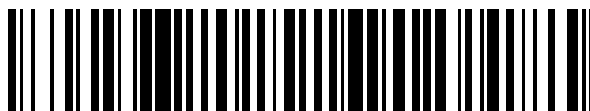


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 520 021**

51 Int. Cl.:

C07D 307/94 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2007 E 07759661 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2010509**

54 Título: **Derivados de 3,4-diamino-3-ciclobuteno-1,2-diona como aperturas de canal de potasio**

30 Prioridad:

31.03.2006 US 788382 P

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

11.11.2014

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**LANTER, JAMES C. y
SUI, ZHIHUA**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 520 021 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

Derivados de 3,4-diamino-3-ciclobuteno-1,2-diona como aperturas de canal de potasio.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se dirige a derivados nuevos de 3,4-diamino-3-ciclobuteno-1,2-diona, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con el canal de potasio. Los compuestos de la invención son por lo tanto útiles para el tratamiento de varios trastornos. Estos incluyen, aunque no se limitan a, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipertensión, disfunción eréctil, trastornos sexuales femeninos, dismenorrea, síndrome del intestino irritable, hiperactividad de las vías respiratorias, epilepsia, apoplejía, enfermedad de Alzheimer y Parkinson, lesión miocárdica, enfermedad de las arterias coronarias así como pérdida de pelo y alopecia.

15 **Antecedentes de la invención**

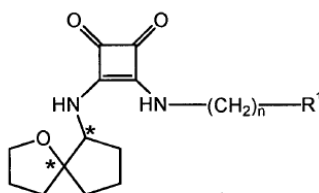
Los canales iónicos juegan un papel fundamental en la homeostasis de la función celular a través de la regulación del movimiento de transmembrana de iones. Las modificaciones de las actividades de los canales iónicos pueden afectar a la actividad celular. Esto lleva a cambios en la diferencia potencial de membrana. Los canales de potasio son un grupo diverso y ubico de canales iónicos. Principalmente regulan el potencial de membrana en reposos de la célula y atenúan el nivel de excitación de célula. Una canal funcional K_{ATP} es un hetero-octámero montado a partir de cuatro subunidades de canal de potasio rectificado interior (Kir6.2) y cuatro subunidades de receptor de sulfonilurea (SUR). Hay cuatro genes SUR, SUR1 y SUR2. Los canales SuR1/Kir6.2 se encuentran en el cerebro y páncreas. Dos variantes de uniones principales surgen del gen SUR2, SUR2A y SUR2B, que solamente difieren en los aminoácidos de terminal C 42. Los canales SUR2A/Kir6.2 se encuentran en los tejidos cardiacos y esqueléticos mientras que los canales SUR2B/Kir6.2 se encuentran en los músculos lisos de muchos tejidos incluyendo la vejiga (Aguilar-Bryan, 1998). Un número de enfermedades y condiciones puede tratarse con aperturas del canal de potasio. Estas incluyen vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, disfunción eréctil masculina, trastornos sexuales femeninos, parto prematuro, hiperplasia benigna de próstata (HBP), dismenorrea, neurodegeneración, apoplejía, dolor, enfermedad de las arterias coronarias, anginas, isquemia, trastornos alimenticios, síndrome del intestino irritable, alopecia.

La incontinencia urinaria (IU) es una enfermedad que puede afectar a la calidad general de vida de un paciente. La vejiga hiperactiva (VHA) es la forma más prevalente de IU, con un índice declarado de prevalencia del 40 al 70% de todos los casos de IU diagnosticados (Wein, 2000). VHA se caracteriza por los síntomas de una mayor frecuencia y urgencia urinaria y una pérdida involuntaria de orina. Una causa principal de VHA es una vejiga hiperactiva que se contrae de manera inesperada e involuntaria. El agente farmacéutico ideal debería suprimir la contracción involuntaria mientras deja las contracciones normales de micción intactas. Las aperturas del canal de potasio sensible a ATP (KCO) podrían servir como tales agentes. Los canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}) se expresan en el músculo liso de la vejiga y funcionan como reguladores claves del potencial de membrana en reposo en estas células. Los compuestos que selectivamente abren estos canales hiperpolarizan la célula y reducen la excitabilidad celular, dando como resultado la supresión de contracciones involuntarias de vejiga, mientras dejan intacto el circuito normal de micción-

Butera et al., J. Med. Chem., 2000, 43, 1187 desvela las aperturas del canal de potasio ATP (K_{ATP}) y Gilbert et al., J. Med. Chem., 2000, 43, 1203 desvela las aberturas del canal de potasio.

Resumen de la invención

La presente invención se dirige a compuestos de la fórmula (I)



60 donde

n es un número entero de 0 a 2;

R^1 se selecciona del grupo consistente en cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

Donde el arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, amino, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, ciano, nitro, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilo sustituido por halógeno y C_{1-4} alcoxi sustituido por halógeno; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha mezclando cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un transportador farmacéuticamente aceptable. Ilustrando la invención hay proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende la mezcla de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un transportador farmacéuticamente aceptable.

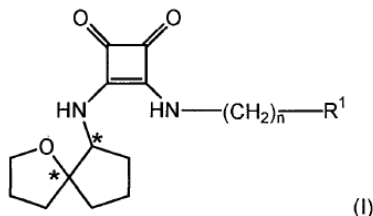
Ejemplificando la invención hay compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente para su uso en métodos para tratar trastornos relacionados con un canal iónico de potasio, más preferentemente un canal iónico de potasio sensible a ATP.

Un ejemplo de la invención es un compuesto o composición farmacéutica descritos anteriormente para su uso en un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo consistente en incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipertensión, disfunción eréctil, trastornos sexuales femeninos, dismenorrea, síndrome del intestino irritable, hiperactividad de las vías respiratorias, epilepsia, apoplejía, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, lesión miocárdica, enfermedad de las arterias coronarias, pérdida de pelo y alopecia, preferentemente incontinencia urinaria.

Aquí también se desvela el uso de cualquiera de los compuestos aquí descritos en la preparación de un medicamento para tratar: (a) incontinencia urinaria, (b) vejiga hiperactiva, (c) hipertensión, (d) disfunción eréctil, (e) trastornos sexuales femeninos, (f) dismenorrea, (g) síndrome del intestino irritable, (h) hiperactividad de las vías respiratorias, (i) epilepsia, (j) apoplejía, (k) enfermedad de Alzheimer, (l) enfermedad de Parkinson, (m) lesión miocárdica, (n) enfermedad de las arterias coronarias, (o) pérdida de pelo o (p) alopecia, en un sujeto que lo necesite.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se dirige a compuestos de la fórmula (I)



donde n y R^1 son como aquí se definen. Los compuestos de la presente invención son los que abren el canal iónico, más específicamente los que abren los canales de potasio. Los compuestos de la presente invención son por lo tanto útiles para el tratamiento de varios trastornos, incluyendo, aunque sin limitar, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipertensión, disfunción eréctil, trastornos sexuales femeninos, dismenorrea, síndrome del intestino irritable, hiperactividad de las vías respiratorias, epilepsia, apoplejía, enfermedad de Alzheimer y Parkinson, lesión miocárdica, enfermedad de las arterias coronarias así como pérdida de pelo y alopecia. Preferentemente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de incontinencia urinaria o vejiga hiperactiva.

En una realización de la presente invención, n es un número entero de 0 a 1. En otra realización de la presente invención, n es un número entero de 1 a 2.

En una realización de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo consistente en cicloalquilo, arilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; donde el arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, amino, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, ciano, nitro, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alquilo sustituido por flúor.

En otra realización de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo consistente en cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 6 miembros; donde el arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente por uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo sustituido por flúor y ciano.

En otra realización de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo consistente en ciclohexilo, 1-adamantilo, fenilo, 4-clorofenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2-fluorofenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3,5-bis(trifluorometil)-fenilo, 2-etil-4-ciano-fenilo, 2,4-dicloro-6-metil-fenilo y 5-ciano-pirid-2-il.

En otra realización, R^1 se selecciona del grupo consistente en fenilo, 4-clorofenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-etil-4-ciano-fenilo y 2,4-dicloro-6-metil-fenilo.

En otra realización de la presente invención, n es 0 y R^1 es 2-etil-4-ciano-fenilo.

Las realizaciones adicionales de la presente invención incluyen aquellas donde los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables aquí definidas (esto es n y R^1) se seleccionan independientemente de cualquier de los sustituyentes individuales o cualquier sub-conjunto de sustituyentes seleccionados de la lista completa como aquí se define.

Los compuestos representativos de la presente invención se enumeran en la Tabla 1 más abajo. En una realización de la presente invención es cualquier único compuesto o sub-conjunto de compuestos seleccionados de los compuestos representativos enumerados en la Tabla 1 más abajo.

Tabla 1: Compuestos representativos de Fórmula (I)

ID#	R	n	MS (MH+)
1	2-etil-4-ciano-fenilo	0	366
2	5-ciano-pirid-2-il	0	339
3	2,4-dicloro-6-metil-fenilo	1	410
4	4-cloro-fenilo	1	362
5	fenilo	1	327
6	3-trifluorometil-fenilo	1	395
7	fenilo	2	341
8	Ciclohexilo	1	332
9	3,4-dicloro-fenilo	1	396
10	1-adamantilo	1	358
11	2-fluoro-fenilo	1	345
12	2-trifluorometil-fenilo	1	395
13	3,4-bis(trifluorometil)-fenilo	1	463

Como aquí se usa "halógeno" significará cloro, bromo, flúor y yodo. Preferentemente, el halógeno es cloro, bromo o flúor, más preferentemente, cloro o flúor.

Como aquí se usa, el término "alquilo" ya se use solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas rectas y ramificadas. Por ejemplo, los radicales de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y similares. Similarmente, el término "C₁₋₄alquilo" ya se use solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas rectas y ramificadas que contienen 4 átomos de carbono. Por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo.

Como aquí se usan, a menos que se señale lo contrario, "alcoxi" ya se use solo o como parte de un grupo sustituyente, denotará un radical éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena recta o ramificada anteriormente descritos. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares. Similarmente, el término "C₁₋₄alcoxi" ya se use solo o como parte de un grupo sustituyente, denotará un radical éter de oxígeno de los grupos C₁₋₄alquilo de cadena recta o ramificada anteriormente descritos. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares.

Como aquí se usan, a menos que se señale lo contrario, los términos "C₁₋₄alquilo sustituido por halógeno" significarán cualquier grupo C₁₋₄alquilo como se ha definido anteriormente sustituido por al menos un átomo de halógeno, preferentemente sustituido por al menos un átomo de flúor. Ejemplos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, -CF₃, -CHF₂, -CH₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CF₂-CF₃ y similares.

Como aquí se usan, a menos que se señale lo contrario, los términos “C₁₋₄alquilo sustituido por flúor” significarán cualquier grupo C₁₋₄alquilo como se ha definido anteriormente sustituido por al menos un átomo de flúor, preferentemente por uno a tres átomos de flúor. Ejemplos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, -CF₃, -CHF₂, -CH₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CF₂-CF₃ y similares.

Como aquí se usan, a menos que se señale lo contrario, los términos “C₁₋₄alcoxi sustituido por halógeno” significarán cualquier grupo C₁₋₄alcoxi como se ha definido anteriormente sustituido por al menos un átomo de halógeno, preferentemente sustituido por al menos un átomo de flúor. Ejemplos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂-CF₃, OCF₂-CF₂-CF₂-CF₃ y similares.

Como aquí se usan, a menos que se señale lo contrario, los términos “C₁₋₄alcoxi sustituido por flúor” significarán cualquier grupo C₁₋₄alcoxi como se ha definido anteriormente sustituido por al menos un átomo de flúor, preferentemente por uno a tres átomos de flúor. Ejemplos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂-CF₃, OCF₂-CF₂-CF₂-CF₃ y similares.

Como aquí se usa, a menos que se señale lo contrario, el término “cicloalquilo” significará cualquier sistema de anillo saturado monocíclico, bicíclico, policíclico o unido, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, tetrahidronaftilo, adamantilo y similares.

Como aquí se usa, a menos que se señale lo contrario, “arilo” se referirá a grupos aromáticos carbocíclicos no sustituidos tales como fenilo, naftilo y similares. Preferentemente, el grupo arilo es fenilo o naftilo, más preferentemente fenilo.

Como aquí se usa, a menos que se señale lo contrario, “heteroarilo” denotará cualquier estructura de anillo aromática monocíclica de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo consistente en O, N y S; o una estructura de anillo aromática bicíclica de nueve o diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a cuatro heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo consistente en O, N y S. Preferentemente, el heteroarilo contiene 5 o 6 átomos de anillo (esto es, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 6 miembros), más preferentemente, el heteroarilo contiene 6 átomos de anillo (esto es, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros). El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de tal manera que el resultado sea una estructura estable.

Ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen, aunque no se limitan a, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, purazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, piracínilo, piranilo, furazanilo, indolicínilo, indolilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, bencitiazolilo, purinilo, quinolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, cinnolinilo, ftalacínilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y similares. Preferentemente, el grupo heteroarilo es piridilo.

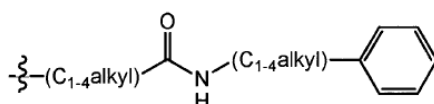
Como aquí se usa, la anotación “*” denotará la presencia de un centro estereogénico.

Cuando un grupo particular se “sustituye” (por ejemplo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferentemente de uno a cinco sustituyentes, más preferentemente de uno a tres sustituyentes, más preferentemente de uno a dos sustituyentes, independientemente seleccionados de la lista de sustituyentes.

Con referencia a los sustituyentes, el término “independientemente” significa que cuando más de uno de tales sustituyentes es posible, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas aquí dadas no se califican con el término “aproximadamente”. Se entiende que se use explícitamente o no el término “aproximadamente”, todas las cantidades aquí dadas se referirán al valor real dado, y también se referirán a la aproximación a tal valor dado que razonablemente se deduce en base a la habilidad ordinaria en la técnica, incluyendo aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

Bajo nomenclatura estándar dada a lo largo de la divulgación, primero se describe la parte terminal de la cadena lateral designada, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. De este modo, por ejemplo, un sustituyente “fenil-C₁₋₄alquil-amino-carbonil-C₁₋₄alquil-” se refiere a un grupo de la fórmula



El término "sujeto" como aquí se usa, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano, que ha sido el objeto del tratamiento, observación o experimento.

5 Los términos "cantidad terapéuticamente efectiva" como aquí se usan, significan esa cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que se está buscando por parte del investigador, veterinario, doctor médico u otro médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

10 Como aquí se usa, el término "composición pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

15 Donde los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden en consecuencia existir como enantiómeros. Donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden además existir como diastereómeros. Se entenderá que tales isómeros y mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de la presente invención. Preferentemente, donde el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico mayor a o igual a aproximadamente 80%, más preferentemente en un exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente 90%, aún más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente 95%, aún más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente 98%, lo más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente 99%. Similarmente, donde el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente en un exceso diastereomérico mayor a o igual a aproximadamente 80%, más preferentemente en un exceso diastereomérico mayor que o igual a aproximadamente 90%, aún más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor que o igual a aproximadamente 95%, aún más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor que o igual a aproximadamente 98%, lo más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor que o igual a aproximadamente 99%.

25 Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tales estarán incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (esto es, hidratos), o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos estarán incluidos dentro del alcance de esta invención.

30 Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el proceso resumido en el Esquema 1 a continuación:

35

40

45

50

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

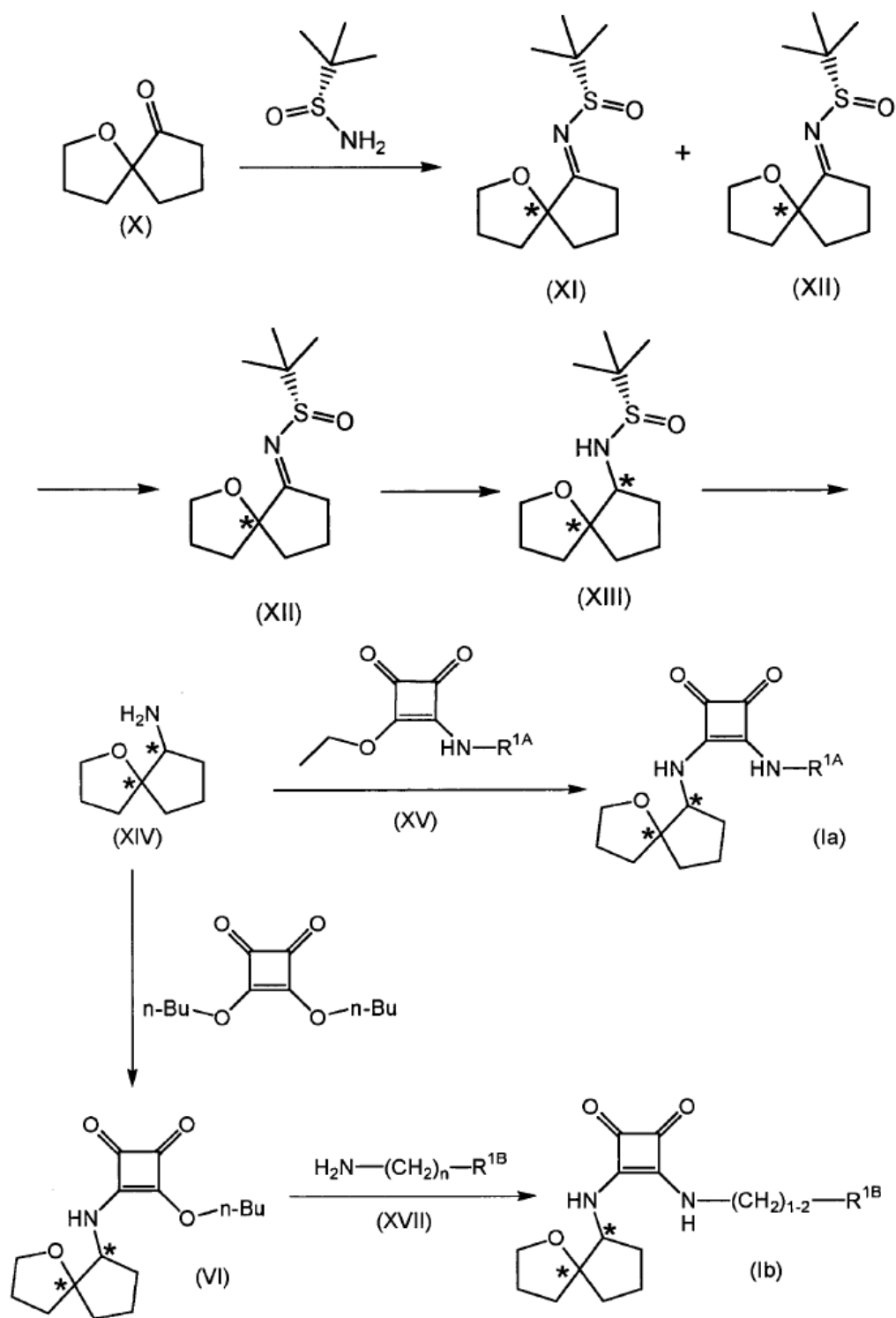
45

50

55

60

65



Esquema 1

En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (X), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, reacciona con R-tert-butilsulfonamida (también conocida como amida 2-metil-propano-2-ácido sulfinico) en presencia de etóxido de titanio (IVI, isopropóxido de titanio (IV) y similares, un compuesto conocido (que actúa como catalizador y agente deshidratante), un compuesto conocido, en un disolvente orgánico tal como THF, tetrahidropirano, y similares, preferentemente en THF, para producir una mezcla de los compuestos correspondientes de las fórmulas (XI) y (XII).

La mezcla de compuestos de la fórmula (XI) y (XII) se separa preferentemente de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo mediante cromatografía, para producir el menor compuesto polar de la fórmula (X) y el mayor compuesto polar de la fórmula (XII).

El mayor compuesto polar de la fórmula (XII) reacciona con un agente reductor adecuadamente seleccionado tal como borohidruro de sodio, y similares, en una mezcla de disolventes orgánicos tales como tetrahidrofurano (THF) y un alcohol tal como metanol, etanol y similares, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (XIII) como un único diastereómero.

El compuesto de la fórmula (XIII) reacciona con un ácido tal como HCl en dioxano o un ácido tal como ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano (DCM) y similares, para producir el compuesto de la fórmula (XIV).

El compuesto de la fórmula (XIV) reacciona con un compuesto adecuado de la fórmula (XV), donde R^{14} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido (como aquí se define), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, en un disolvente orgánico tal como etanol, isopropanol y similares, a una temperatura superior a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente temperatura de reflujo, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (Ia).

Alternativamente, el compuesto de la fórmula (IV) reacciona con di-n-butil-escurato (donde la abreviatura "n-Bu" en la estructura representa n-butilo), un compuesto conocido en un disolvente orgánico tal como THF, tetrahidrofurano y similares, a temperatura ambiente para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (XVI).

El compuesto de la fórmula (XVI) reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XVII), donde cuando n es 1 ó 2 entonces R^{1B} es cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido (como aquí se define) y cuando n es 0 entonces R^{1B} es cicloalquilo (como aquí se define), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos en un disolvente orgánico tal como THF, tetrahidropirano y similares, a temperatura ambiente, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (Ib).

Donde los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a la mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales bien mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos, por ejemplo, pueden resolverse en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándares, tal como la formación de pares diastereoméricos mediante formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres diastereoméricos o amidas, seguido de separación cromatográfica y extracción de auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna quiral HPLC.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas de interés. Esto puede conseguirse con medios de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed., J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Green & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden extraerse en una fase posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Un experto en la técnica reconocerá que donde una etapa de reacción de la presente invención puede realizarse en una variedad de disolventes y sistemas de disolvente, dicha etapa de reacción también puede realizarse en una mezcla de los disolventes adecuados o sistemas de disolvente.

La presente invención desvela además "profármacos" de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto necesario. De este modo, en los métodos de tratamiento, el término "administración" incluirá el tratamiento de varios trastornos descritos con el compuesto específicamente desvelado o con un compuesto que puede no desvelarse específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de su administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

La presente invención incluye dentro de su alcance "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de esta invención. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido hidrocórico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, donde los compuestos de la invención llevan una fracción ácida, sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcali, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinos térreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. De este modo, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes:

Acetato, benenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsalinato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrito, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclatto, tosilato, trietioduro y valerato.

Ácidos y bases representativas que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las siguientes:

ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroáctico, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzocico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidrocic-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptoico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido hidrobromico, ácido hidrocórico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxil-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido ticiánico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y

bases que incluyen amonio, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamin, dieteilamina, 2-(diethylamino)-etanol, etanolamina, etilenodiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

La presente invención comprende además composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la fórmula (I) con un transportador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención aquí descritos como el principio activo pueden prepararse mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un transportador farmacéuticamente aceptable de acuerdo con técnicas farmacéuticas convencionales para formar compuestos. El transportador puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la ruta deseada de administración (por ejemplo, oral, parenteral). De este modo, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los transportadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas o comprimidos, los transportadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Las preparaciones orales sólidas pueden también cubrirse con sustancias tales como azúcares o con recubrimiento entérico para modular el principal sitio de absorción. Para administración parenteral, el transportador normalmente consistirá en agua estéril y pueden añadirse otros ingredientes para aumentar la solubilidad o conservación. También pueden prepararse suspensiones o soluciones inyectables utilizando transportadores acuosos junto con aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como principio activo se mezcla íntimamente con un transportador farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas convencionales para formar compuestos, cuyo transportador puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de composiciones en forma de dosis oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. De este modo, para preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo suspensiones, elixires y soluciones, los transportadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas o comprimidos, los transportadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares,

diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Debido a la facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de unidad de dosis oral más ventajosa, en cuyo caso los transportadores farmacéuticos sólidos se emplean de manera obvia. Para administración parenteral, el transportador normalmente consistirá en agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para fines de ayuda en la solubilidad o para conservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse transportadores líquidos apropiados, agentes suspensores y similares. Las composiciones farmacéuticas aquí contendrán, por unidad de dosis, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del principio activo necesaria para administrar una dosis efectiva como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas aquí contendrán, por unidad de dosis, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita o similares, o desde aproximadamente 50-100 mg y pueden darse en una dosis de desde 0,1-5,0 mg/kg/día, preferentemente desde aproximadamente 0,5-2,5 mg/kg/día. Sin embargo, las dosis pueden variar dependiendo del requisito de los pacientes, la severidad o condición a ser tratada y el compuesto que se está empleando. También puede emplearse el uso de una administración diaria o una dosis post-periódica.

Preferentemente, estas composiciones están en formas de dosis de unidad tales como comprimidos, pastillas, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles con dosis fijas o pulverizadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración parenteral, intranasal, sublingual o rectal o para administración mediante inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para su administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principal principio activo se mezcla con un transportador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales para hacer comprimidos tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes, por ejemplo agua, para formar una composición pre-formulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se refiere a estas composiciones pre-formulación como homogéneas, se quiere decir que el principio activo está disperso uniformemente a lo largo de la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosis igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición pre-formulación sólida se subdivide después en formas de dosis de unidad del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la composición nueva pueden estar cubiertos o compuestos de otra manera para proporcionar una forma de dosis que permita la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente interno de dosis y un componente externo de dosis, teniendo éste forma de funda sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que su liberación se retrase. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o baños entéricos, incluyendo tales materiales un número de ácidos poliméricos con tales materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención pueden incorporarse para administración oral o mediante inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes con sabores adecuados, suspensiones acuosas o con aceite, y emulsiones con sabores con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuate, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersores o suspensores adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil-pirrolidina o gelatina.

Los métodos para tratar lo aquí descrito también pueden llevarse a cabo usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos como los aquí definidos y un transportador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,1 mg y 500 mg, preferentemente de aproximadamente 50 a 100 mg del compuesto, y puede estar constituida en cualquier forma adecuada para el modo seleccionado de administración. Los transportadores incluyen excipientes farmacéuticos necesarios inertes, incluyendo, aunque sin limitar a, aglutinantes, agentes suspensores, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, tintes y baños. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, cápsulas (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación programada y liberación prolongada), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una dosis única diaria, o la dosis total diaria puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal a través de uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o a través de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Para administrarse en forma de sistema de entrega transdérmica, la administración de dosis será, por supuesto, continua más que intermitente a lo largo del régimen de dosis.

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente fármaco activo puede combinarse con un transportador inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes adecuados. Aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Las formas líquidas en agentes suspensores o dispersadores con aromas adecuados tales como gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desea una administración intravenosa.

Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, un compuesto de la fórmula (I) como el principio activo se mezcla íntimamente con un transportador farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas convencionales para formar compuestos, cuyo transportador puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración (por ejemplo, oral o parenteral). Los transportadores farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Pueden encontrarse descripciones de estos transportadores farmacéuticamente aceptables en *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

Métodos para formular composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones tales como *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, segunda edición revisada y extendida. Volúmenes 1-3, editado por Lieberman et al.; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Volúmenes 1-2, editado por Avis et al; y *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse System*, Volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con regímenes de dosis establecidos en la técnica siempre que se necesite tratamiento de trastornos como los descritos.

La dosis diaria de los productos puede variar en un amplio rango de 0,01 a 1.000 mg por humano adulto al día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se tratará. Una cantidad efectiva del fármaco se suministra ordinariamente en un nivel de dosis de desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal al día. Preferentemente, el rango es desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal al día, más preferentemente, desde aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 mg/kg de peso corporal al día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

Aquellos expertos en la técnica determinarán fácilmente las dosis óptimas que se administrarán, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de la enfermedad. Además, valores asociados con el paciente particular que se está tratando, que incluyen la edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosis.

Un experto en la técnica reconocerá que, tanto en ensayos in vivo como in vitro, el uso de modelos de célula y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados es predictivos de la habilidad de un compuesto de test para tratar o prevenir un trastorno dado.

Un experto en la técnica reconocerá además que los ensayos clínicos humanos que incluyen ensayos de eficiencia probados por primera vez en humanos y con rango de dosis, en pacientes sanos y/o aquellos que sufren un trastorno dado, pueden completarse de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

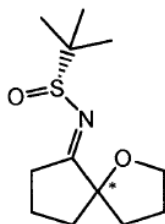
Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención, y no pretenden ni deberían interpretarse como limitativos de ninguna manera de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen más adelante.

En los Ejemplos a continuación, se enumeran algunos productos de síntesis por haberse aislado como un residuo. Aquel experto en la técnica entenderá que el término "residuo" no limita el estado físico en el que el producto se aisló y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe y similares.

Ejemplo 1

2-metil-N-[1-oxaespíro[4.4]no-6-iledon]-2-propanosulfonamida

5



10

15

20

1-Oxa-Eespirol[4,4]nona-6-uno (2,53 g, 18,0 mmol) y R-tert-butilsulfonamida (2,20 g, 18,2 mmol) se disolvieron en THF anhidro (40 mL). Se introdujo etóxido de titanio (8,17 g, ~20% en etanol) y la mezcla de la reacción se calentó a 74 °C durante la noche. Después de enfriamiento, la mezcla de la reacción se vertió en salmuera fría (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron en vacío para producir un residuo amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en los isómeros más polares y menos polares. El compuesto del título, el isómero más polar, se aisló como un aceite incoloro y se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación. (Nota: el isómero menos polar también se aisló, como un residuo). (Nota: la estéreo-configuración exacta del enlace N-S en el compuesto del título no se determinó).

25

Isómero más polar:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3,96 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 3,05-2,94 (m, 1H); 2,73-2,62 (m, 1H); 2,21-1,72 (serie de m, 8H); 1,26 (s, 9H).

Isómero menos polar:

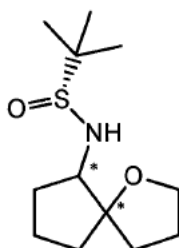
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4,00-3,87 (m, 2H); 3,16-3,05 (m, 1H); 2,64-2,58 (m, 1H); 2,21-1,66 (serie de m, 8H); 1,26 (s, 9H).

30

Ejemplo 2

2-metil-N-[1-oxaespirol[4,4]no-6-il]-2-propanosulfonamida

35



40

45

Una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 1 anterior (1,73 g, 7,10 mmol) en THF (50 mL) se trató con una solución de borohidruro de sodio (462 mg, 12,2 mmol) en metanol (10 mL). Después de agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente, la reacción se templó con la adición de cloruro de amonio saturado (10 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de la reacción después se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash para producir el compuesto del título como un aceite incoloro.

50

MS (m/Z) = 245 (MH⁺)

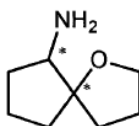
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3,92 (br d, $J = 5,0$ Hz, 1 H); 3,89-3,77 (m, 2H); 3,40 (q, $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,11-1,41 (serie de m, 10H), 1,21 (s, 9H).

55

Ejemplo 3

1-oxaespirol[4,4]nonan-6-amina

60



65

Una solución del compuesto preparado como en el Ejemplo 2 anterior (1,53 g, 6,23 mmol) en dioxano (20 mL) se trató con 4N HCl en dioxano (16 mL). Después de calentar a 45 °C durante 30 minutos, la mezcla de la reacción se concentró en vacío, el residuo se trituró con dietiléter y el sólido se recogió mediante filtración para

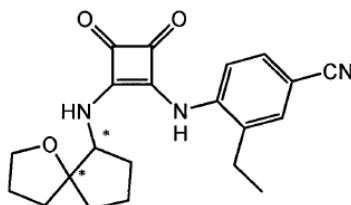
producir el compuesto del título como su correspondiente sal de hidrocloreto, como un sólido blanco. El compuesto del título se aisló como un único diastereómero, aunque no se determinó la estereo-configuración absoluta.

MS (m/Z) = 142 (MH⁺)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (br s, 3H), 3,85-3,62 (m, 2H); 3,26 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,04-1,49 (serie de m, 10H)

Ejemplo 4

3-etil-4-[[2-(1-oxaespíro[4,4]no-6-ilamino)-3,4-dioxo-1-ciclobuteno-1-il]amino]-benzonitrilo (Compuesto 1)

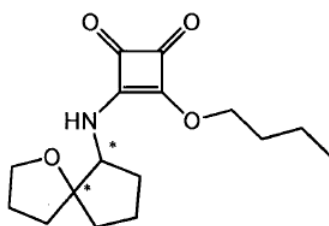


Una solución de 4-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-3-etil-benzonitrilo (60 mg, 0,22 mmol) en etanol se trató con una solución de la sal de hidrocloreto preparada como en el Ejemplo 3 anterior (40 mg, 0,22 mmol) en etanol (5 mL). La mezcla de la reacción se trató con 1 equivalente de metóxido de sodio en metanol con base libre de amina y después se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriamiento, se añadió agua a la mezcla de la reacción y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para producir el compuesto del título como un sólido.

MS (m/Z) = 366 (MH⁺)

Ejemplo 5

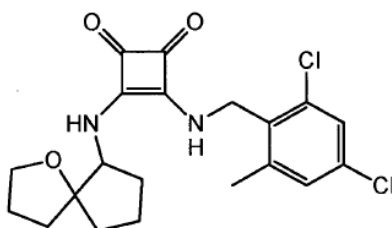
3-butoxi-4-(1-oxaespíro[4,4]no-6-ilamino)-3-ciclobuteno-1,2-diona



Una solución de di-n-butil-escurato (0,15 mL, 0,69 mmol) y el compuesto de sal de hidrocloreto preparad como en el Ejemplo 3 anterior (116 mg, 0,65 mmol) en THF seco se trató con 1 equivalente de metóxido de sodio. Después de agitar la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 20 horas, el compuesto del título se recogió mediante filtración como un precipitado y se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

Ejemplo 6

3-[[[(2,4-dicloro-6-metilfenil)metil]amino]4-(1-oxaespíro[4,4]no-6-ilamino)-3-ciclobuteno-1,2-diona (Compuesto 3)



Una solución del compuesto preparado como en el Ejemplo 5 anterior (0,12 g, 0,41 mmol) en THF seco (5 mL) se trató con 2,4-dicloro-6-metilbencil amina (0,11 g, 0,56 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El compuesto del título se recogió mediante filtración como un sólido.
MS (m/Z) = 366 (MH+)

5 Compuestos adicionales de la presente invención se prepararon similarmente de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1 y en los Ejemplos anteriores.

10 **Ejemplo 7: Ensayo de Canal de Potasio**

Se obtuvieron células de meduloblastoma humano TE671 de ATCC y se cultivaron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) complementado con 10% suero bovino fetal, 100U/ml penicilina y 100 U/ml estreptomycin.

15 El día antes de la prueba, las células se colocaron en placas negras de 96 pozos en 50K/pozo. El día de la prueba, se retiró el medio de cultivo, después se añadieron 100 µl de tampón FLIPR (20 mM ácido sulfónico 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazina etano (HEPES), 120 nM NaCl, 2 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 4 mM Glucosa) y 100 µl de tinte para Ensayo de Potencial de Membrana (Molecular Devices) disueltos en tampón FLIPR. Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 15 a 30 minutos.

20 El efecto de los compuestos del test en los canales KATP se evaluó en un lector de placas de imágenes fluorométrico (FLIPR, Molecular Devices) a temperatura ambiente.

25 Después de un periodo de referencia, se añadieron 50 µl de 5X solución patrón del compuesto del test preparado en tampón FLIPR y el cambio fluorescente se controló durante 3 minutos. Después de esta lectura, se añadió gliburida, un bloqueador de canal KATP, a una concentración final de 5 µM para comprobar la especificidad del compuesto del test como una apertura de canal KATP. La hiperpolarización resultante de la apertura del canal de KATP se observó como una reducción en la intensidad fluorescente.

30 Los compuestos representativos de la presente invención se evaluaron de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito, cuyos resultados se enumeran en la Tabla 2 más abajo.

TABLA 2

ID N°	% Estimulación en 30 µM
1	94
2	25
3	49
4	40
5	26
6	25
7	19
8	5
9	20
10	23
11	19
12	12
13	22

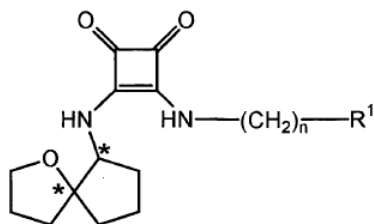
Ejemplo 8

60 Como una realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg de Compuesto N° 1, preparado como en el Ejemplo 4 anterior, con lactosa dividida suficientemente fina para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel duro de tamaño O.

65 Mientras la especificación anterior muestra los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines ilustrativos, se entenderá que la práctica de la invención incluye todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales siempre que estén dentro del alcance de la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



donde

n es un número entero de 0 a 2;

R¹ se selecciona del grupo consistente en cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

donde el arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente

seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, ciano, nitro,

C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo sustituido por halógeno y C₁₋₄alcoxi sustituido por halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto como en la Reivindicación 1, donde

n es un número entero de 0 a 2;

R¹ se selecciona del grupo consistente en cicloalquilo, arilo y heteroarilo con 5 a 6 miembros;

donde el arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente

seleccionados del grupo consistente en halógeno, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, ciano, nitro, C₁₋₄alquilo

y C₁₋₄alquilo sustituido por flúor;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Un compuesto como en la Reivindicación 2, donde

n es un número entero de 0 a 2;

R¹ se selecciona del grupo consistente en cicloalquilo, fenilo y heteroarilo con 6 miembros; donde el arilo o

heteroarilo se sustituye opcionalmente por uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo

consistente en halógeno, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido por flúor y ciano;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Un compuesto como en la Reivindicación 3, donde

n es un número entero de 0 a 2;

R¹ se selecciona del grupo consistente en ciclohexilo, 1-adamantilo, fenilo, 4-clorofenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2-

fluorofenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3,5-bis(trifluorometil)-fenilo, 2-etil-4-ciano-fenilo, 2,4-dicloro-6-

metil-fenilo y 5-ciano-pirid-2-il.

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. Un compuesto como en la Reivindicación 4, donde

n es un número entero de 0 a 1;

R¹ se selecciona del grupo consistente en fenilo, 4-clorofenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-etil-4-ciano-fenilo y 2,4-

dicloro-6-metil-fenilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Un compuesto como en la Reivindicación 4, seleccionado del grupo consistente en 3-etil-4-[[2-(1-

oxaespiro[4,4]no-6-ilamino)-3,4-dioxo-1-ciclobuteno-1-il]amino]-benzonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables

del mismo.

7. Una composición farmacéutica que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de

la Reivindicación 1.

8. Un compuesto como el reivindicado en la Reivindicación 1, para su uso en un método para tratar un trastorno

relacionado con canales iónicos, donde el canal iónico es un canal iónico de potasio.

9. Un compuesto para su uso como se reivindica en la Reivindicación 8, donde el canal iónico es un canal iónico de

potasio sensible a ATP.

10. Un compuesto para su uso como se reivindica en la Reivindicación 8, donde el trastorno relacionado con los

canales iónicos se selecciona del grupo consistente en incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipertensión,

disfunción eréctil, trastornos sexuales femeninos, dismenorrea, síndrome del intestino irritable, hiperactividad de las

vías respiratorias, epilepsia, apoplejía, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, lesión miocárdica, enfermedad de las arterias coronarias, pérdida de pelo y alopecia.

5 **11.** Un compuesto para su uso como se reivindica en la Reivindicación 8, donde el trastorno relacionado con los canales iónicos se selecciona del grupo consistente en incontinencia urinaria y vejiga hiperactiva.

10 **12.** Una composición farmacéutica como la reivindicada en la Reivindicación 7, para su uso en un método para tratar un trastorno selecciona del grupo consistente en incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipertensión, disfunción eréctil, trastornos sexuales femeninos, dismenorrea, síndrome del intestino irritable, hiperactividad de las vías respiratorias, epilepsia, apoplejía, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, lesión miocárdica, enfermedad de las arterias coronarias, pérdida de pelo y alopecia.