y dolor de espalda, y dolor inflamatorio incluyendo artrosis, artritis reumatoide, dolor inflamatorio agudo, dolor de espalda y cefalea. Dichos agentes terapéuticos incluyen, por ejemplo, inhibidores de COX-2 (ciclooxigenasa 2) tales como celecoxib, deracoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, COX-189 o 2-(4-etoxifenil)-3-(4-metanosulfonilfenil)pirazolo[1,5-*b*]piridazina (documento WO 99/012930); inhibidores de 5-lipooxigenasa; AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) tales como diclofenaco, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; bisfosfonatos, antagonistas de
40 receptor de leucotrieno; FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) tales como metotrexato; agonistas del receptor de adenosina A1; bloqueantes de canal de sodio tales como lamotrigina; moduladores de receptor de NMDA (*N*-metil-D-aspartato) tales como antagonistas de receptor de glicina o memantina; ligandos de la subunidad $\alpha_2\delta$ de canales de calcio activados por voltaje tales como gabapentina, pregabalina y Solzira;
45 antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina; fármacos antiepilépticos estabilizadores neuronales; inhibidores de colinesterasa tales como galantamina; inhibidores de la captación de monoaminérgicos tales como venlafaxina; analgésicos opiáceos; anestésicos locales; agonistas de 5HT₁ tales como triptanos, por ejemplo sumatriptano, naratriptano, zolmitriptano, eletriptano, frovatriptano, almotriptano o rizatriptano; moduladores de receptor de acetilcolina nicotínica (nACh); moduladores de receptor de glutamato, por ejemplo moduladores de subtipo NR2B;
50 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 de receptor de cannabinoides; ligandos de receptor de bradicinina; ligandos de receptor vainilloide o de potencial receptor transitorio (TRP) y ligandos de receptor purinérgico incluyendo antagonistas de P2X₃, P2X_{2/3}, P2X₄, P2X₇ o P2X_{4/7}; abridores del canal KCNQ/Kv7 tales como retigabina; se divulgan inhibidores de COX-2 adicionales en las patentes de EE.UU. nº
55 5.474.995, US 5.633.272, US 5.466.823, US 6.310.099 y US 6.291.523 y en los documentos WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO 99/12930, WO 00/26216, WO 00/52008, WO 00/38311, WO 01/58881 y WO 02/18374.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir TDAH: i) estimulantes, por ejemplo metilfenidato, formulaciones de anfetamina y pemolina y ii) no estimulantes, por ejemplo inhibidores de la recaptación de norepinefrina (tales como atomoxetina), agonistas de adrenoceptor alfa2 (tales como clonidina), antidepresivos, modafinilo e inhibidores de colinesterasa (tales como galantamina y donepezilo).

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

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

recaptación de serotonina; v) inhibidores del transporte de noradrenalina, por ejemplo reboxetina y vii) agonistas de 5-HT_{1A}, por ejemplo flibanserina.

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

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

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

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

Los ansiolíticos incluyen benzodiacepinas tales como alprazolam y lorazepam.

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

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

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

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

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

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

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

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

Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes de unión, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes de formación de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo almidón de patata o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden recubrirse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la

práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse en forma de un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábica; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

5

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

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

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

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

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

Se apreciará que la invención incluye los siguientes aspectos adicionales. Las realizaciones descritas para el primer aspecto se aplican de forma similar a estos aspectos adicionales. Las enfermedades y afecciones descritas anteriormente se extienden, cuando sea apropiado, a estos aspectos adicionales:

45

i) Un compuesto de la invención para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada por la modulación de canales de sodio activados por voltaje.

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

EJEMPLOS

La invención se ilustra por los Ejemplos descritos a continuación.

55

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

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

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

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

Los espectros de resonancia magnética (RMN) de protón se registran típicamente en un instrumento Bruker a 300, 400 o 500 MHz. Los desplazamientos químicos se reseñan en ppm (δ) usando la línea de disolvente residual como patrón interno. Los patrones de división se designan como s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; a, ancho. Se registraron los espectros de RMN a una temperatura que oscila de 25 a 90 °C. Cuando se detectó más de un confórmero, se reseñan los desplazamientos químicos del más abundante.

Los datos de LC-MS (LC-MS) se generan típicamente en un espectrómetro de masas ZQ de Waters, que funciona en modos de ionización ES+ y ES- cambiados acoplados con un sistema de HPLC Agilent 1100 Series con detección en línea 1100 UV-DAD de Agilent y SEDEX 75 ELSD de Sedere. El control de la instrumentación y la adquisición de datos se median por el paquete de software MassLynx-Open-Lynx de Waters. Se efectuó la separación en una columna SunFire C18 de Waters (30 x 4,6 mm, 3,5 μ m) de caudal: 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) de acetonitrilo:agua:ácido fórmico. Fase móvil [B]: 97:3:0,05 (v/v/v) de acetonitrilo:agua:ácido fórmico. Gradiente: 97 % de [A] 3 % de [B] durante 0,1 min. Pendiente de 3 % de [A] 97 % de [B] a los 4,0 min. Mantenimiento al 97 % de [B] a los 5 min. Vuelta a 97 % de [A] a los 6 min. Parámetros del detector: UV-DAD: intervalo de 190 a 450 nm, intervalo de 2 nm, umbral de 0,1 mAU. ELSD: temperatura de 40 °C, intervalo 8. Espectrómetro de masas: ES+: intervalo de masas de 125 a 625 en 0,50 s. Retraso entre barridos 0,25 s. Capilar de 4,0 kV. ES-: intervalo de masas de 125 a 625 en 0,50 s. Retraso entre barridos de 0,25 s. Capilar de 3,0 kV.

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

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

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

Se llevó a cabo una cromatografía en gel de sílice ultrarrápida en gel de sílice de malla 230-400 (suministrado por Merck AG Darmstadt, Alemania) o cartuchos de sílice Biotage preempaquetada o sílice NH.

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

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

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

Se usan las siguientes abreviaturas en la presente memoria:

AD-H	columna semipreparativa ChiralPak AD-H
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
CBz	benciloxicarbonilo
CHCl ₃	cloroformo
Dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

	DBU	1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno
	DCM	diclorometano
	DCE	1,2-dicloroetano
	DME	dimetoxietano
5	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	AcOEt	acetato de etilo
	Et ₂ O	éter
	HCl	ácido clorhídrico
10	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	IA	columna semipreparativa ChiralPak IA
	IPA	alcohol isopropílico
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
15	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
	RMN	resonancia magnética nuclear
20	NaOH	hidróxido de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II)
	SEM	trimetilsililetiloximetilo
	SiO ₂	gel de sílice
25	TFA	ácido trifluoroacético
	TFAA	anhídrido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano

PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS

30

Descripción 1

3-(Benzhidrilidenamino)-1-metilpirrolidin-2-ona (D1)

35 Procedimiento 1: Se añadió gota a gota benzofenimina [CAS: 1013-88-3] (16,67 g, 91,98 mmol) a una solución de 3-amino-1-metilpirrolidin-2-ona [CAS 119329-48-5] (10 g, 87,60 mmol) en DCE (100 ml) bajo N₂ y se calentó la reacción a reflujo durante 18 horas. Se evaporó el disolvente procurando un aceite ámbar. Se purificó este usando sílice ultrarrápida en un embudo de sinterización grande, eluyendo con isohexano:AcOEt 4:1 a 3:7. Se consiguió una separación incompleta. Se aisló 3-(benzhidrilidenamino)-1-metilpirrolidin-2-ona (D1) (25 g) con aproximadamente un

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

Procedimiento 2: Se añadió gota a gota benzofenimina (200,04 g, 1103,8 mmol) durante 20 minutos a una solución agitada de 3-amino-1-metilpirrolidin-2-ona (120 g, 1051,2 mmol) en DCE (1000 ml) a temp. ambiente bajo

45 nitrógeno en un matraz de 2 l equipado con una barra agitadora magnética. Se lavó el reactivo con DCE adicional (100 ml). Se calentó a reflujo la solución agitada en un bloque calentado a una temperatura de bloque de 95 °C durante 7 h, usando un burbujeador de N₂ con el gas exhalado pasando a través de una trampa de seguridad y después por 2 l de agua mediante un embudo al revés (para depurar el gas NH₃, que se estima que es aproximadamente 23 l). Se dejó reposar la reacción a temp. ambiente durante una noche bajo N₂. Se evaporó la

50 mezcla hasta un aceite blanquecino denso. Se añadió a este Et₂O (700 ml) y se añadió a esta solución agitada, a medida que empezó a cristalizar, isohexano (700 ml) durante 2 minutos. Se agitó la mezcla durante 1 h, se filtró entonces con succión y se lavó con Et₂O/isohexano (1:1) (500 ml). Se secó el sólido blanco a 35 °C a vacío durante 3 h, procurando 3-(benzhidrilidenamino)-1-metil-pirrolidin-2-ona (D1) (259,4 g, 88,6 %). La RMN era consistente con el material puro.

55

Descripción 2

3-(Benzhidrilidenamino)-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidin-2-ona (D2)

60 Procedimiento 1: Se añadió gota a gota *tert*-butóxido de potasio 1,7 M en THF (32,8 ml, 55,76 mmol) durante un periodo de 80 minutos (por bomba de jeringuilla) a una solución de 3-(benzhidrilidenamino)-1-metilpirrolidin-2-ona (14,11 g, 50,692 mmol) (que puede prepararse como se describe en la Descripción 1) y bromuro de propargilo (6,78 ml, 60,83 mmol) en THF (250 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. Se agitó la reacción durante 2 horas. Se añadió gota a gota

KO^tBu adicional (5 ml) y se continuó la agitación durante 15 min. Se inactivó la reacción por la adición de NaHCO₃ ac. sat. y se diluyó con AcOEt. Se separaron las fases, se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente, procurando un aceite marrón bruto que solidificó en reposo. Se suspendió este sólido ceroso en IPA (aprox. 30 ml) y se agitó durante 1 h. Se separó el sólido por filtración y se lavó con un poco de IPA, procurando 3-

5 (benzhidrilitidenamino)-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidin-2-ona (D2) en forma de un sólido marrón claro (6,26 g). 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,95 (1H, t), 2,14-2,24 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,45-2,64 (2H, m), 2,94 (2H, t), 3,11 (1H, dt), 7,23-7,48 (8H, m), 7,55-7,59 (2H, m).

Procedimiento 2: Se añadió gota a gota *tert*-butóxido de potasio 1,7 M en THF (602,08 ml, 1023,5 mmol) durante un

10 periodo de 2,5 h a una solución agitada de 3-(benzhidrilitidenamino)-1-metilpirrolidin-2-ona (259 g, 930,48 mmol)) (que puede prepararse como se describe en la Descripción 1) y una solución al 80 % de bromuro de propargilo en tolueno (124,37 ml, 1116,6 mmol) en THF de pureza de reactivo secado con tamiz molecular de 3A (1900 ml) a -65 °C bajo nitrógeno en un matraz de 5 l equipado con un agitador suspendido. Después de completar la adición, se

15 agitó la mezcla a -65 °C durante 1 h adicional. Se retiró el baño de refrigeración y se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (140 ml) durante 1 minuto (a -60 °C). Después de 5 min adicionales, se añadió más solución sat. de NaHCO₃ (1,4 l) seguida de Et₂O (1,4 l). Se agitó la mezcla durante 1 h y se transfirió entonces a un embudo separador y se añadió agua (1,4 l) para disolver todos los sólidos. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa

20 adicionalmente con Et₂O (2 x 1 l). Se relavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera sat. (700 ml) y se diluyeron con agua (700 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se evaporó hasta un volumen de aproximadamente 500-600 ml, tras de lo cual empezó a ocurrir la cristalización. Se añadió entonces a esta mezcla agitada isohexano (1,6 l). Después de reposar durante 15 min, se filtró el sólido cremoso con succión, se lavó con isohexano (500 ml) y se secó a 50 °C a vacío durante 5 h. Esto procuró 3-(benzhidrilitidenamino)-1-metil-3-prop-2-

inilpirrolidin-2-ona (D2) (274 g, 93 %). Esta era pura por RMN, pero contiene algo de agua adicional.

25 Descripción 3

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

30 Procedimiento 1: Se añadió ácido cítrico monohidratado (10,39 g, 49,46 mmol) a una solución de 3-(benzhidrilitidenamino)-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidin-2-ona (6,26 g, 19,79 mmol) (que puede prepararse como se describe en la Descripción 2) en THF (150 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 hora. Precipitó un sólido incoloro. Se evaporó el disolvente, dando un sólido blanco gomoso. Se trituró este con Et₂O y se

35 lavó el sólido con Et₂O adicional. Se suspendió el sólido en agua/MeOH y se purificó por SCX (70 g de Silca), eluyendo con agua/MeOH, MeOH y finalmente NH₃ 0,5 M en MeOH. Se evaporaron las fracciones que contienen producto procurando 3-amino-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidin-2-ona (3,23 g, 21,223 mmol) en forma de un aceite

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

40 Procedimiento 2: Se añadió ácido cítrico monohidratado (363,96 g, 1732 mmol) en una porción a una solución agitada de 3-(benzhidrilitidenamino)-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidin-2-ona (274 g, 865,99 mmol) (que puede prepararse como se describe en la Descripción 2) en un matraz de 5 l equipado con agitador suspendido en THF (2,7 l). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 18 h, dando un precipitado blanco denso con algo de sólido

45 pegajoso adherido a los lados del matraz. Se soltó este sólido pegajoso con una espátula, se añadió entonces dietiléter (1,3 l) y se continuó una agitación rápida durante 1 h adicional. Se filtró entonces el sólido con succión, se lavó eficientemente con Et₂O (2 x 1 l) y se secó a 50 °C a vacío durante 3 horas. Esto produjo 268 g de material. Se

recristalizó este con MeOH caliente (1,9 l); se filtró la solución caliente con succión, dando una solución amarilla pálida transparente. Se dejó reposar la solución durante 1 h y se añadió Et₂O (3 l) con agitación. Después de

50 reposar durante 1 h adicional, se filtró la mezcla, se lavó con MeOH:Et₂O (1:2) (1 l), se secó por compresión el sólido se secó adicionalmente a 50 °C a vacío durante 6 horas, procurando 312 g de la sal citrato contaminada con metanol. En un envase separado, se agitó la resina de intercambio iónico Ambersep 900 (OH) (2,31 kg) durante 5

minutos con MeOH (2 l) para prelavar la resina. Se filtró la resina suspendida con succión y se añadió la resina prelavada húmeda a una suspensión agitada de la sal citrato preparada anteriormente en metanol (3 l) en un

55 recipiente de 10 l equipado con un agitador suspendido. Se agitó la mezcla durante un total de 1,5 h a temp. ambiente y se filtró entonces con succión. Se lavó la resina filtrada con MeOH (2 x 1,5 l). Se evaporaron filtrado y

lavados a vacío hasta un aceite, que se redisolvió en DCM (1,5 l) y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó hasta un

60 aceite amarillo pálido que se secó a TA durante una noche, dando 3-amino-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidin-2-ona (106,9 g, 79,9 %). La RMN mostró que este era un material puro idéntico al preparado en la Descripción 3, procedimiento 1.

Se separó una porción de este material (1,75 g, 11,5 mmol) en HPLC quiral usando una columna AD-H semipreparativa, eluyendo con 20 % de EtOH/heptano a 18 ml/min. Se identificaron los picos a 215 nm:

(3S)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidin-2-ona **D3S** 549 mg, tiempo de retención= 13,7 min; rotación óptica $\alpha[D/22]= -81,0$ ($c= 0,975$, $CHCl_3$).

(3R)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidin-2-ona **D3R** 407 mg, tiempo de retención= 17,9 min; rotación óptica $\alpha[D/22]= +78,8$ ($c= 0,965$, $CHCl_3$).

5

Procedimiento 3: Se cargó un reactor de laboratorio controlado con camisa calefactora/refrigerante y un agitador de paletas suspendido con IPA (2250 ml) y se añadió ácido (2S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoico (84,72 g, 367,92 mmol). Se agitó la suspensión y se calentó a 75 °C, dando una solución. Se añadió entonces gota a gota una solución de 3-amino-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 3, procedimiento 2) (55,99 g, 367,92 mmol) en IPA (1100 ml) durante 1,5 horas. En un proceso de enfriamiento, se agitó la mezcla de reacción a 75 °C durante 1 h y se enfrió entonces a 55 °C durante 1 h. Se sembró la reacción con sal de isómero puro (S) a cada caída de 1 ° de temperatura hasta que la semilla permaneció fuera de la solución (aprox. 71 °C). La mezcla de reacción cristalizó y se agitó a 55 °C durante 1 h. Se enfrió entonces la mezcla a 40 °C durante aproximadamente 20 minutos y se filtró con succión en un embudo de filtro precalentado sobre un papel de filtro rápido. Se aclaró el recipiente con IPA (600 ml) precalentado a 40 °C y se usó este para lavar los sólidos recogidos. Se secaron los sólidos con succión hasta que no salió más disolvente y se secaron entonces en una estufa de vacío a 50 °C, dando un sólido blanco, 59,37 g de (2S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoato de (3S)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inilpirrolidin-3-il]amonio. Se retiró una porción de este material y se disolvió en metanol, se pasó por una columna de SCX, se lavó con metanol y se eluyó entonces con amoniaco 0,5 M en metanol. Se evaporó el eluyente de amoniaco hasta una goma amarilla pálida, que se analizó por HPLC quiral (EtOH:heptano 20:80, columna IA) mostrando isómero S al 99,5 % e isómero R al 0,5 %. Se agitó Ambersep 900-OH (500 g) en metanol (1000 ml) durante 5 minutos), se filtró entonces y se secó con succión hasta que no salió más líquido. Se añadió la resina lavada a una suspensión agitada de sal del isómero S (59,37 g, 155,24 mmol) en metanol (1000 ml). Se agitó la mezcla durante 1 h y entonces se filtró. Se resuspendió la resina en metanol (1000 ml), se agitó durante 1 hora y entonces se filtró. Se evaporaron los filtrados combinados, dando un aceite amarillo ligeramente turbio. Se disolvió el aceite en diclorometano (aprox. 200 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, dando un aceite amarillo transparente de (3S)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidin-2-ona (**D3S**) (22,729 g). Se caracterizó este material como idéntico al preparado por cromatografía quiral en el Procedimiento 2.

Procedimiento 4: Se evaporaron las soluciones madre de recristalización enriquecidas que contienen, por ejemplo, una relación 91:9 de (3R)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidin-2-ona y sal del ácido (2S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoico y su enantiómero (3S) (27 g) (que puede obtenerse por el procedimiento de cristalización fraccionada descrito en la Descripción 3, procedimiento 3) y se disolvieron en acetonitrilo a 30 ± 5 °C. Se calentó la masa de reacción a 70 ± 5 °C, se agitó durante 10 minutos y se enfrió entonces lentamente a 40 ± 2 °C. Se introdujo una semilla de sal del ácido R-amino-(2S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoico y se mantuvo la mezcla de reacción a 40 ± 2 °C durante 1 h. Se enfrió la masa de reacción a 30 ± 5 °C y se filtró. Se lavó la sal aislada con acetonitrilo y se secó a vacío a $47,5 \pm 2,5$ °C durante 6 ± 1 h, dando 18,2 g de la sal con un exceso enantiomérico del 99,8 % del isómero R. Se convirtió entonces el material en la forma de base libre como se describe para el enantiómero S en el Procedimiento 3, dando el compuesto del título (**D3R**). Este material se caracterizó como idéntico al preparado por cromatografía quiral en el Procedimiento 2.

Descripción 4

N-[(3S)-1-Metil-2-oxo-3-prop-2-inilpirrolidin-3-il]carbamato (D4) de *terc*-butilo

45

Procedimiento 1: Se añadió Boc_2O (944,75 mg, 4,33 mmol) a una solución de (3S)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 3) (549 mg, 3,61 mmol) en DCM (20 ml) a 20 °C y se agitó la reacción durante 18 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo en un Biotage Isolera con un cartucho de SNAP de 25 g, eluyendo con 0 a 100 % de AcOEt/isohehexano, procurando *N*-[(3S)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inilpirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**D4**) (849 mg, 3,365 mmol, 93,3 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido.

Procedimiento 2: Se añadió Boc_2O (2,77 g, 12,69 mmol) a una solución de (3S)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 3) (1,61 g, 10,58 mmol) en DCM (40 ml) a 20 °C y se agitó la reacción durante 18 h. Se calentó la reacción a 40 °C y se agitó durante 3 días adicionales. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo usando un Biotage Isolera con un cartucho de SNAP de 25 g, eluyendo con 0 a 80 % de AcOEt/isohehexano, procurando *N*-[(3S)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inilpirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**D4**) (2,52 g, 9,9877 mmol, 94,4 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido;

300 MHz NMR δ_H ($CDCl_3$) 1,45 (9H, s), 2,02 (1H, t), 2,48-2,59 (3H, m), 2,27-2,35 (1H, m a), 2,92 (3H, s), 2,38-2,44 (2H, m), 5,23 (1H, s a);

rotación óptica $\alpha[D/22]= -2$ ($c= 1,01$, $CHCl_3$).

Procedimiento 3: Se añadió una solución de Boc_2O (125,03 g, 572,88 mmol) en DCM (700 ml) en una porción a una

solución de (3S)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 3) (72,66 g, 477,4 mmol) en DCM (1000 ml). Se agitó entonces la reacción a 40 °C (temp. de baño, no temp. interna) durante 5 h y entonces a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se concentró la reacción a vacío, se suspendió el residuo en una mezcla de Et₂O e isohexano (1:1, 250 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se filtró la suspensión y se lavó el sólido con una mezcla de Et₂O e isohexano (1:1, 250 ml), seguida de isohexano (3 x 250 ml). Se secó entonces el sólido en una estufa de vacío durante 2 horas (40 °C), dando un sólido blanco, *N*-[(3S)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inilpirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (D4) (99,25 g); 300 MHz NMR δ_H (CDCl₃) 1,43 (9H, s), 2,01 (1H, t ad.), 2,45-2,59 (3H, m), 2,78, 2,82 (1H, 2 x s a), 2,81 (3H, s), 3,35-3,45 (2H, m), 5,23 (1 H, s a).

10

Se aisló una segunda recogida del filtrado, dando un lote adicional de 5,535 g de pureza similar.

Descripción 5

15 2-Cloro-4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (D5)

Se añadieron carbonato de sodio (21343 mg, 201,38 mmol) y ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (12111 mg, 63,77 mmol) a una solución de 2,4-dicloropirimidina (10 g, 67,12 mmol) en 1,2-dimetoxietano (75 ml) y agua (50 ml). Se añadió entonces dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2355,6 mg, 3,36 mmol), se calentó la reacción a 90 °C durante 2 horas y se dejó enfriar entonces a temperatura ambiente durante una noche. Se repartió la reacción entre agua (300 ml) y AcOEt (300 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío, dando 20 g de producto bruto. Múltiples recristalizaciones con AcOEt dieron 6 g de un sólido naranja pálido que se purificó sobre sílice (100 g, SNAP), eluyendo con AcOEt:isohexano 0 % → 50 %, dando el producto deseado 2-cloro-4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (D5) (5020 mg, 19,41 mmol, 28,9 % de rendimiento) en forma de cristales incoloros. 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 7,72 (1H, d), 7,81 (2H, d), 8,24 (2H, d), 8,74 (1H, d).

25

Descripción 6

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

30

Se añadió en porciones 2-cloro-4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (que puede prepararse como se describe en la Descripción 5) (1,22 g, 4,72 mmol) a HI (al 57 % en agua) (4,98 ml, 37,74 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla oscura durante 40 min. Se añadió diclorometano (5 ml) y se agitó la mezcla marrón claro resultante a 0 °C durante 18,25 h. Se añadió diclorometano adicional (5 ml) seguido de HI (al 57 % en agua) (1,87 ml, 14,15 mmol) y se continuó una agitación vigorosa a 0 °C durante 18 h adicionales. Se inactivó la mezcla mediante la adición de K₂CO₃ ac. sat. (cuidado: se desprende gas). Después de la alcalinización, se añadió metabisulfato de sodio sat. y se continuó la agitación durante 5 min. Se diluyó la mezcla con DCM adicional y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente, procurando 2-yodo-4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (D6) (1,57 g, 4,48 mmol, 95,1 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo.

35

300 MHz NMR δ_H (CDCl₃) 7,74 (1H, d), 7,79 (2H, d), 8,20 (2H, d), 8,55 (1 H, d).

Descripción 7

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

45

Se añadieron en porciones yoduro de cobre (25,51 mg, 0,1300 mmol) seguido de PdCl₂(Ph₃P)₂ (47,01 mg, 0,0700 mmol) a una solución de 2-yodo-4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (que puede prepararse como se describe en la Descripción 6) (703,46 mg, 2,01 mmol), *N*-[(3S)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inilpirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (que puede prepararse como se describe en D4) (338 mg, 1,34 mmol) y Et₂NH (0,69 ml, 6,7 mmol) en THF (10 ml) bajo N₂ y se agitó la reacción a 20 °C durante 18 h. Se diluyó la reacción con AcOEt y se añadió agua. Se separaron las fases, se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente, procurando un aceite marrón. Se purificó este usando un Biotage SP4 con un cartucho de SNAP de 25 g, eluyendo con 0 a 100 % de AcOEt en isohexano, procurando *N*-[(3S)-1-metil-2-oxo-3-[3-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (D7) (555 mg, 1,17 mmol, 87,3 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.

50

300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,49 (9H, s), 2,48-2,68 (2H, m), 2,89 (2H, dt), 3,00 (1H, s), 3,17-3,22 (1 H, d a), 3,39-3,49 (1H, m), 3,66-3,74 (1H, m), 3,38 (1H, s a), 5,4 (1H, s a), 7,68 (1H, d), 7,80 (2H, d), 8,23 (2H, d), 8,80 (1H, d). Rotación óptica α_D²² = -81,0 (c = 1,09, CHCl₃).

60 Descripción 8

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

Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 26,9 mmol) a una solución de *N*-[(3*S*)-1-metil-2-oxo-3-[3-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 7) (555 mg, 1,17 mmol) en diclorometano (10 ml) a 20 °C y se agitó la reacción durante 1 h. Se inactivó la reacción mediante la adición de NaHCO₃ sat. y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente, procurando (3*S*)-3-amino-1-metil-3-[3-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (D8) (340 mg, 0,9082 mmol, 77,6 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,7 (2H, s a), 2,06-2,16 (1H, m), 2,49 (1H, ddd), 2,24-2,39 (2H, abc), 2,94 (3H, s), 3,38-3,54 (2H, m), 7,67 (1H, d), 7,79 (2H, d), 8,22 (2H, d), 8,80 (1H, d).

10 Descripción 9

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

Se añadió trifluorometanosulfonato de plata (23,34 mg, 0,0900 mmol) a una solución de (3*S*)-3-amino-1-metil-3-[3-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 8) (340 mg, 0,9100 mmol) en MeCN (10 ml) y se agitó la reacción a 20 °C durante 18 h. Se añadió AgOTf adicional (0,1 eq) y se continuó la agitación durante 3 días. Se añadió AgOTf adicional y se continuó la agitación durante 3 días adicionales. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en AcOEt/NaHCO₃ sat. Se separaron las fases, se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente, procurando (5*S*)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-en-6-ona (D9) (340 mg, 0,9082 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite ámbar. 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 2,20-2,38 (2H, m), 2,60-2,74 (2H, m), 2,91 (3H, s), 3,34-3,45 (1H, m), 3,56-3,69 (3H, m), 7,74 (2H, d), 7,92 (1H, d), 8,16 (2H, d), 9,05 (1H, d).

25 Descripción 10

N-[(3*R*)-1-Metil-2-oxo-3-prop-2-inilpirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (D10)

Se añadió Boc₂O (777,8 mg, 3,56 mmol) a una solución de (3*R*)-3-amino-1-metil-3-prop-2-inilpirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 3) (452 mg, 2,97 mmol) en DCM (20 ml) a 20 °C y se agitó la reacción durante 18 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo usando un Biotage Isolera con un cartucho de SNAP de 25 g, eluyendo con 0 a 100 % de AcOEt/isohexano, procurando *N*-[(3*R*)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inilpirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (D10) (688 mg, 2,73 mmol, 91,8 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. La RMN era idéntica a su estereoisómero D4.

Descripción 11

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

Procedimiento 1: Se añadieron carbonato de sodio (9,75 g, 92,03 mmol) y ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (5,53 g, 29,14 mmol) a una solución de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (5 g, 30,67 mmol) en 1,2-dimetoxietano (35 ml) y agua (25 ml). Se desgasificó esta con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió entonces dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II) (1,08 g, 1,53 mmol) y se calentó la reacción a 90 °C durante una noche. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre agua (300 ml) y AcOEt (300 ml). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío, procurando un aceite amarillo. Se purificó el material usando un Biotage SP4 con 0 a 50 % de isohexano/AcOEt, se recogieron las fracciones que contienen el punto menor (principal) y se evaporó el disolvente, procurando 2-cloro-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (D11) (4,65 g, 17,06 mmol, 55,6 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 2,65 (3H, s), 7,57 (1H, s), 7,79 (2H, d), 8,21 (2H, d).

Procedimiento 2: Se añadió 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (100 g, 613,5 mmol) a una solución de ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (116,52 g, 613,5 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1200 ml). Se añadió a esta solución agitada una solución de carbonato de sodio (195,07 g, 1840,5 mmol) disuelto en agua (600 ml), dando cierta precipitación de la base y entonces dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II) (2,15 g, 3,07 mmol). Se llevó la mezcla a 50 °C durante aproximadamente 1 h y se agitó entonces a esta temperatura durante una noche. Se enfrió la mezcla de reacción a aprox. 30 °C, se filtró y se lavó con DCM (aprox. 500 ml). Se evaporó el filtrado para retirar el grueso de los disolventes orgánicos. Se añadieron a los residuos DCM (250 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 250 ml) y se lavaron los extractos combinados con salmuera (250 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta un sólido gomoso marrón. Se agitó el sólido en isohexano (150 ml) a 60 °C hasta que se disolvió el sólido. Se desconectó el calor y se dejó enfriar el matraz en el bloque de calentamiento naturalmente. Cuando la solución estaba a 30 °C, se añadieron cristales de semilla, causando la cristalización inmediata. Se dejó reposar la mezcla durante una noche y se trituró entonces el material cristalino y se filtró. Se lavaron los sólidos con isohexano frío (2 x 50 ml) y se secaron, dando el compuesto del título

(D11) en forma de un sólido tostado ligeramente pegajoso (96,17 g) consistente por RMN con el preparado por el Procedimiento 1.

Descripción 12

5

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

Procedimiento 1: Se añadió en porciones ácido yodhídrico (al 57 % en agua, 9,68 ml, 73,41 mmol) a 2-cloro-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (que puede prepararse como se describe en la Descripción 11) (1,38 g, 5,06 mmol) en DCM (30 ml) a 20 °C y se agitó la mezcla oscura durante 18 horas. Se inactivó la mezcla mediante la adición de K₂CO₃ ac. sat. (cuidado: se desprende gas). Después de la alcalinización, se añadió metabisulfito de sodio ac. sat. y se continuó la agitación durante 5 min. Se diluyó la mezcla con DCM adicional y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente, procurando 2-yodo-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (D12) (1,58 g, 4,34 mmol, 85,7 % de rendimiento), un sólido amarillo que contiene aproximadamente un 20 % del compuesto H reducido.

300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 2,59 (3H, s), 7,58 (1H, s), 7,77 (2H, d), 8,17 (2H, d).

Procedimiento 2: Se añadió gota a gota HI (al 57 % en agua) (405,23 ml, 3071,7 mmol) a una solución de 2-cloro-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (que puede prepararse como se describe en la Descripción 11) (167,5 g, 614,34 mmol) en DCM (1325 ml). Se agitó entonces la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió DCM adicional (500 ml) y se filtró la reacción. Se secó el sólido y se transfirió entonces a un vaso de precipitados que contiene agua (1 l) y AcOEt (1,25 l). Se alcalinizó la fase acuosa a pH 10 con K₂CO₃ y se agitaron las fases hasta que se disolvió todo el sólido. Se añadió metabisulfito de sodio (8,75 g) y se agitaron las fases hasta que se disolvió todo el sólido. Se separaron las fases y se reextrajo la fase acuosa con AcOEt (200 ml). Se secaron entonces las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío, dando el material del título (D12) (205,68 g, 564,9 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido naranja pálido. La RMN indicaba que este era > 95 % puro.

Descripción 13

30

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

Se añadieron en porciones yoduro de cobre (22,64 mg, 0,1200 mmol) seguido de PdCl₂(Ph₃P)₂ (41,73 mg, 0,060 mmol) a una solución de N-[(3R)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inilpirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 10) (300 mg, 1,19 mmol), 2-yodo-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (que puede prepararse como se describe en la Descripción 12) (584,44 mg, 1,61 mmol) y Et₂NH (0,62 ml, 5,95 mmol) en THF (10 ml) bajo N₂ y se agitó la reacción a 20 °C durante 18 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por Biotage SP4 usando un cartucho de SNAP de 25 g, eluyendo con 0 a 100 % de AcOEt/isohexano, procurando N-[(3R)-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (D13) (482 mg, 0,987 mmol, 83,0 % de rendimiento) en forma de una espuma amarilla pálida.

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

45

Descripción 13a

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

50

Procedimiento 1: Se añadieron en porciones yoduro de cobre (149,46 mg, 0,7800 mmol), seguido de PdCl₂(Ph₃P)₂ (275,41 mg, 0,3900 mmol) a una solución de 2-yodo-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (4 g, 10,99 mmol) (que puede prepararse como se describe en la Descripción 12), N-[(3S)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inilpirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (1,98 g, 7,85 mmol) (que puede prepararse como se describe en la Descripción 4) y Et₂NH (4,06 ml, 39,24 mmol) en THF (50 ml) bajo N₂ y se agitó la reacción a 20 °C durante 18 h. Se evaporó el disolvente, se suspendió el residuo en AcOEt y se lavó con agua/NaHCO₃ ac. sat. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente, procurando un aceite marrón. Se purificó este usando un Biotage SP4 con un cartucho de SNAP de 100 g, eluyendo con 50 a 100 % de AcOEt/isohexano, procurando N-[(3S)-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (D13a) (4,09 g, 8,3726 mmol) en forma de una espuma amarilla pálida. La RMN era igual que para el isómero R producido en la Descripción 13, pero contenía también trazas de acetato de etilo e impurezas.

60

Procedimiento 2: Se suspendió en un matraz de 3 bocas de 5 l con agitador de paletas suspendido y una entrada de

nitrógeno *N*-[(3*S*)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inilpirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 4) (104,79 g, 415,32 mmol) en *terc*-butilmetiléter (2100 ml). Se añadió 2-yodo-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (que puede prepararse como se describe en la Descripción 12) (166,34 g, 456,85 mmol) seguido de diisopropilamina (174,63 ml, 1246 mmol) y se agitó la mezcla durante 20 min. Se añadió a la suspensión yoduro de cobre (1,58 g, 8,31 mmol) seguido de dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II) (2,92 g, 4,15 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (1000 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con agua (2 x 500 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta una espuma tostada, 230 g. Se purificó el material en tres lotes de aproximadamente 75 g por cromatografía en columna usando una columna de 800 g (Biotage 75L) y eluyendo con un gradiente de acetona en isohexano. Esto dio el compuesto del título (**D13a**) (179,3 g) con buena pureza según la RMN y consistente espectroscópicamente con el producido por el Procedimiento 1 y el isómero R de la Descripción 13.

Descripción 14

15 **(3R)-3-Amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (D14)**

Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 26,92 mmol) a una solución de *N*-[(3*R*)-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 13) (482 mg, 0,99 mmol) en DCM (10 ml) a 20 °C y se agitó la reacción durante 1 hora. Se añadió K₂CO₃ sólido para inactivar el TFA presente (cuidado: se desprende gas), se separó el sólido resultante por filtración y se lavó 5 veces con DCM. Se evaporó el disolvente, dando (3*R*)-3-amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (D14) (343 mg, 0,883 mmol, 89,5 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.

25 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,95 (2H, s a), 2,07-2,17 (1H, m), 2,44-2,53 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,72-2,88 (2H, abc), 2,94 (3H, s), 3,38-3,53 (2H, m), 7,53 (1H, s), 7,78 (2H, d), 8,20 (2H, d).

Descripción 14a

30 **(3S)-3-Amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (D14a)**

Procedimiento 1: Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml, 67,31 mmol) a una solución de *N*-[(3*S*)-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (3,83 g, 7,84 mmol) (que puede prepararse como se describe en la Descripción 13a) en DCM (50 ml) a 20 °C y se agitó la reacción durante una noche. Se concentró la reacción y se añadió una porción adicional de ácido trifluoroacético (2 ml). Se continuó la agitación durante 3 h, entonces se añadió K₂CO₃ sólido (cuidado: se desprende gas) y se diluyó la mezcla con agua. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica (Na₂SO₄). Se evaporó el disolvente, dando (3*S*)-3-amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (D14a) (2,71 g, 6,9775 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. La RMN era la misma que la producida por el isómero R de la Descripción 14, pero con algunas impurezas presentes.

Procedimiento 2: Se añadió gota a gota ácido sulfúrico conc. (75 ml, 1407 mmol) a una solución de *N*-[(3*S*)-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 13a) (99,5 g, 203,68 mmol) en 1,4-dioxano (750 ml) enfriado con baño de agua/hielo hasta una temperatura interna de 15 °C, manteniendo la temperatura interna por debajo de 20 °C durante aproximadamente 35 minutos. Después de completada la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se vertió la reacción en un vaso de precipitados y se lavó con acetato de etilo (400 ml) y un poco de agua. Se enfrió la mezcla a 15 °C y se añadió una solución de carbonato de sodio (160 g en 1200 ml de agua) durante 5 minutos. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite y se lavaron los sólidos restantes con acetato de etilo (400 ml). Se separaron las fases filtradas y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 400 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, procurando un aceite ámbar espumoso. Se disolvió éste dos veces en acetonitrilo (100 ml), se evaporó y se secó la espuma amarilla resultante a vacío, dando el material del título (**D14a**) con buena pureza por RMN, consistente espectroscópicamente con la producida por el Procedimiento 1 y con el isómero R de la Descripción 14.

Descripción 14b

60 **3-Amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (D14b)**

Se añadió 2-yodo-4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (que puede prepararse como se describe en la Descripción 12) (6,05 g, 16,62 mmol) a una solución agitada de 3-amino-1-metil-3-prop-2-inil-pirrolidin-2-ona (que

puede prepararse como se describe en la Descripción 3) (2,3 g, 15,11 mmol) en *tert*-butilmetiléter (50 ml). Se añadió entonces diisopropilamina (6,35 ml, 45,34 mmol), seguido de yoduro de cobre (57,56 mg, 0,300 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (106,07 mg, 0,1500 mmol). Se agitó la reacción entonces a temperatura ambiente durante 5 días. Se transfirió la mezcla de reacción a un embudo separador y se lavó el matraz con una cantidad
5 adicional de *tert*-butilmetiléter (15 ml). Se lavó la solución orgánica con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se lavó entonces el sulfato de magnesio con diclorometano (30 ml). Se concentró el filtrado a presión reducida, dando una espuma amarilla. Se purificó el producto por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo seguido de un porcentaje creciente de una solución de amoniaco 0,880 al 10 % en metanol, dando el compuesto del título (**D14b**) en forma de una espuma amarilla (4,71
10 g). Este racemato era consistente por RMN y espectroscopia de masas con el isómero R preparado en la Descripción 14.

Descripción 15

15 (5R)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-en-6-ona (D15)

Se añadió trifluorometanosulfonato de plata (22,69 mg, 0,09 mmol) a una solución de (3R)-3-amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 14) (343 mg, 0,88 mmol) en MeCN (20 ml) a 20 °C y se agitó la reacción durante 18 h. Se calentó la reacción a 40 °C y se continuó la agitación durante 3 días. Se añadió AgOTf adicional (al 10 % en moles) y se
20 continuó la agitación a 40 °C durante 18 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo usando una Biotage Isolera con un cartucho SNAP de 25 g, eluyendo con 0 a 100 % (mezcla de 1 % de NH₃ 2 M en MeOH; 9 % de MeOH; 90 % de AcOEt)/AcOEt, procurando (5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-en-6-ona (D15) (359 mg, 0,924 mmol) en forma de un sólido marrón claro con un pequeño % de impurezas presentes.
25 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,89-2,00 (1H, m), 2,16-2,25 (1H, m), 2,59-2,72 (2H, m), 2,72 (3H, s), 2,92 (3H, s), 3,30-3,45 (2H, m), 3,55-3,78 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,79 (2H, d), 8,26 (2H, d).

Descripción 15a

30 (5S)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-en-6-ona (D15a)

Procedimiento 1: Se añadió trifluorometanosulfonato de plata (358,56 mg, 1,4 mmol) a una solución de (3S)-3-amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (2,71 g, 6,98 mmol) (que puede prepararse como se describe en la Descripción 14a) en MeCN (60 ml) a 50 °C y se agitó la reacción durante 3
35 días. Se añadió AgOTf adicional (al 10 % en moles) y se continuó la agitación durante 24 horas. Se evaporó el disolvente y se suspendió el residuo en AcOEt. Se lavaron las fases orgánicas con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente, procurando un aceite marrón claro. Se purificó este usando un Biotage Isolera con un cartucho de SNAP de 100 g, eluyendo con 0 a 100 % de (mezcla de 1 % de NH₃ 2 M en MeOH; 9 % de MeOH; 90 % de AcOEt) en AcOEt, procurando (5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-en-6-ona (D15a) (2,51 g, 6,4626 mmol, 92,6 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. La RMN era la misma que para el isómero R producido en la Descripción 15, pero contenía también trazas de impurezas.
40

Procedimiento 2: Se añadió trifluorometanosulfonato de plata (9,39 g, 36,56 mmol) en un solo lote a una solución de
45 (3S)-3-amino-1-metil-3-[3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]prop-2-inil]pirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 14a) (71 g, 182,81 mmol) en MeCN (1000 ml) y se calentó la reacción a 80 °C durante 22 horas. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en DCM (1000 ml). Se añadieron NaHCO₃ saturado (500 ml) y agua (500 ml) y se agitó la mezcla. Se separaron las fases y se trató la fase orgánica con una solución de cisteína (100 g, 825,35 mmol) en agua (1500 ml). Se agitó vigorosamente esta mezcla
50 durante 30 minutos. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite y se lavó la Celite con DCM (2 x 100 ml). Se separaron las fases y se dispuso la fase orgánica en un vaso de precipitados grande. Se añadió a esta una solución de cisteína (50 g, 412,68 mmol) en agua (500 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos adicionales. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con una mezcla de salmuera sat. (500 ml) y agua (500 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se evaporó el disolvente, procurando una espuma marrón oscura. Se añadió a la espuma
55 acetona (50 ml) y casi inmediatamente se formó un precipitado denso. Se agitó con vórtex este durante aproximadamente 5 minutos antes de la adición lenta de Et₂O (150 ml) durante aprox. 10 minutos. Después de la adición, se dejó reposar la suspensión durante 30 minutos. Se separó el sólido por filtración y se lavó con éter (3 x 30 ml), procurando el material del título en forma de un sólido marrón claro (D15a) (49,24 g), puro por RMN y consistente con el producto por el Procedimiento 1; rotación óptica $\alpha_{[D/20]} = -141,5$ (c = 1,12 en CHCl₃).
60

Se evaporó la solución madre, procurando una espuma oscura. Se disolvió ésta en acetona (20 ml) y se dejó reposar, con un cristal de siembra, durante aproximadamente 15 minutos. Apareció una cristalización lenta. Se diluyó cuidadosamente la mezcla con Et₂O (40 ml) y se dejó en una nevera durante 18 horas. Se decantó el

sobrenadante y se lavó el sólido cristalino con Et₂O (3 x 6 ml), procurando una recogida adicional de (D15a) en forma de un sólido naranja claro (5,31 g) consistente espectroscópicamente con el lote anterior.

Descripción 16

5

2-Cloro-4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidina (D16)

Se añadió carbonato de sodio (3,46 g, 32,62 mmol) a una solución de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (2,66 g, 16,31 mmol) y ácido (5-etoxi-2-fluorofenil)borónico (2 g, 10,87 mmol) en 1,2-dimetoxietano (25 ml) y agua (15 ml). Se desgasificó esta con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió entonces dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,38 g, 0,54 mmol) y se calentó la reacción a 80 °C durante una noche. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre agua (300 ml) y AcOEt (300 ml). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío, procurando un aceite amarillo. Se purificó el material usando un Biotage SP4, eluyendo con 0 a 30 % de isohexano/AcOEt, se recogieron las fracciones que contienen producto y se evaporó el disolvente, dando un sólido incoloro (2,8 g) principalmente 2-cloro-4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidina (D16) 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,44 (3H, t), 2,60 (3H, s), 4,10 (2H, c), 6,98-7,20 (2H, m) 7,66-7,70 (2H, m)

Descripción 17

20 4-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-2-yodo-6-metilpirimidina (D17)

Se añadió en porciones ácido yodhídrico (al 57 % en agua, 8 ml, 106,39 mmol) a 2-cloro-4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidina (que puede prepararse como se describe en la Descripción 16) (2,18 g, 8,17 mmol) en DCM (30 ml) a 20 °C y se agitó la mezcla oscura durante 18 h. Se filtró la mezcla y se lavó con un poco de DCM. Se suspendió el sólido amarillo en agua-DCM y se inactivó mediante la adición de K₂CO₃ ac. sat. (cuidado: se desprende gas). Después de la alcalinización, se añadió metabisulfito de sodio ac. sat. y se continuó la agitación durante 5 min. Se diluyó la mezcla con DCM adicional y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente, procurando 4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-2-yodo-6-metilpirimidina (D17) (1,68 g, 4,6908 mmol, 57,4 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,45 (3H, t), 2,55 (3H, s), 4,10 (2H, c), 6,96-7,12 (2H, m), 7,64-7,70 (2H, m).

Descripción 18

35 N-[(3R)-3-[3-[4-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]prop-2-inil]-1-metil-2-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (D18)

Se añadieron en porciones yoduro de cobre (26,27 mg, 0,14 mmol) seguido de PdCl₂(Ph₃P)₂ (48,41 mg, 0,07 mmol) a una solución de N-[(3R)-1-metil-2-oxo-3-prop-2-inilpirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 10) (348 mg, 1,38 mmol), 4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-2-yodo-6-metilpirimidina (que puede prepararse como se describe en D17) (642,17 mg, 1,79 mmol) y Et₂NH (0,71 ml, 6,9 mmol) en THF (10 ml) bajo N₂ y se agitó la reacción a 20 °C durante 18 horas. Se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en AcOEt y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente, procurando un aceite. Se purificó este en un Biotage SP4 usando un cartucho de SNAP de 25 g, eluyendo con 50 a 100 % de AcOEt/isohexano, procurando N-[(3R)-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]prop-2-inil]-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (D18) (605 mg, 1,2538 mmol, 90,9 % de rendimiento) en forma de una espuma amarilla pálida. 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,44 (3H, t), 1,45 (9H, s), 2,52-2,60 (1H, m), 2,58 (3H, s), 2,68-2,82 (2H, m), 2,98 (3H, s), 3,14 (1H, d a), 3,42 (1H, t a), 3,67 (1H, c a), 4,07-4,14 (2H, abc), 5,34 (1H, s a), 6,95-7,10 (1H, m), 7,10 (1H, t), 7,61-7,66 (2H, m).

50 Descripción 19

(3R)-3-Amino-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]prop-2-inil]-1-metilpirrolidin-2-ona (D19)

Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml, 40,39 mmol) a una solución de N-[(3R)-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]prop-2-inil]-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 18) (605 mg, 1,25 mmol) en DCM (15 ml) a 20 °C y se agitó la reacción durante 1 h. Se añadió K₂CO₃ sólido para inactivar el TFA presente (cuidado: se desprende gas), se separó el sólido resultante por filtración y se lavó 5 veces con DCM. Se evaporó el disolvente, dando (3R)-3-amino-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]prop-2-inil]-1-metil-pirrolidin-2-ona (D19) (447 mg, 1,1688 mmol, 93,2 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,45 (3H, t), 1,8 (2H, s a), 2,04-2,14 (1H, m), 2,44-2,53 (1H, m), 2,59 (3H, s), 2,71-2,87 (2H, abc), 2,94 (3H, s), 3,46-3,53 (2H, m), 4,07-4,18 (2H, m), 6,96-7,01 (1H, s), 7,09 (1H, c), 7,61-7,67 (2H, d).

Descripción 20**(5R)-2-[4-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-en-6-ona (D20)**

- 5 Se añadió trifluorometanosulfonato de plata (60,06 mg, 0,23 mmol) a una solución de (3R)-3-amino-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]prop-2-inil]-1-metilpirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 19) (447 mg, 1,17 mmol) en MeCN (20 ml) a 20 °C y se agitó la reacción durante 66 h. Se añadió AgOTf al 10 % en moles adicional, se continuó la agitación durante 3 días adicionales y se calentó entonces la mezcla a 40 °C hasta que no permaneciera material de partida. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre agua y
- 10 AcOEt. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente, procurando un aceite marrón. Se purificó este usando un Biotage Isolera con un cartucho de SNAP de 25 g, eluyendo con una mezcla de 0 a 50 % de (9 % de MeOH; 89 % de AcOEt y 2 % NH₃ 880) en AcOEt, procurando (5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-en-6-ona (D20) (335 mg, 0,876 mmol, 74,9 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro.
- 15 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,46 (3H, t), 1,86-1,97 (1H, m), 2,13-2,24 (1H, m), 2,58-2,72 (2H, m), 2,69 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,28-3,42 (2H, m), 3,54-3,66 (1H, m), 3,72-3,79 (1H, m), 4,10 (2H, c), 6,96-7,20 (1H, m), 7,11 (1H, t), 7,74-7,78 (2H, m).

Descripción 21

20

3-(Benzhidrilidenamino)piperidin-2-ona (D21)

- Se añadió benzofenonimina (3 ml, 17,87 mmol) a una solución de 3-aminopiperidin-2-ona [CAS 1892-22-4] (2 g, 17,52 mmol) y tamices moleculares en DCE (50 ml) bajo nitrógeno y se calentó la reacción a 80 °C durante 18 horas.
- 25 Se evaporó el disolvente y se aplicó el residuo a una columna de SNAP de 100 g, eluyendo con 50 a 100 % de AcOEt/isohexano, procurando 3-(benzhidrilidenamino)piperidin-2-ona (D21) (3,84 g, 13,796 mmol, 78,7 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro.
- 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,65-1,80 (1H, m), 1,82-1,92 (1H, m), 2,01-2,13 (2H, m), 3,28-3,36 (1H, m), 3,42-3,51 (1H, m), 4,06 (1H, dd), 5,89 (1H, s a), 7,30-7,50 (8H, m), 7,63-7,77 (2H, m).

30

Descripción 22**3-(Benzhidrilidenamino)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidin-2-ona (D22)**

- 35 Se añadió gota a gota KO^tBu 1,7 M en THF (8 ml, 13,59 mmol) durante aprox. 30 min (usando una bomba de jeringuilla) a una solución de 3-(benzhidrilidenamino)piperidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 21) (3,44 g, 12,36 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C bajo nitrógeno y se agitó la reacción a 0 °C durante 10 min adicionales. Se añadió SEM-Cl (2,62 ml, 14,83 mmol) a la solución ahora naranja/roja durante 2 minutos y se continuó la agitación durante 1 h. Se inactivó la reacción mediante la adición de NaHCO₃ ac. sat. y se añadió AcOEt.
- 40 Se separaron las fases, se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente, dando un aceite. Se purificó este usando un Biotage SP4 con un cartucho de SNAP de 100 g, eluyendo con 0 a 100 % de AcOEt/isohexano, procurando 3-(benzhidrilidenamino)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidin-2-ona (D22) (2,34 g, 5,7267 mmol, 46,3 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo pálido.
- 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 0,02 (9H, s a), 0,87-1,02 (2H, m), 1,70-1,94 (2H, m), 2,00-2,21 (2H, m), 3,39-3,63 (4H, m), 4,09 (1H, dd), 4,75, 5,00 (2H, 2 x d), 7,30-7,50 (8H, m), 7,71-7,69 (2H, m).
- 45

Descripción 23**3-(Benzhidrilidenamino)-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidin-2-ona (D23)**

50

- Se añadió gota a gota KO^tBu 1,7 M en THF (4,32 ml, 7,34 mmol) a una solución de 3-(benzhidrilidenamino)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 22) (2,5 g, 6,12 mmol) y bromuro de propargilo al 80 % en peso en tolueno (0,95 ml, 8,57 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C bajo N₂. Se agitó la reacción durante 40 min. Se inactivó la reacción mediante la adición de NaHCO₃ ac. sat. y se diluyó entonces con AcOEt. Se separaron las fases, se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente, procurando un aceite. Se purificó el material por SP4, SNAP de 100 g, 0 a 50 % de AcOEt/isohexano, procurando el producto: 3-(benzhidrilidenamino)-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidin-2-ona (D23) (897 mg, 2,0082 mmol, 32,8 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo pálido.
- 55 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) -0,02 (9H, s), 0,77-0,97 (2H, m), 1,84-2,11 (4H, m), 2,46-2,55 (1H, m), 2,69-2,77 (1H, m),
- 60 2,91 (2H, dt), 3,28-3,57 (4H, m), 4,90 (1H, d), 7,20-7,41 (8H, m), 7,55-7,59 (2H, m).
- Además, se recuperaron 940 mg, 38 % del material de partida.

Descripción 24

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

5 Se añadió ácido cítrico monohidratado (1,58 g, 7,5 mmol) a una solución de 3-(benzhidrilidenamino)-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 23) (1,34 g, 3 mmol) en THF (30 ml) a 20 °C y se agitó la reacción durante 5 días. Se evaporó la solución, se cargó en un cartucho de SCX (10 g) y se eluyó entonces con MeOH seguido de NH₃ 2 M en MeOH. Se recogieron las fracciones que contienen el producto deseado y se evaporaron, procurando 3-amino-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidin-2-ona (658 mg, 2,3296 mmol, 77,7 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.

10 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 0,01 (9H, s), 0,94 (2H, t), 1,75-2,09 (6H, m), 2,27-2,25 (1H, m), 2,62 (2H, dc), 3,42, 3,55 (4H, 2 x t), 4,74, 4,97 (2H, 2 x d).

Se separó este material por HPLC quiral: AD-H (semipreparativa) usando EtOH al 15 %/heptano durante 15 min.

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

Isómero lento (tiempo de retención aprox. 9 min) asignado: (3S)-3-amino-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidin-2-ona (239 mg) (D24S).

20

Descripción 25**N-[(3S)-2-Oxo-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-3-piperidil]carbamato de *tert*-butilo (D25)**

25 Se añadió Boc₂O (221,61 mg, 1,02 mmol) a una solución de (3S)-3-amino-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 24) (239 mg, 0,85 mmol) en DCM (10 ml) a 20 °C y se agitó la reacción durante 18 h. Se lavó con agua, NaHCO₃ sat., se secó (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente, procurando N-[(3S)-2-oxo-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-3-piperidil]carbamato de *tert*-butilo (D25) (330 mg, 0,8626 mmol) en forma de un aceite amarillo pálido.

30 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 0,02 (9H, s), 0,91-0,98 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,83-1,85 (2H, m), 2,13 (1H, t), 2,28-3,37 (1H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,78 (2H, dc), 3,34-3,68 (4H, m), 4,33, 4,42 (2H, 2 x d), 5,27 (1H, s a).

Descripción 26

35 **N-[(3S)-3-[3-[4-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-3-piperidil]carbamato de *tert*-butilo (D26)**

Se añadieron en porciones yoduro de cobre (17,27 mg, 0,09 mmol), seguido de PdCl₂(Ph₃P)₂ (31,83 mg, 0,05 mmol), a una solución de 4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-2-yodo-6-metilpirimidina (que puede prepararse como se describe en la Descripción 17) (389,81 mg, 1,09 mmol), N-[(3S)-2-oxo-3-prop-2-inil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-3-piperidil]carbamato de *tert*-butilo (que puede prepararse como se describe en D25) (347 mg, 0,9100 mmol) y Et₂NH (0,47 ml, 4,54 mmol) en THF (10 ml) bajo N₂ y se agitó la reacción a 20 °C durante 90 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo usando un Biotage SP4 con un cartucho de SNAP de 25 g, eluyendo con 0 a 50 % de AcOEt/isohehexano, procurando N-[(3S)-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-3-piperidil]carbamato de *tert*-butilo (D26) (397 mg, 0,6478 mmol, 71,4 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo oscuro.

45 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 0,02 (9H, m), 0,89-0,97 (2H, m), 1,39-1,48 (12H, m), 1,89-1,99 (2H, m), 2,43-2,63 (5H, m), 2,98 (1H, d), 3,39-3,70 (5H, m), 4,11 (2H, c), 4,83-4,97 (2H, m), 5,39 (1H, s a), 6,96-7,14 (2H, m), 7,63-7,68 (2H, m).

50

Descripción 27

(3S)-3-Amino-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]prop-2-inil]-1-(hidroximetil)piperidin-2-ona (D27)

55

Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 26,92 mmol) a una solución de N-[(3S)-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]prop-2-inil]-2-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-3-piperidil]carbamato de *tert*-butilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 26) (345 mg, 0,56 mmol) en DCM (10 ml) a 20 °C y se agitó la reacción durante 18 h. Se inactivó la reacción mediante la adición de K₂CO₃ sólido y se agitó durante 5 min. Se diluyó esta mezcla con DCM y agua y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente, procurando un sólido ámbar (253 mg). Se disolvió el material en MeOH y se añadió NH₃ 0,880. Se agitó esta mezcla durante 3 días. Se evaporó el disolvente y se aplicó el residuo a un cartucho de SCX (5 g), eluyendo

con MeOH seguido de NH₃ ac. al 2 % en MeOH (producto eluido). Se evaporó el disolvente, procurando un vidrio ámbar (173 mg). Un análisis de LCMS indicó que había dos componentes mayoritarios, siendo el componente de elución más lenta (3S)-3-amino-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]prop-2-inil]-1-(hidroximetil)piperidin-2-ona (D27) y el más rápido (3S)-3-amino-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]prop-2-inil]-1-(hidroximetil)piperidin-2-ona. Se usó este material bruto en la siguiente etapa. Componente rápido m/z: 414 (70 %, M+H⁺), 404, 383, 367 (100 %). Componente lento (D27) m/z: 383 (100 %, M+H⁺).

Descripción 28

10

(6S)-2-[4-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4.5]dec-1-en-7-ona (D28)

Se añadió trifluorometanosulfonato de plata (10,78 mg, 0,040 mmol) a una mezcla de (3S)-3-amino-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]prop-2-inil]-1-(hidroximetil)piperidin-2-ona (173 mg, 0,4200 mmol) y (3S)-3-amino-3-[3-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]prop-2-inil]piperidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 27) (173 mg) en MeCN (10 ml) y se agitó la reacción a 40 °C durante 18 horas. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre agua/CHCl₃. Se recogió la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente, procurando un aceite púrpura. Se purificó este usando un Biotage Isolera equipado con un cartucho de SNAP de 25 g, eluyendo con 0 a 50 % de (89 % de AcOEt/9 % de MeOH/2 % de NH₃ 0,880)/AcOEt, procurando (6S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4.5]dec-1-en-7-ona (D28) en forma de un aceite marrón claro.

300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,46 (3H, t), 1,81-2,09 (4H, m), 2,26-2,45 (2H, m), 2,69 (3H, s), 3,29-3,69 (4H, m), 4,10 (2H, c), 5,72 (1H, s a), 6,95-7,01 (1H, m), 7,12 (1H, t), 7,72-7,79 (2H, m).

25 Descripción 29

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

Se añadió ácido clorhídrico ac. concentrado (42 ml, 491,4 mmol) a una suspensión agitada de 4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-carbonitrilo [CAS: 951232-17-0] (8,3 g, 31,53 mmol) en metanol (248 ml). Se calentó la mezcla agitada a temperatura de bloque de 80 °C durante 20 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (500 ml) y se añadió Na₂CO₃ sólido con agitación. Se añadió agua (500 ml) y se transfirió la mezcla a un embudo de separación y se agitó (la fase acuosa tenía pH 10). Se reextrajo la fase ac. con DCM (200 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta un aceite que solidificó, dando 7,6 g después del secado. Se disolvió esto en DCM (30 ml) y se aplicó la solución a un cartucho de sílice de 340 g que se eluyó entonces en un sistema Biotage SP4 con un gradiente de AcOEt/isohehexano de 0-75 %, dando 4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-carboxilato de metilo (D29) (6,1 g, aproximadamente 94 % puro, contaminado con material descarboxilado);

300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 2,76 (3H, s), 4,10 (3H, s), 7,76 (1H, s), 7,80 (2H, d), 8,28 (2H, d).

40

Descripción 30

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

Se añadió gota a gota durante 10 minutos hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno) (41,18 ml, 41,18 mmol) a una solución de 4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-carboxilato de metilo (que puede prepararse mediante el procedimiento descrito en la Descripción 29) (6,1 g, 20,59 mmol) en THF seco (120 ml) enfriado a -75 °C. Se agitó la solución a la misma temperatura durante 1,75 h y se añadió entonces EtOH (0,96 ml). Después de 1 minuto, se vertió la mezcla de reacción en solución saturada de sal de Rochelle (250 ml) y agua (250 ml). Se añadió AcOEt (250 ml), se agitó la mezcla vigorosamente durante 0,5 h y se filtró entonces por succión a través de Celite. Se transfirió el filtrado a un embudo de separación y se separaron las fases. Se extrajo la fracción acuosa adicionalmente con AcOEt (200 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se evaporaron hasta un sólido pegajoso amarillo pálido. Se agitó este con isohehexano (30 ml) durante 5 minutos y se sometió entonces a sonicación durante 5 minutos. Se filtró, se lavó con isohehexano (10 ml) y se secó a TA a vacío durante 2 h, dando 4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-carbaldehído (D30) (4,66 g);

La LCMS analítica mostró 2 picos a 2,03 y 2,65 minutos, ambos con m/z= 267 (M+H⁺): que corresponden al hidrato de aldehído eluyente;

300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 2,78 (3H, s), 7,79 (1H, s), 7,82 (2H, d), 8,32 (2H, d), 10,20 (1H, s).

60 Descripción 31

2-[4-Metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-en-6-ona (D31)

Se secaron tamices moleculares de 3 A (10 g, 5,63 mmol) a vacío y se trataron entonces con una solución de 4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-carbaldehído (que puede prepararse como se describe en la Descripción 30) (1,5 g, 5,63 mmol) en DCM seco (45 ml), añadido bajo nitrógeno, seguido de 3-aminopirrolidin-2-ona (564,12 mg, 5,63 mmol). Se agitó suavemente la mezcla bajo N₂ a temp. ambiente durante 4 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite con succión y se lavó con DCM (5 x 20 ml). Se evaporó el filtrado hasta un aceite casi incoloro que se disolvió en THF seco (60 ml) dispuesto bajo nitrógeno y se trató con fenilvinilsulfona (947,7 mg, 5,6 mmol) y entonces acetato de plata (940,4 mg, 5,6 mmol). Se envolvió la mezcla en papel de aluminio, se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos, se añadió entonces gota a gota DBU (0,84 ml, 5,63 mmol) durante 3 minutos adicionales y se dejó agitar la mezcla durante 22 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se lavó con THF (5 x 20 ml). Se evaporó el filtrado hasta un residuo oscuro, se secó y entonces se disolvió en DCM (20 ml) y se aplicó a un cartucho de sílice de 100 g, que se eluyó inicialmente en un sistema Biotage SP4 con un gradiente de metanol en acetato de etilo y entonces finalmente con NH₃ 1 M-MeOH:AcOEt 1:9 dando 2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-en-6-ona (D31) (774 mg); 300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,98 (1H, m), 2,30 (1H, m), 2,60-2,84 (2H, m), 2,73 (3H, s), 3,33-3,48 (2H, m), 3,59 (1H, m), 3,75 (1H, c), 6,0 (1H, s a), 7,64 (1H, s), 7,79 (2H, d), 8,27 (2H, d).

Descripción 32

Ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-2-metilpropanoico (D32)

Se añadió trietilamina (13,48 ml, 96,97 mmol) a una solución de ácido 2-amino-2-metilpropanoico (10 g, 96,97 mmol) en agua (75 ml) seguida de la adición gota a gota de una solución de (2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato de bencilo (24,17 g, 96,97 mmol) en MeCN (30 ml). Se monitorizó el pH durante la adición y después de ello se ajustó con trietilamina (1,5 ml) de pH 7 a 8. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción mediante la retirada de MeCN. Se añadió a la fase acuosa bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 ml), lo que dio una suspensión. Se filtró esta y se mantuvo el sólido apartado. Se extrajo el filtrado con éter (3 veces). Se acidificó la fase acuosa a pH 3 con bisulfato de potasio acuoso aproximadamente 1 M y se extrajo entonces con AcOEt (3 veces). Se secaron los extractos combinados de AcOEt sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, procurando ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-2-metilpropanoico (D32) en forma de un sólido blanco ceroso, (18,001 g); 300 MHz RMN-¹H δ_H (CDCl₃) 1,60 (6H, s), 5,1 (2H, s), 5,4 (1H, s a), 7,35-7,42 (5H, m), 8,9 (1H, s a).

Descripción 33

2-(Benciloxicarbonilamino)-2-metilpropanoato de etilo (D33)

Se añadieron etanol (5 ml) y ácido p-toluenosulfónico (400,89 mg, 2,11 mmol) a una solución de ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-2-metilpropanoico (que puede prepararse como se describe en la Descripción 32) (5000 mg, 21,08 mmol) en tolueno (50 ml). Se agitó la solución a 80 °C durante una noche. Se evaporó la mezcla de reacción, se disolvieron los residuos en AcOEt y se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se reextrajo la fase acuosa con AcOEt y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se reextrajo la fase acuosa con AcOEt. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, facilitando el compuesto del título (D33) en forma de un aceite amarillo claro (4,667 g); 300 MHz RMN-¹H δ_H (CDCl₃) 1,27 (3H, c), 1,60 (6H, s), 4,19 (2H, t), 5,11 (2H, s), 5,4 (1H, s a), 7,38 (5H, s).

Descripción 34

N-(1,1-Dimetil-2-oxoetil)carbamato de bencilo (D34)

Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno) (61,57 ml, 61,57 mmol) en forma de una corriente fina durante aproximadamente 2 minutos a una solución de 2-(benciloxicarbonilamino)-2-metilpropanoato de etilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 33) (4667 mg, 17,59 mmol) en tolueno (100 ml) enfriado a -78 °C. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 minutos, se dejó calentar entonces a 0 °C y se agitó durante 1,5 horas. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de una solución saturada de sal de Rochelle. Se agitó la mezcla inactivada durante 1 hora y se extrajo entonces con éter (3 veces). Se secaron los extractos de éter combinados sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta un aceite transparente. Se disolvió el aceite en DCM (60 ml), se añadieron tamices moleculares de 4 A (4 g) y dicromato de piridinio (16544,34 mg, 43,98 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción por tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado hasta un aceite marrón oscuro. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt al 20 % en isohexano) facilitó N-(1,1-dimetil-2-oxoetil)carbamato de bencilo (D34) (1840 mg, 8,3164 mmol, 47,3 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente; 300 MHz RMN-¹H δ_H (CDCl₃) 1,40 (6H, s), 5,11 (2H, s), 5,3 (1H, s a), 7,35-7,45 (5H, m), 9,43 (1H, s).

Descripción 35**4-(Benciloxycarbonilamino)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metilpent-2-enoato de metilo (D35)**

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

10 purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de AcOEt en isohexano) facilitó 4-(benciloxycarbonilamino)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metilpent-2-enoato de metilo (D35) (2499 mg, 6,3677 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente;

300 MHz RMN-¹H δ_H (CDCl₃) 1,44 (9H, s), 1,56 (6H, s), 3,78 (3H, s), 5,07 (3H, s), 6,70 (1H, s a), 6,60 (1H, s a), 7,37 (5H, s a).

15

Descripción 36***N*-(5,5-Dimetil-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (D36)**

20 Se pasó una solución de 4-(benciloxycarbonilamino)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metilpent-2-enoato de metilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 35) (2499 mg, 6,37 mmol) en metanol (125 ml) por un cartucho de Pd al 10 %/C en un H-Cube bajo flujo completo de hidrógeno a 25 °C. Se evaporó la solución de metanol dando *N*-(5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (D36) (1307 mg, 5,7252 mmol, 89,9 % de rendimiento);

25 300 MHz RMN-¹H δ_H (CDCl₃) 1,29, 1,33, (6H, 2s), 1,45 (9H, s), 1,67-1,82 (2H, m), 2,60 (1H, t a), 4,35 (1H, s a), 6,1 (1H, s a).

Descripción 37

30 Clorhidrato de 3-amino-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (D37)

Se añadió HCl 4 M en dioxano (2,86 ml, 11,45 mmol) a una solución de *N*-(5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (que puede prepararse como se describe en la Descripción 36) (1307 mg, 5,73 mmol) en DCM (5 ml). Se agitó la solución (que empezó inmediatamente a desprender gas) a temperatura ambiente durante 1 hora.

35 Precipitó copiosamente la mezcla de reacción. Se diluyó con éter (aproximadamente 50 ml) y se filtró el sólido a vacío, se lavó con éter y se secó en estufa de vacío, proporcionando clorhidrato de 3-amino-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (D37) (917 mg, 5,5701 mmol, 97,3 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco;

300 MHz RMN-¹H δ_H (DMSO) 1,20, 1,25 (6H, 2s), 1,82 (1H, t), 2,28 (1H, dd), 4,07 (1H, s a), 8,5 (4H, s a).

40 Descripción 38**(5S)-8,8-Dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-en-6-ona (D38S) y (5R)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-en-6-ona (D38R)**

45

Se añadieron fenilvinilsulfona (63,18 mg, 0,3800 mmol), trietilamina (0,1 ml, 0,7500 mmol) y clorhidrato de 3-amino-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 37) (61,84 mg, 0,3800 mmol) a una solución de 4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-carbaldehído (que puede prepararse como se describe en la Descripción 30) (100 mg, 0,3800 mmol) en tolueno (4 ml). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 25 minutos y se dejó enfriar entonces. Se evaporó la mezcla de reacción, se disolvieron los residuos en DCM (20 ml) y se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron, dando un aceite naranja. Se añadió a una solución de este material en THF (4 ml) DBU (0,06 ml, 0,3800 mmol) a temp. ambiente bajo N₂, seguido de acetato de plata (62,69 mg, 0,3800 mmol). Se agitó la solución a temp. ambiente bajo N₂ durante aprox. 60 horas, se filtró entonces con succión a través de Celite y se lavó concienzudamente con THF (3 x 3 ml). Se evaporó el

55 filtrado hasta un aceite, que se purificó por cromatografía en un cartucho de sílice de 10 g eluido en un sistema Biotage SP4 con un gradiente de amonio etanólico en acetato de etilo, dando una mezcla racémica de materiales del título en forma de una espuma ligeramente coloreada;

300 MHz RMN-¹H δ_H (CDCl₃) 1,40 (3H, s), 1,50 (3H, s), 2,03 (1H, m), 2,18 (1H, d), 2,78 (1H, m), 2,72 (3H, s), 2,87 (1H, d), 3,38 (1H, ddd), 3,57 (1H, m), 5,70 (1H, s a), 7,63 (1H, s), 7,79 (2H, d), 8,27 (2H, d).

60

Se preparó este en una columna preparativa IA ChiralPak eluyendo con etanol en heptanos, dando un isómero de elución más rápida (5R)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-en-6-ona (D38R) (65 mg). m/z 403 (M+H⁺); rotación óptica α_[D/20]= +60,0 (c= 0,9, CHCl₃).

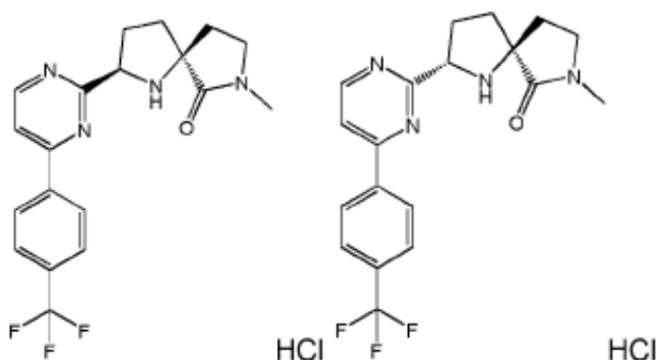
Y también un componente de elución más lenta (5S)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-en-6-ona (D38S) (65 mg);
m/z 403 (M+H⁺); rotación óptica α [D/20] = -69,0 ° (c = 0,9, CHCl₃).

5

PREPARACIÓN DE EJEMPLOS

Ejemplos 1, 2

- 10 Clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E1) y clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E2)



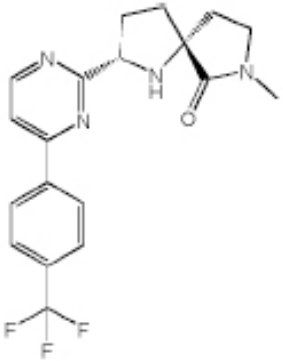
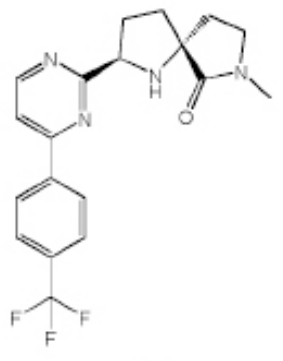
- 15 Se añadió HCl ac. concentrado (71,99 μ l, 0,84 mmol) a una solución de (5S)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-en-6-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 9) (314 mg, 0,84 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (533,3 mg, 2,52 mmol) en una sola porción y se agitó la mezcla resultante permitiendo el calentamiento hasta temperatura ambiente. Después de 90 minutos, se inactivó la reacción mediante la adición de Na₂CO₃ ac. sat. y se filtró la mezcla resultante. Se separaron las fases, se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente, procurando un aceite marrón. Se purificó este usando un Biotage SP4 con un cartucho de SNAP de 25 g, eluyendo con 0 a 20 % de MeOH en AcOEt. Esto dio dos productos: el primero en eluir: (2R,5S)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (68 mg, 0,1807 mmol, 21,5 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite amarillo. TLC (10 % de MeOH/AcOEt): R_f = 0,25. 300 MHz RMN δ _H (CDCl₃) 1,6 (1H, s a), 1,89-1,99 (1H, s), 2,10-2,32 (4H, m), 2,59-2,69 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,28-3,42 (2H, m), 4,39-4,45 (1H, m), 7,61 (1H, d), 7,79 (2H, d), 8,24 (2H, d), 8,82 (1H, d). Se añadió HCl 1 M en Et₂O (0,18 ml, 0,1800 mmol) a una solución de este material en DCM (1 ml) y la solución reposó durante 1 minuto. Se descargó entonces el disolvente con una corriente de nitrógeno, procurando clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E1) (72 mg, 0,19 mmol), un sólido naranja. m/z: 377 (M+H⁺).

30

- El material en eluir más lentamente se obtuvo impuro, pero se repurificó usando HPLC quiral (AD-H) eluyendo con 20 % de EtOH/heptanos, procurando (2S,5S)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (21 mg, 0,0558 mmol, 6,7 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. 300 MHz RMN δ _H (CDCl₃) 1,82-1,91 (1H, m), 2,05-2,30 (4H, m), 2,47-2,57 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,30-3,46 (2H, m), 3,80 (1H, s a), 4,58 (1H, t), 7,62 (1H, d), 7,79 (2H, d), 8,30 (2H, d), 8,83 (1H, d). Se añadió HCl 1 M en Et₂O (0,05 ml, 0,05 mmol) a una solución de una porción de este material (17 mg, 0,05 mmol) en DCM (1 ml) y reposó la solución durante 1 minuto. Se descargó entonces el disolvente con una corriente de nitrógeno, procurando clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E2) (19 mg, 0,0505 mmol) en forma de un sólido blanquecino; m/z: 377 (M+H⁺).

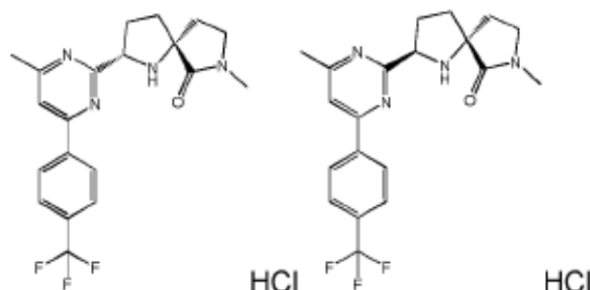
40

Ejemplos 3, 4

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Análisis	Procedimiento
E3	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 377 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, pero usando D10 en lugar de D4 en la Descripción 7
E4	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 377 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 2, pero usando D10 en lugar de D4 en la Descripción 7

Ejemplos 5, 6

Clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E5) y clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E6)



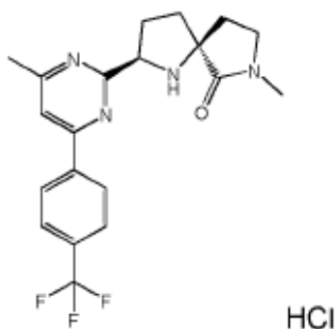
Se añadió HCl ac. concentrado (79,33 μ l, 0,92 mmol) a una solución de (5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-en-6-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 15) (359 mg, 0,9200 mmol) en DCM (10 ml) a 0 $^{\circ}$ C. Finalmente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (587,71 mg, 2,77 mmol) en una sola porción y se agitó la mezcla resultante durante 90 min. Se inactivó la reacción mediante la adición de Na_2CO_3 ac. sat. y se agitó la mezcla resultante 5 min. Se separaron las fases, se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente, procurando un aceite marrón. Se purificó este material usando un Biotage SP4 con un cartucho de SNAP de 50 g, eluyendo con 0 a 70 % de [MeOH/AcOEt/ NH_3 880; 20:80:2] en AcOEt. Con una separación parcial, se aisló el isómero anti de elución más rápida (2S,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona en forma de un aceite amarillo (77 mg); 300 MHz RMN δ_{H} (CDCl_3) 1,86-1,97 (1H, m), 2,10-2,31 (4H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,92 (3H, s), 3,10 (1H, s a), 3,27-3,43 (2H, m), 4,85 (1H, t), 7,46 (1H, s), 7,77 (2H, d), 8,21 (2H, d). Se disolvió una muestra adicional de este material (181 mg, 0,46 mmol) en DCM (2 ml) a 20 $^{\circ}$ C.

Se añadió a esto HCl 1 M en éter (0,46 ml, 0,46 mmol) y la reacción reposó durante 5 min. Se evaporó el disolvente, procurando clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E5) (176 mg) en forma de un sólido marrón claro. m/z: 391 ($\text{M}+\text{H}^+$). Se recogieron fracciones mixtas de la separación de base libre y se evaporaron, procurando un aceite amarillo (181 mg), y se separó este material por HPLC quiral (AD-H, semipreparativa eluyendo con heptano:EtOH 50/50), proporcionando el isómero anti puro (tiempo de retención de aprox. 8 min) en forma de un aceite incoloro y el isómero cis (2R,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona en forma de un aceite amarillo pálido (19 mg); 300 MHz RMN δ_{H} (CDCl_3) 1,6 (1H, s a), 1,81-1,93 (1H, m), 2,05-2,30 (4H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,61 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,29-3,48 (2H, m), 4,52 (1H, t), 7,48 (1H, s), 7,78 (2H, d), 8,28 (2H, d).

Se disolvió este en DCM (1 ml) a 20 $^{\circ}$ C, se añadió a este HCl 1 M en éter (0,05 ml, 0,05 mmol) y la reacción reposó durante 5 min. Se evaporó el disolvente, procurando clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E6) (19 mg, 0,0487 mmol) en forma de un sólido marrón claro; m/z: 391 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 7

Clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E7)



Se añadió HCl ac. concentrado (554,67 μ l, 6,46 mmol) a una solución de (5S)-8-metil-3-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-4,8-diazaespiro[4.4]non-3-en-9-ona (2,51 g, 6,46 mmol) (que puede prepararse como se describe en la Descripción 15a) en DCM (60 ml) a 0 °C. Finalmente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,11 g, 19,39 mmol) en una sola porción y se agitó la mezcla resultante durante 90 min. Se inactivó la reacción mediante la adición de Na_2CO_3 ac. sat. y se continuó la agitación durante 5 min. Se separaron las fases, se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente, procurando un aceite ámbar (2,15 g). Se disolvió este en DCE (60 ml), se añadió Boc_2O (2,4 g, 11,01 mmol) y se agitó la reacción a 50 °C durante 18 h. Se evaporó el disolvente, procurando un aceite marrón bruto. Se purificó este usando un Biotage SP4 con un cartucho de SNAP de 100 g, eluyendo con AcOEt (8 CV) para eluir el isómero sin más rápido **A**, seguido de 0 a 10 % de MeOH/AcOEt para eluir el isómero anti más lento **B**. El isómero sin **A**: (2S,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,6580 g, 1,3414 mmol, 24,4 % de rendimiento) se obtuvo en forma de una espuma. m/z 491 ($\text{M}+\text{H}^+$).

El isómero anti **B**: (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,9 g, 3,8734 mmol, 70,3 % de rendimiento) se obtuvo en forma de una espuma. m/z 491 ($\text{M}+\text{H}^+$). Se añadió HCl 4 M en dioxano (9,68 ml, 38,73 mmol) a una solución del isómero anti B (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,9 g, 3,87 mmol) en DCM (20 ml) a 20 °C y se agitó la reacción durante 18 h. Se evaporó el disolvente y se suspendió el residuo en AcOEt. Se trató este con NaHCO_3 sat. y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente, procurando un aceite marrón claro (1,47 g). Se disolvió este material en MeOH y se aplicó a un cartucho de SCX (10 g). Se eluyó la columna con MeOH seguido de NH_3 2 M en MeOH, procurando (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (1,2 g, 3,0738 mmol, 79,4 % de rendimiento) en forma de un aceite marrón claro. 300 MHz RMN δ_{H} (CDCl_3) 1,86-1,97 (1H, m), 2,10-2,31 (4H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,92 (3H, s), 3,10 (1H, s a), 3,27-3,43 (2H, m), 4,85 (1H, t), 7,46 (1H, s), 7,77 (2H, d), 8,21 (2H, d).

Se añadió HCl 1 M en Et_2O (3,07 ml, 3,07 mmol) a una solución de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (1,2 g, 3,07 mmol) en DCM (20 ml) a 20 °C y se agitó la reacción durante 5 min. Se evaporó el disolvente, se trituró el residuo con Et_2O y se secó a vacío a 40 °C, procurando clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (**E7**) (1,07 g, 2,7408 mmol, 89,2 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino con 5 % en moles de éter presente;

300 MHz RMN δ_{H} (MeOD) 2,26-2,57 (4H, m), 2,61-1,71 (1H, m), 2,69 (3H, s), 2,87-2,98 (1H, s), 2,98 (3H, s), 3,53-3,59 (2H, m), 5,84 (1H, t), 7,88 (2H, d), 8,02 (1H, s), 8,95 (2H, d); m/z 391 ($\text{M}+\text{H}^+$); Rotación óptica $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12,1$ ($c = 0,995$, MeOH).

Ejemplo 7a

Sal de ácido sulfúrico de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (**E7a**)

Se añadió (5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-en-6-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 15a) (78,34 g, 201,7 mmol) a un matraz de tres bocas de fondo redondo de 5 l que contiene un agitador suspendido, un embudo de adición equalizador de presión de 500 ml con un entrada de nitrógeno y un termómetro. Se añadió a esta DCM (1000 ml) y se enfrió la mezcla agitada a aprox. -70 °C. Se cargó el embudo de adición con una solución presonificada de borano/*tert*-butilamina (19,3 g, 221,87 mmol) en DCM (200 ml). Se añadió lentamente el complejo de borano manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C durante aprox. 30 minutos. Después de la adición, se agitó la reacción a menos de -70 °C durante 90 minutos. Se cargó el embudo de adición con HCl 6 M (400 ml) y se añadió esto gota a gota durante aprox. 15 minutos. Se calentó la temperatura de reacción a -50 °C durante la adición. Después de completar la adición, se

- retiró el baño de acetona/hielo seco, se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó entonces durante 30 minutos adicionales. En un matraz de 10 l separado, se añadieron carbonato de sodio (200 g) y agua (1 l). Se añadió a este matraz un agitador suspendido. Se añadió cuidadosamente la mezcla de reacción (nota: desprendimiento de gas) a la solución de carbonato de sodio y se mantuvo la agitación hasta cesar el desprendimiento de gas. Se transfirió la mezcla a un embudo de separación de 6 l y se separaron las fases. Se lavó la fase acuosa con DCM (2 x 200 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄). Se evaporó el disolvente, proporcionando 7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona en forma de un aceite ámbar (77,8 g), a una relación 96:4 de isómeros (2R,5S) y (2S,5S).
- 10 Se recrystalizó una muestra preparada de forma similar con dietiléter e isohexano, dando la forma de base libre del material del título en forma de un sólido incoloro con un punto de fusión de 66-67 °C. Se filtró con succión a través de una almohadilla fina de Hyflo 7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona preparada de forma similar con un exceso diastereoisomérico de aproximadamente un 92 % (49 g, 125,51 mmol) en MeCN (700 ml), dando una solución amarilla transparente. Se añadió a esta solución rápidamente agitada a 50 °C ácido sulfúrico 7,5 M (17,6 ml, 132 mmol) durante 5 s, dando una solución que cristalizó rápidamente. Se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y entonces se filtró y lavó con acetonitrilo/Et₂O (1:1) (200 ml) y entonces Et₂O (150 ml) y se secó a 50 °C, dando el material del título (**E7a**) a una relación 82:1 de isómeros (2R,5S) y (2S,5S) (50,6 g) valorada por RMN. 300 MHz RMN δ_H (MeOD) 2,26-2,56 (4H, m), 2,64-2,74 (1H, m), 2,69 (3H, s), 2,88-2,98 (1H, m), 2,98 (3H, s), 3,53-3,59 (2H, m), 5,35 (1H, t), 7,78 (2H, d), 8,02 (1H, s), 8,46 (2H, d); m/z 391 (M+H⁺).

Se recrystalizó una muestra preparada de forma similar con acetonitrilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido crema con un punto de fusión de 227-228 °C.

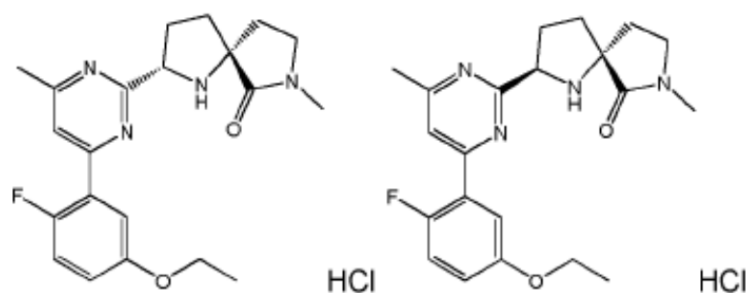
25 Ejemplo 7b

Hidrato de sal de ácido sulfúrico de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E7b)

- 30 Se recrystalizó sal de ácido sulfúrico de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (que puede formarse como se describe en el Ejemplo 7a) (10 mg) mediante enfriamiento lento en un matraz de Dewar con acetona caliente (2 ml), con agua añadida suficiente para causar la solubilización, formando el compuesto del título (**E7b**), el monohidrato cristalino. Se mostró que este tiene la configuración (2R,5S) mediante cristalografía de rayos X monocristalina.

35 Ejemplos 8, 9

- Clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E8) y clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E9)**



- Se añadió HCl ac. concentrado (75,18 µl, 0,88 mmol) a una solución de (5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 20) (335 mg, 0,88 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C. Finalmente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (556,96 mg, 2,63 mmol) en una sola porción y se agitó la mezcla resultante durante 90 min. Se inactivó la reacción mediante la adición de Na₂CO₃ sat. y se agitó la mezcla resultante durante 5 min. Se separaron las fases, se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente, procurando un aceite marrón. Se purificó el material usando un Biotage SP4 con un cartucho de SNAP de 25 g, eluyendo con 0 a 20 % de MeOH/AcOEt durante 20 volúmenes de columna. Se consiguió una separación parcial. Se recogieron las fracciones de elución más rápida y se evaporaron, procurando (2S,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona en forma de un aceite marrón claro (97 mg)

300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,45 (3H, t), 1,83-1,97 (1H, m), 2,06-2,34 (5H, m), 2,58 (3H, s), 2,54-2,68 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,26-3,42 (2H, m), 4,09 (2H, c), 4,83 (1H, t), 6,94-6,99 (1H, m), 7,09 (1H, t), 7,55 (1H, d), 7,68-7,71 (1H, m).

Una ronda adicional de purificación cromatográfica de las fracciones impuras procuró un total de 168 mg de este material.

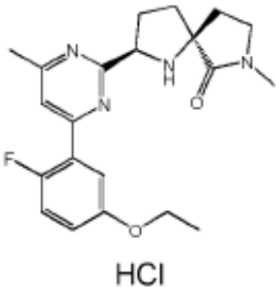
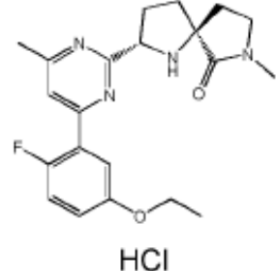
Se disolvió este material (168 mg, 0,44 mmol) en DCM (2 ml) a 20 °C. Se añadió a esto HCl 1 M en éter (0,44 ml, 0,44 mmol) y la reacción reposó durante 5 min. Se evaporó el disolvente, procurando clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E8) (176 mg, 0,4578 mmol) en forma de un sólido marrón claro. m/z: 385 (M+H⁺).

Se sometieron las fracciones de base libre isoméricas mixtas restantes de la preparación inicial a purificación por HPLC quiral con una columna IA preparativa, eluyendo con 20 % de EtOH/heptano. Se observaron dos picos a 11,25 y 16,03 min. El componente más lento en eluir era idéntico a la forma de base libre de E8 y se aisló el componente más rápido, asignado a (2R,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (56 mg);

300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,44 (3H, t), 1,77-1,88 (1H, m), 2,02-2,28 (4H, m), 2,39-2,52 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,27-3,44 (2H, m), 3,7 (1H, s a), 4,14 (2H, c), 4,48 (1H, t), 6,93-6,97 (1H, m), 7,06 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 7,83-7,87 (1H, m).

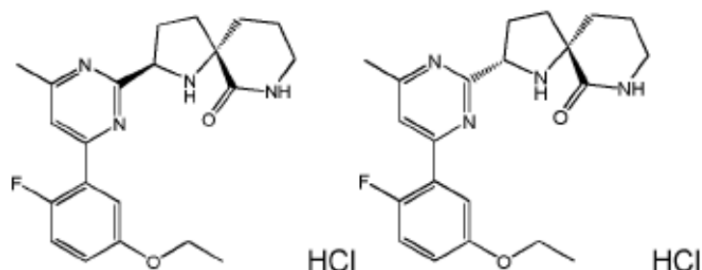
Se disolvió este material en DCM (2 ml) a 20 °C. Se añadió a este HCl 1 M en éter (0,15 ml, 0,15 mmol) y la reacción reposó durante 5 min. Se evaporó el disolvente, procurando clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E9) (59 mg, 0,1535 mmol) en forma de un sólido marrón claro; m/z: 385 (M+H⁺).

Ejemplos 10, 11

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Análisis	Procedimiento
E10	 HCl	Clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 385 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento del Ejemplo 8, pero usando D4 en lugar de D10 en la Descripción 18
E11	 HCl	Clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 385 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento del Ejemplo 9, pero usando D4 en lugar de D10 en la Descripción 18

Ejemplos 12, 13

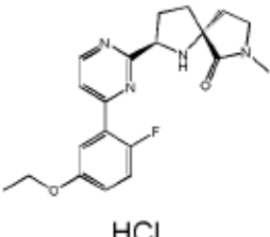
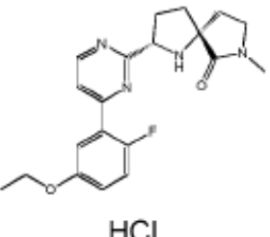
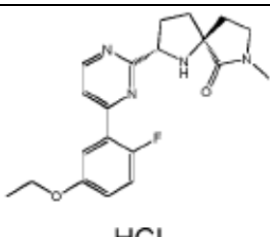
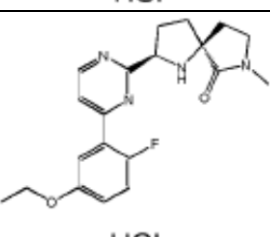
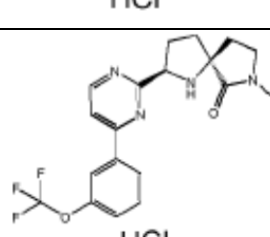
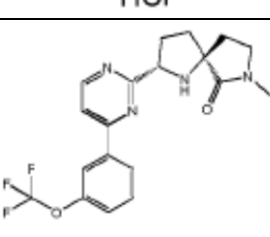
Clorhidrato de (2R,6S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4.5]decan-7-ona (E12) y clorhidrato de (2S,6S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4.5]decan-7-ona (E13)

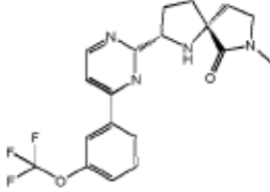
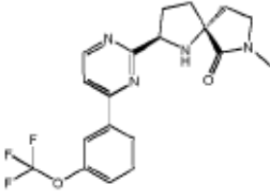
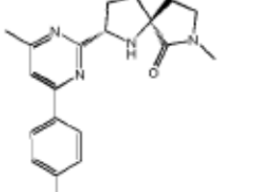
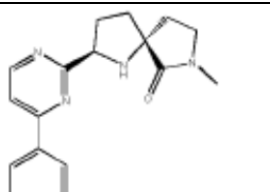
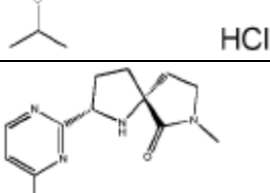
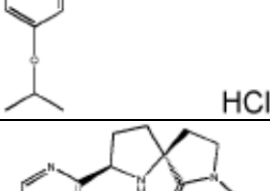


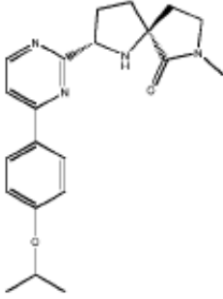
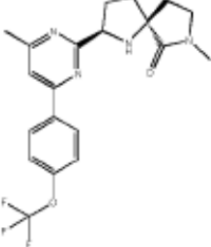
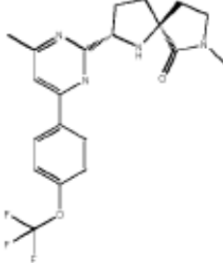
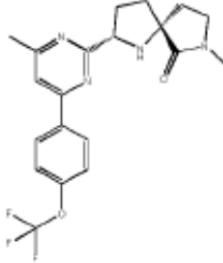
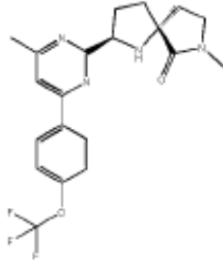
- Se añadió HCl ac. concentrado (0,01 ml, 0,16 mmol) a una solución de (6S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4.5]dec-1-en-7-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 28) (61 mg, 0,16 mmol) a 0 °C. Finalmente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (101,42 mg, 0,48 mmol) en una sola porción y se agitó la mezcla resultante durante 90 min. TLC (10 % de MeOH/AcOEt): no permanece SM. Se observaron 2 diastereómeros, pero con muy mala separación ($R_f = 0,2$ y $0,1$). Se inactivó la reacción mediante la adición de Na_2CO_3 ac. sat. y se agitó la mezcla resultante durante 5 min. Se separaron las fases, se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente, procurando un aceite marrón (49 mg) de una mezcla 4:1 de EtOH/heptano. Se aisló el isómero minoritario, el componente de elución más rápida: (2R,6S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4.5]decan-7-ona (6,5 mg); 300 MHz RMN δ_H (CDCl_3) 1,45 (3H, t), 1,60-2,08 (7H, m), 2,26-2,34 (1H, m), 2,42-2,51 (1H, m), 2,59 (3H, s), 3,31-3,48 (2H, m), 4,13 (2H, c), 4,45 (1H, dd), 5,75 (1H, s a), 6,72-6,79 (1H, m), 7,07 (1H, dd), 7,58 (1H, d), 7,82 (1H, dd).
- Se añadió HCl 1 M en Et_2O (0,02 ml, 0,0200 mmol) a una solución de este material en DCM (1 ml) a 20 °C y se agitó la reacción durante 2 min. Se evaporó el disolvente, procurando clorhidrato de (2R,6S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4.5]decan-7-ona (E12) (6,8 mg, 0,0177 mmol) en forma de un sólido marrón claro; m/z : 385 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- Se aisló el isómero principal (2S,6S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4.5]decan-7-ona (29 mg) como el componente de elución más lenta de la columna quiral. 300 MHz RMN δ_H (CDCl_3) 1,28 (1H, s a), 1,45 (3H, t), 1,85-2,20 (6H, m), 2,29-2,39 (1H, m), 2,51-2,64 (4H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 4,09 (2H, c), 4,85 (1H, t), 5,78 (1H, s a), 6,93-6,99 (1H, m), 7,08 (1H, t), 7,54 (1H, d), 7,71 (1H, dd).
- Se añadió HCl 1 M en Et_2O (0,08 ml, 0,0800 mmol) a una solución de este material en DCM (1 ml) a 20 °C y se agitó la reacción durante 2 min. Se evaporó el disolvente, procurando clorhidrato de (2S,6S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4.5]decan-7-ona (E13) (31 mg, 0,0806 mmol) en forma de un sólido marrón claro; m/z : 385 ($\text{M}+\text{H}^+$).

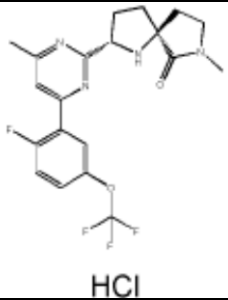
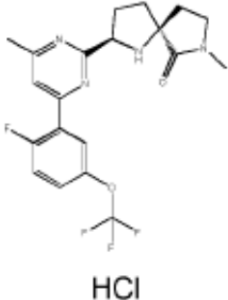
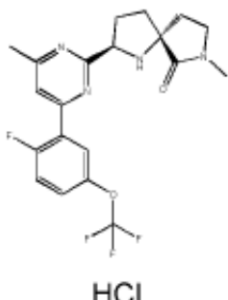
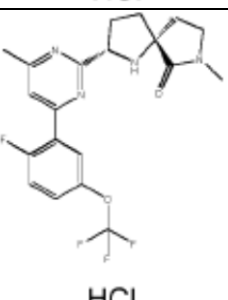
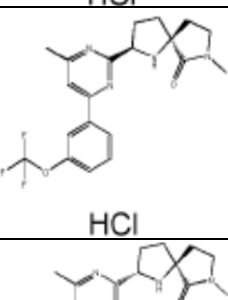
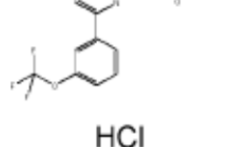
30 Ejemplos 14-38 (E14-E38)

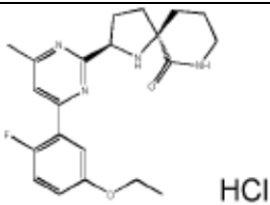
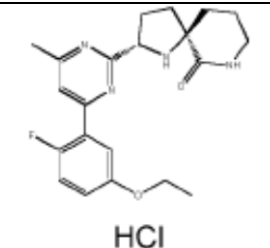
Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 14-38 usando los procedimientos referenciados con las modificaciones señaladas y los ácidos bórico alternativos cuando se den.

Número de Ejemplo	Estructura	Nombre	Análisis	Procedimiento
E14	 HCl	Clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 371 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 4 pero, usando D10 y D17 en lugar de D4 y D6 en la Descripción 7
E15	 HCl	Clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 371 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 3, pero usando D10 y D17 en lugar de D4 y D6 en la Descripción 7
E16	 HCl	Clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 371 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 2, pero usando D17 en lugar de D6 en la Descripción 7
E17	 HCl	Clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 371 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 pero usando D17 en lugar de D6 en la Descripción 7.
E18	 HCl	Clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 393 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, pero usando ácido 3-trifluorometoxifenilborónico
E19	 HCl	Clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 393 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 2, pero usando ácido 3-trifluorometoxifenilborónico

E20	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 393 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 3, pero usando ácido 3-trifluorometoxifenilborónico
E21	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 393 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 4, pero usando ácido 3-trifluorometoxifenilborónico
E22	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 391 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo, 7, pero usando el isómero sin A en lugar de isómero anti B
E23	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-(4-isopropoxifenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 367 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 4, pero usando ácido 4-isopropiloxifenilborónico
E24	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-(4-isopropoxifenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 367 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 3, pero usando ácido 4-isopropiloxifenilborónico
E25	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-(4-isopropoxifenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 367 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, pero usando ácido 4-isopropiloxifenilborónico

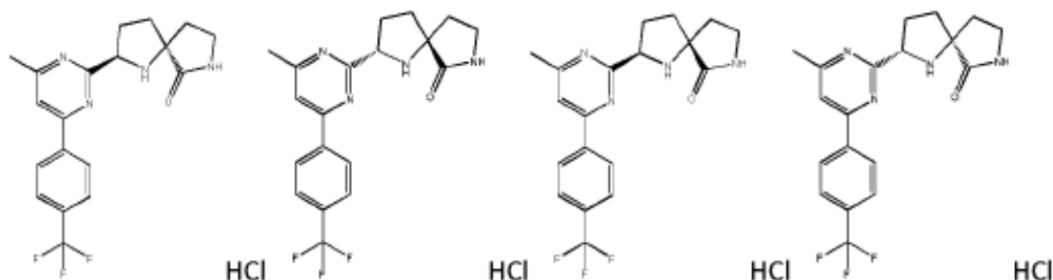
E26	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-(4-isopropoxifenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 367 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 2, pero usando ácido 4-isopropiloxifenilborónico
E27	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 407 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento del Ejemplo 10, pero usando ácido 4-trifluorometoxifenilborónico
E28	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 407 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento del Ejemplo 11, pero usando ácido 4-trifluorometoxifenilborónico
E29	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 407 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento del Ejemplo 8, pero usando ácido 4-trifluorometoxifenilborónico
E30	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	Clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 407 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento del Ejemplo 9, pero usando ácido 4-trifluorometoxifenilborónico

E31	 HCl	Clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 425 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento del Ejemplo 11, pero usando ácido 2-fluoro-5-trifluorometoxifenilborónico
E32	 HCl	Clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 425 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento del Ejemplo 10, pero usando ácido 2-fluoro-5-trifluorometoxifenilborónico
E33	 HCl	Clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 425 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento del Ejemplo 9, pero usando ácido fluoro-5-trifluorometoxifenilborónico
E34	 HCl	Clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 425 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento del Ejemplo 8, pero usando ácido 2-fluoro-5-trifluorometoxifenilborónico
E35	 HCl	Clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 407 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento del Ejemplo 10, pero usando ácido 3-trifluorometoxifenilborónico
E36	 HCl	Clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 407 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento del Ejemplo 11, pero usando ácido 3-trifluorometoxifenilborónico

E37	 HCl	Clorhidrato de (2R,6R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4.5]decan-7-ona	m/z: 385 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento del Ejemplo 13, pero usando D24R en lugar de D24S
E38	 HCl	Clorhidrato de (2S,6R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4.5]decan-7-ona	m/z: 385 (M+H ⁺)	Usando el procedimiento del Ejemplo 12, pero usando D24R en lugar de D24S

Ejemplos 39-42

Clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E39), clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E40), clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E41), clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E42)



10

Se añadió ácido clorhídrico ac. concentrado (0,19 ml, 2,25 mmol) a una solución agitada enfriada con hielo de 2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]non-1-en-6-ona (que puede prepararse como se describe en la Descripción 31) (765 mg, 2,04 mmol) en DCM seco (25 ml) bajo nitrógeno. Después de dejar durante 15 minutos. Después de agitar durante 30 min, se retiró el baño de agua y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la reacción en una solución ac. sat. de NaHCO₃ (25 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadieron DCM (30 ml) y agua (25 ml) con agitación. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa adicionalmente con DCM (2 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta una espuma. Se purificó esta por cromatografía en columna KP-NH de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol en AcOEt. Se recogieron dos fracciones correspondientes a los isómeros cis y anti. Los diastereómeros de elución más rápida eran los racémicos (2R,5R)- y (2S,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (127 mg);

300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,7 (1H, s a), 1,91 (1H, m), 2,08-2,26 (2H, m), 2,28-2,56 (2H, m), 2,62 (3H, s), 3,38 (1H, m), 3,47 (1H, td), 3,75 (1H, s a), 4,52 (1H, t), 5,8 (1H, s a), 7,48 (1H, s), 7,76 (2H, d), 8,28 (2H, d).

25

Los diastereómeros de elución más lenta eran los racémicos (2R,5S)- y (2S,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (368 mg);

300 MHz RMN δ_H (CDCl₃) 1,7 (1H, s a), 1,97 (1H, m), 2,10-2,25 (2H, m), 2,26-2,43 (2H, m), 2,58-2,67 (1H, m), 2,62 (3H, s), 3,35 (1H, m), 3,44 (1H, td), 4,84 (1H, t), 5,86 (1H, s a), 7,47 (1H, s), 7,68 (2H, d), 8,21 (2H, d).

30

Se separó la mezcla isómerica más lenta usando una columna preparativa chiralPaK IA (20 mm x 250 mm, 5 μm) eluyendo con 20 % de EtOH/heptanos. Se recogieron dos fracciones:

primera en eluir: (2R,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (89 mg); 35 rotación óptica α_D[20] = +16,7° (c = 0,48, CHCl₃); Rt = 12,1 minutos.

El segundo componente (Rt = 16,2 min) coelúa con un contaminante que se retiró por cromatografía adicional usando gel de sílice KP-NH, eluyendo con acetona en diclorometano, dando (2S,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (68 mg); rotación óptica α_D[20] = -12,5° (c = 0,48, CHCl₃).

40

Se añadió cloruro de hidrógeno en Et₂O (1 M, 0,2 ml, 0,2000 mmol) a una solución de este material (67 mg, 0,1800 mmol) en DCM (1 ml). Se diluyó la mezcla con Et₂O (3 ml) y se agitó durante 0,5 h. Se decantó el sobrenadante dejando un sólido crema, que se secó a vacío procurando clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E39) (72 mg); m/z: 376 (M+H⁺).

45

Se trató la antípoda de base libre (2S,5R) (67 mg) de forma similar formando clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E40) (72 mg); m/z: 376 (M+H⁺).

50

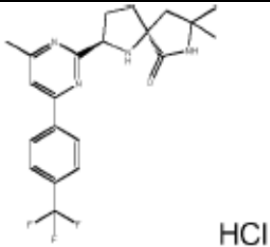
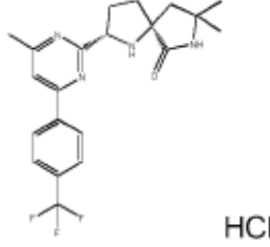
Se convirtió la mezcla racémica de isómeros (2R,5R) y (2S,5S) en sus derivados de Boc para facilitar la separación. Se calentó bajo N₂ a temp. de bloque de 50 °C durante 18 h una solución agitada de los racémicos (2R,5R)- y (2S,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (127 mg, 0,3400 mmol) y carbonato de *tert*-butoxicarbonilo y *tert*-butilo (220,93 mg, 1,01 mmol) en DCE (3 ml). Se enfrió la mezcla de

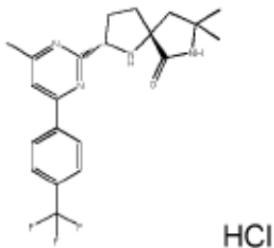
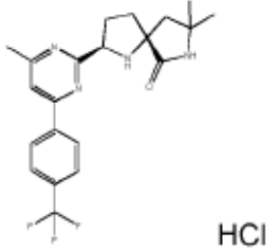
- reacción a temperatura ambiente y se evaporó hasta un aceite, que se aplicó a un cartucho de 10 g y se eluyó en un sistema Biotage SP4 con un gradiente de metanol en acetato de etilo. Se combinaron las fracciones relevantes y se evaporaron hasta un sólido, una mezcla racémica de (2S,5S)- y (2R,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de *tert*-butilo (116 mg). Se separó esta por cromatografía quiral usando una columna preparativa IA chiralPak eluyendo con 10 % de EtOH en heptanos, dando el primer isómero en eluir: (2S,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de *tert*-butilo (37 mg); m/z 477 (M+H⁺). También el segundo en eluir: (2R,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de *tert*-butilo (37 mg); m/z 477 (M+H⁺).
- 10 Se añadió (2S,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de *tert*-butilo (37 mg, 0,0800 mmol) a una solución agitada de HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml, 8 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la solución incolora en un matraz tapado durante 4 h. Se evaporó la solución y se reevaporó con tolueno (25 ml). Se disolvió el residuo en MeOH (2 ml) y se pasó a través de un cartucho de SCX de 2 g, eluyendo con MeOH y entonces NH₃ 1 M-MeOH, dando (2S,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (31 mg); m/z 377 (M+H⁺). Rotación óptica α [D/20] = -33,9 (c= 0,56, CHCl₃).
- Se añadió cloruro de hidrógeno 1 M en Et₂O (0,09 ml, 0,0900 mmol) a una solución agitada de (2S,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (31 mg, 0,0800 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente. Se evaporó la solución hasta una goma con una corriente de N₂ y se añadió entonces Et₂O (1 ml). Se agitó la suspensión durante 5 min y se evaporó entonces con una corriente de N₂ y se secó a vacío, dando un sólido: clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (**E41**) (33 mg); m/z 377 (M+H⁺).

De manera similar, se convirtió en primer lugar (2R,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-6-oxo-1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-carboxilato de *tert*-butilo (37 mg) en la base libre (2R,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (27 mg); m/z 377 (M+H⁺). Rotación óptica α [D/20] = +32,1 (c= 0,56, CHCl₃). Se trató posteriormente este material con HCl en éter, formando clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (**E42**) (32 mg); m/z 377 (M+H⁺).

30 Ejemplos 43-46 (E43-E46)

Se prepararon los Ejemplos 43-46 usando la vía descrita para los Ejemplos 5 y 6 con las modificaciones señaladas.

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Análisis	Modificaciones
E43		Clorhidrato de (2R,5S)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 405 (M+H ⁺)	Usando D38S en lugar de D15
E44		Clorhidrato de (2S,5S)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 405 (M+H ⁺)	Usando D38S en lugar de D15

E45	 HCl	Clorhidrato de (2S,5R)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 405 (M+H+)	Usando D38R en lugar de D15
E46	 HCl	Clorhidrato de (2R,5R)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona	m/z: 405 (M+H+)	Usando D38R en lugar de D15

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Se ensayaron los compuestos de la invención en un ensayo QPatch de Nav1.7

5

Ensayo QPatch de Nav1.7

Se hicieron crecer células HEK293-hNav1.7 en medio de cultivo DMEM-F12 + 10 % de FBS a 37 °C. A una confluencia del 50-70 %, se disociaron las células de los matraces de cultivo y se trituraron para asegurar una suspensión celular unicelular; se midió la densidad celular y se ajustó a $2-3 \times 10^6$ células/ml. Se obtuvieron registros usando 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 de sello y el acceso a célula completa usando solución interna (que contiene, en mM): CsF, 135; EGTA/CsOH, 1/5; HEPES 10; NaCl, 10; pH 7,3, 310-320mOsm), se aplicaron protocolos de pulso de voltaje. Inicialmente, se usó un protocolo de voltaje de inactivación del estado estacionario para determinar el voltaje semimáximo para inactivación del estado estacionario (V1/2 de SSI). Se usaron dos voltajes de mantenimiento para determinar la inhibición del fármaco de prueba: -90 mV, donde la mayoría de los canales están en estado cerrado; y V1/2 SSI, donde la mitad de los canales están inactivados. Se desencadenaron las corrientes cada 10 s escalonando un potencial de membrana de 0 mV durante 20 ms. Se derivaron las respuestas de concentración acumulativa de 4 puntos determinando la amplitud de corriente de pico en cada concentración de fármaco de prueba durante la aplicación de 120 s. Se ajustaron las curvas con la ecuación de Hill, facilitando valores de pIC50 a los potenciales de mantenimiento -90 mV y V1/2 de SSI.

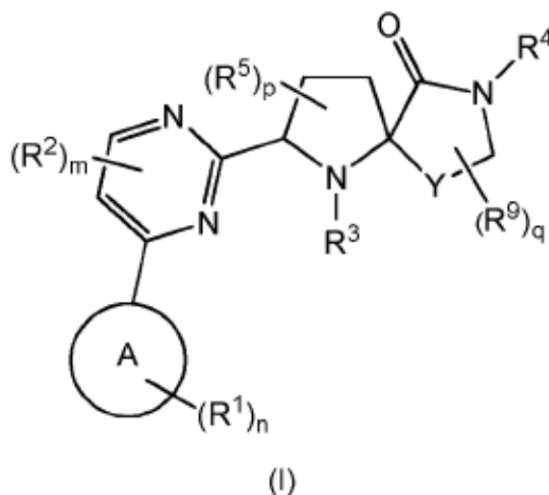
Número de ejemplo	QP Nav1.7 pIC50 a -90mV	QP Nav1.7 pIC50 a V1/2 de SSI
1	3,9	5,0
2	3,4	4,2
3	3,8	4,5
4	3,6	4,4
5	4,1	4
6	3,5	4,1
7	3,9	5,7
8	4,4	5,6
9	4,9	5,8
10	4,7	5,8
11	4,1	5,4
12	4,7	5,7
13	5,1	5,8
14	4,7	5,9
15	3,9	4,9
16	3,9	4,9
17	4,2	5
18	3,9	4,9
19	3,7	4,7
20	3,7	4,6

ES 2 602 308 T3

21	3,7	4,8
22	2,1	4,2
23	2,8	4,2
24	3,8	4,7
25	4,3	5,1
26	3,2	4,3
27	4,2	5,0
28	3,2	4,3
29	3,9	4,9
30	3,5	4,7
31	4,0	5,5
32	4,4	5,6
33	4,7	5,7
34	4,1	5,1
37	4,8	5,8
38	4,3	5,5
39	3,9	4,8
40	3,8	4,5
41	4,6	5,6
42	3,3	4,3
43	4,5	5,3
44	3,8	4,4
45	4,0	4,7
46	4,6	5,5

REIVINDICACIONES

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



5

donde:

- el anillo A representa un anillo de fenilo, un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros o un grupo heterocíclico bicíclico aromático o no aromático de 5 a 12 miembros;
- n representa un entero seleccionado de entre 0 a 4;
- cada R¹ representa independientemente alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -Z-cicloalquilo C₃₋₆, halógeno, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, halogenoalcoxilo C₁₋₆, -Z-fenilo, -Z-Het, -CN, -CONR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -Z-alquilo C₁₋₃, donde dicho grupo Het representa un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros, donde dicho fenilo o grupo Het de R¹ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (p.ej. 1, 2 o 3) grupos R⁸ y donde n representa un entero mayor de 1, representando dichos grupos R¹ no más de un grupo -Z-fenilo o -Z-Het;
- Z representa un enlace o un ligador seleccionado de entre -O-, -CH₂-, -CH₂-O- u -O-CH₂-;
- R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R⁶ y R⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, se unen formando un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros;
- R⁸ representa alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, halogenoalcoxilo C₁₋₆, -CN o -NR⁶R⁷;
- m representa un entero seleccionado de entre 0 a 2;
- cada R² representa independientemente alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, halogenoalcoxilo C₁₋₆, -CN o -NR⁶R⁷;
- R³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- p representa un entero de 0 a 3;
- cada R⁵ representa independientemente alquilo C₁₋₃ o fluoro;
- Y representa -CH₂- o -(CH₂)₂-;
- q representa un entero seleccionado de entre 0 a 2; y
- R⁹ representa alquilo C₁₋₃.
2. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde q representa 0.
3. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el anillo A representa un anillo de fenilo.
4. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde n representa un entero seleccionado de entre 1 o 2.
5. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹ representa independientemente halógeno, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ o halogenoalcoxilo C₁₋₆.

6. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde m representa un entero seleccionado de entre 0 o 1.
- 5 7. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R² representa alquilo C₁₋₆.
8. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R³ representa hidrógeno.
- 10 9. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R⁴ representa hidrógeno o metilo.
10. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde p representa 0.
11. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Y representa CH₂.
- 20 12. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, que se selecciona de entre un compuesto:
- clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E1);
clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E2);
clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E3);
25 clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E4);
clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E5);
clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E6);
clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E8);
clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E9);
30 clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E10);
clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E11);
clorhidrato de (2R,6S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4.5]decan-7-ona (E12);
clorhidrato de (2S,6S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4.5]decan-7-ona (E13);
clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E14);
35 clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E15);
clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E16);
clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E17);
clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E18);
clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E19);
40 clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E20);
clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E21);
clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E22);
clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-(4-isopropoxifenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E23);
clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-(4-isopropoxifenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E24);
45 clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-(4-isopropoxifenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E25);
clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-(4-isopropoxifenil)pirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E26);
clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E27);
clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E28);
50 clorhidrato de (2S,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E29);
clorhidrato de (2R,5R)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E30);
55 clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E31);
clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E32);
clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E33);
60 clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-6-metilpirimidin-2-il]-7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E34);
clorhidrato de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E35);

- clorhidrato de (2S,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E36);
 clorhidrato de (2R,6R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4.5]decan-7-ona (E37);
 clorhidrato de (2S,6R)-2-[4-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metilpirimidin-2-il]-1,8-diazaespiro[4.5]decan-7-ona (E38);
 5 clorhidrato de (2R,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E39);
 clorhidrato de (2S,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E40);
 clorhidrato de (2S,5S)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E41);
 clorhidrato de (2R,5R)-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona (E42);
 clorhidrato de (2R,5S)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona
 10 (E43);
 clorhidrato de (2S,5S)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona
 (E44);
 clorhidrato de (2S,5R)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona
 (E45); y
 15 clorhidrato de (2R,5R)-8,8-dimetil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona
 (E46)
 o una sal o preparación de base libre alternativa farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en
 20 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más
 vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

14. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

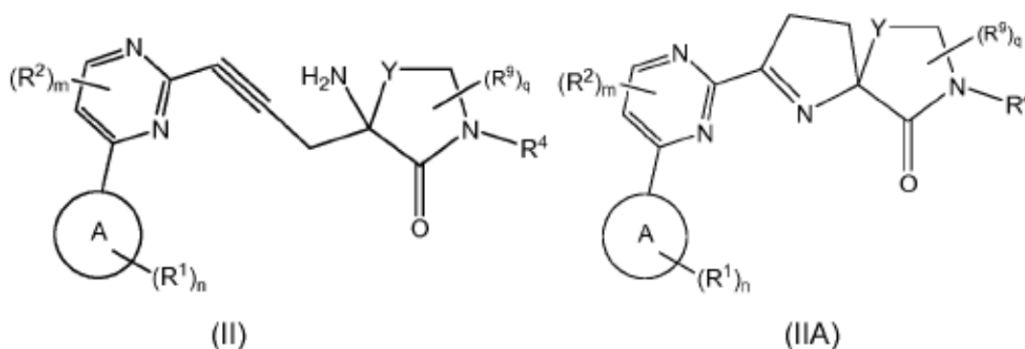
25

15. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la
 modulación de canales de sodio activados por voltaje.

30 16. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una
 enfermedad o afección mediada por la modulación de canales de sodio activados por voltaje.

17. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, que
 35 comprende:

(a) formación de un compuesto de fórmula (I) donde p representa 0 y R³ representa hidrógeno efectuando
 una reacción de cierre de anillo de un compuesto de fórmula (II), seguido de reducción de la imina resultante (IIA):



40

o un derivado protegido de la misma, donde A, R¹, R², R⁴, R⁹, n, m, q e Y son como se definen en la reivindicación 1;

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

(c) interconversión de un compuesto de fórmula (I) o derivado protegido del mismo a un compuesto adicional de
 45 fórmula (I) o derivado protegido del mismo; y

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