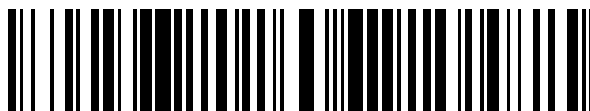


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 628**

51 Int. Cl.:

C07D 307/52	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
C07D 307/79	(2006.01)	
C07D 405/12	(2006.01)	
C07D 405/14	(2006.01)	
A61K 31/4178	(2006.01)	
A61K 31/4439	(2006.01)	
A61K 31/506	(2006.01)	
A61P 25/08	(2006.01)	
A61P 25/18	(2006.01)	
A61P 27/16	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2012** **E 12806092 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016** **EP 2788339**

54 Título: **Derivados de hidantoína útiles como inhibidores de Kv3**

30 Prioridad:

06.12.2011 WO PCT/GB2011/052414

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

08.07.2016

73 Titular/es:

AUTIFONY THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
B205 Imperial College Incubator, Level 1
Bessemer Building, Imperial College
London SW7 2AZ, GB

72 Inventor/es:

ALVARO, GIUSEPPE y
MARASCO, AGOSTINO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 576 628 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 hidantoína útiles como inhibidores de Kv3

Campo técnico

Esta invención se refiere a nuevos compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia, en particular en la profilaxis o tratamiento de trastornos auditivos, incluyendo la hipoacusia y acúfenos, así como la esquizofrenia.

Antecedentes de la invención

La familia de canales de potasio regulados por voltaje Kv3 incluye cuatro miembros, Kv3.1, Kv3.2, Kv3.3, y Kv3.4. Los genes para cada uno de estos subtipos pueden generar múltiples isoformas por corte y empalme alternativo, produciendo versiones con diferentes dominios C-terminales. Se han identificado 13 isoformas en mamíferos hasta la fecha, pero las corrientes expresadas por estas variantes parecen similares (Rudy y McBain, 2001, *Trends in Neurosciences* 24, 517-526). Los canales Kv3 son activados por despolarización de la membrana plasmática a voltajes más positivos que -20 mV; además, los canales se desactivan rápidamente tras la repolarización de la membrana. Estas propiedades biofísicas aseguran que los canales se abren hacia el máximo de la fase de despolarización del potencial de acción neuronal para iniciar la repolarización. La terminación rápida del potencial de acción mediada por los canales Kv3 permite que la neurona se recupere más rápidamente para alcanzar los potenciales de membrana por debajo del umbral, a partir de los cuales se pueden producir más potenciales de acción. Como resultado, la presencia de canales Kv3 en determinadas neuronas contribuye a su capacidad para disparar a altas frecuencias (Rudy y McBain, 2001, *Trends in Neurosci.* 24, 517-526). Los subtipos Kv3.1-3 son predominantes en el SNC, mientras que los canales Kv3.4 se encuentran predominantemente en el músculo esquelético y neuronas simpáticas (Weiser et al., 1994, *J. Neurosci.* 14, 949-972). Los subtipos de canales Kv3.1-3 son expresados de forma diferencial por subclases de interneuronas en las zonas cerebrales cortical y del hipocampo (p. ej., Chow et al., 1999, *J. Neurosci.* 19, 9332-9345; Martina et al., 1998, *J. Neurosci.* 18, 8111-8125; McDonald y Mascagni, 2006, *Neurosci.* 138, 537-547; Chang et al., 2007, *J. Comp. Neurol.* 502, 953-972), en el tálamo (p. ej. Kasten et al., 2007, *J. Physiol.* 584, 565-582), cerebelo (p. ej. Sacco et al., 2006, *Mol. Cell. Neurosci.* 33, 170-179), y núcleos auditivos del tronco cerebral (Li et al., 2001, *J. Comp. Neurol.* 437, 196-218).

La caracterización de ratones en los que se ha eliminado uno o más subtipos de Kv3 muestra que la ausencia de Kv3.1 da lugar a actividad locomotora aumentada, actividad electroencefalográfica alterada y un patrón de sueño fragmentado (Joho et al., 1999, *J. Neurophysiol.* 82, 1855-1864). La eliminación de Kv3.2 conduce a una reducción en el umbral convulsivo y actividad electroencefalográfica cortical alterada (Lau et al., 2000, *J. Neurosci.* 20, 9071-9085). La eliminación de Kv3.3 está asociada con ataxia leve y deficiencias motoras (McMahon et al., 2004, *Eur. J. Neurosci.* 19, 3317-3327). Además, la reducción de mutaciones funcionales de canales Kv3.3 en seres humanos se ha asociado con la ataxia espinocerebelosa de tipo 13 (Waters et al., 2006, *Nat. Genet.* 38, 447-451). La eliminación doble de Kv3.1 y Kv3.3 da lugar a un fenotipo grave caracterizado por convulsiones espontáneas, ataxia y una mayor sensibilidad a los efectos del etanol (Espinosa et al., 2001, *J. Neurosci.* 21, 6657-6665; Espinosa et al., 2008, *J. Neurosci.* 28, 5570-5581).

La farmacología conocida de los canales Kv3 es limitada. Se ha mostrado que el tetraetilamonio inhibe los canales en concentraciones milimolares bajas (Rudy y McBain, 2001, *Trends in Neurosci.* 24, 517-526), y las toxinas sustancias depresoras de la sangre (BDS) de anémonas de mar, *Anemonia sulcata* (Diocot et al., 1998, *J. Biol. Chem.* 273, 6744-6749), inhiben selectivamente los canales Kv3 con una alta afinidad (Yeung et al., 2005, *J. Neurosci.* 25, 8735-8745). Además de los compuestos que actúan directamente en los canales Kv3, se ha mostrado que los agonistas de receptores que activan la proteína quinasa A (PKA) y proteína quinasa C (PKC) modulan las corrientes mediadas por Kv3 en zonas del cerebro específicas, conduciendo a una reducción en la capacidad de las neuronas para disparar a alta frecuencia (Atzori et al., 2000, *Nat. Neurosci.* 3, 791-798; Song et al., 2005, *Nat. Neurosci.* 8, 1335-1342); estos estudios sugieren que la PKA y PKC pueden fosforilar específicamente canales Kv3 de una forma específica de neurona, produciendo una reducción en las corrientes mediadas por Kv3.

El trastorno bipolar, esquizofrenia, ansiedad y epilepsia son trastornos graves del sistema nervioso central que se han asociado con la función reducida de interneuronas inhibitoras y transmisión del ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Reynolds et al., 2004, *Neurotox. Res.* 6, 57-61; Benes et al., 2008, *PNAS*, 105, 20935-20940; Brambilla et al., 2003, *Mol. Psychiatry.* 8, 721-37, 715; Aroniadou-Anderjaska et al., 2007, *Amino Acids* 32, 305-315; Ben-Ari, 2006, *Crit. Rev. Neurobiol.* 18, 135-144). Las células en cesta positivas para parvalbúmina que expresan canales Kv3 en la corteza cerebral y el hipocampo tienen una función en la generación de retroinhibición en circuitos locales (Markram et al., 2004, *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 793-807). Dada la dominancia relativa de entrada sináptica excitatoria frente a entrada inhibitora a las neuronas piramidales glutamatérgicas en estos circuitos, el disparo rápido de interneuronas que suministran entrada inhibitora es esencial para asegurar la inhibición equilibrada. Además, es necesaria la sincronización exacta de la entrada inhibitora para mantener la sincronización de la red, por ejemplo, en la generación de oscilaciones de los potenciales de campo de frecuencia gamma que se han asociado con la función cognitiva (Fisahn et al., 2005, *J. Physiol.* 562, 65-72; Engel et al., 2001, *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 704-716). En particular, se ha observado una reducción de las oscilaciones gamma en pacientes con esquizofrenia (Spencer et

al., 2004, *PNAS* 101, 17288-17293). Por consiguiente, se puede esperar que los moduladores positivos de los canales Kv3 potencien las capacidades de disparo de grupos específicos de neuronas de disparo rápido en el cerebro. Estos efectos pueden ser beneficiosos en trastornos asociados con la actividad anómala de estos grupos neuronales.

- 5 Además, se ha mostrado que los canales Kv3.2 son expresados por neuronas del núcleo supraquiasmático (NSQ) el principal marcapasos circadiano en el SNC (Schulz y Steimer, 2009, *CNS Drugs* 23 Suppl 2,3-13).

La hipoacusia representa una epidemia que afecta a aproximadamente 16% de la población en Europa y Estados Unidos (Goldman y Holme, 2010, *Drug Discovery Today* 15, 253-255), con una prevalencia estimada de 250 millones de personas en todo el mundo (B.Shield, 2006, *Evaluation of the social and economic costs of hearing impairment*. Un artículo para Hear-It AISBL: www.hear-it.org/multimedia/Hear_It_Report_October_2006.pdf). A medida que la esperanza de vida aumenta, también lo hace el número de personas que padecen trastornos auditivos. Además, se cree que el estilo de vida moderno puede exacerbar esta carga a medida que envejece la generación más joven. Las afecciones auditivas, incluyendo acúfenos, tienen un efecto profundo en la calidad de vida, produciendo aislamiento social, depresión, dificultades en el trabajo y las relaciones, baja autoestima y discriminación. Los canales iónicos regulados por voltaje de la familia de Kv3 son expresados en niveles altos en los núcleos auditivos del tronco cerebral (Li et al., 2001, *J. Comp. Neurol.* 437, 196-218) donde permiten el disparo rápido de neuronas que transmiten la información auditiva de las regiones coclear a la cerebral superior. Se observa la pérdida de la expresión del canal Kv3.1 en ratones con deterioro auditivo (von Hehn et al., 2004, *J. Neurosci.* 24, 1936-1940), además se puede asociar una disminución de la expresión de Kv3.1 con la hipoacusia en ratones envejecidos (Jung et al. 2005 *Neurol. Res.* 27, 436-440) y la pérdida de función del canal Kv3 también puede producirse después de hipoacusia inducida por traumatismo por ruido (Pilati et al., *Hear Res.* 2012 Jan 283(1-2):98-106). Además, es probable que la plasticidad patológica de las redes del tronco cerebral auditivo contribuya a los síntomas que experimentan muchas personas que padecen hipoacusia de distintos tipos. Estudios recientes han mostrado que la regulación de la función y expresión de los canales Kv3.1 tiene una función principal en el control de la excitabilidad neuronal auditiva (Kaczmarek et al., 2005, *Hearing Res.* 206, 133-145), sugiriendo que este mecanismo podría dar cuenta de algunos de los cambios plásticos que dan lugar a los acúfenos. Estos datos respaldan la hipótesis de que la modulación positiva de los canales Kv3 en los núcleos auditivos del tronco cerebral podrían tener un beneficio terapéutico en pacientes que padecen hipoacusia. Finalmente, el síndrome del cromosoma X frágil y el autismo, a menudo están asociados con hipersensibilidad a la entrada sensorial, incluyendo estímulos auditivos. Descubrimientos recientes sugieren que la proteína codificada por el gen FMR-1, cuya mutación o ausencia da lugar al síndrome del cromosoma X frágil, puede regular directamente la expresión de los canales Kv3.1 en los núcleos auditivos del tronco cerebral (Strumbos et al., 2010, *J. Neuroscience*, pendiente de publicación), sugiriendo que la mala regulación de los canales Kv3.1 podría dar lugar a hiperacusia en pacientes que padecen el síndrome del cromosoma X frágil o autismo. Por consiguiente, los autores de la invención proponen que moléculas pequeñas modificadoras de canales Kv3 en núcleos auditivos del tronco cerebral podrían tener un beneficio en el tratamiento de trastornos auditivos, incluyendo acúfenos e hiperagudeza auditiva asociados con el síndrome del cromosoma X frágil y el autismo.

La ataxia espinocerebelosa de tipo 13 (SCA13) es una enfermedad autosómica dominante humana causada por mutaciones en el gen *KCNC3* que codifica el canal Kv3.3. Se ha mostrado que estas mutaciones producen reducción en la función de los canales (Waters et al., 2006, *Nat. Genet.* 38, 447-451; Minassian et al., 2012, *J Physiol.* 590.7, 1599-1614). La coexpresión de Kv3.1 y Kv3.3 en muchas zonas del cerebro, incluyendo el cerebelo, sugiere alguna redundancia o la capacidad de un subtipo para compensar la ausencia del otro, de hecho el fenotipo del ratón con doble inactivación génica de Kv3.1/Kv3.3 es notablemente más grave que cualquiera de las dos inactivaciones génicas individuales (p. ej. Espinosa et al., 2008, *J. Neurosci.* 28, 5570-5581). Además, es posible que las proteínas Kv3.1 y Kv3.3 se ensamblen para formar canales heterodímeros en algunas neuronas. La capacidad de Kv3.1 para compensar una pérdida de función de kv3.3 puede explicar porque algunas mutaciones en este último están solo asociadas con un inicio de ataxia espinocerebelosa posteriormente en la vida adulta, en lugar de desde el nacimiento (Minassian et al., 2012, *J Physiol.* 590.7, 1599-1614). Por consiguiente, moduladores moléculas pequeñas de Kv3.3 o Kv3.1 pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la ataxia espinocerebelosa, en particular de SCA13.

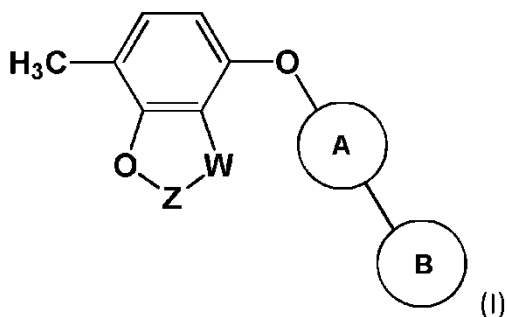
Las solicitudes de patente WO2011/069951 y WO2012/076877 describen compuestos que son moduladores de Kv3.1 y Kv3.2. Además, el valor de dichos compuestos se demuestra en modelos animales de convulsiones, hiperactividad, trastornos del sueño, psicosis, déficit cognitivo, trastorno bipolar y trastornos auditivos.

55 Las solicitudes de patente W02010/072598 y W02011/073114 describen compuestos heterocíclicos que se dice que son útiles en el tratamiento de la infección por HCV y la inhibición de la replicación del HCV.

60 Sigue siendo necesaria la identificación de moduladores alternativos de Kv3.1 y Kv3.2, en particular de moduladores de Kv3.1 y Kv3.2 que pueden demostrar mayor potencia in vivo, algunos perfiles de selectividad de canales o parámetros farmacocinéticos deseables que reducen la dosis requerida para el efecto terapéutico in vivo. Para algunas indicaciones terapéuticas, también es necesario identificar compuestos con un efecto modulador diferente en los canales Kv3, por ejemplo, compuestos que alteran la cinética de la regulación del canal o inactivación del canal, y que se pueden comportar in vivo como moduladores negativos de los canales.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



5 en donde:

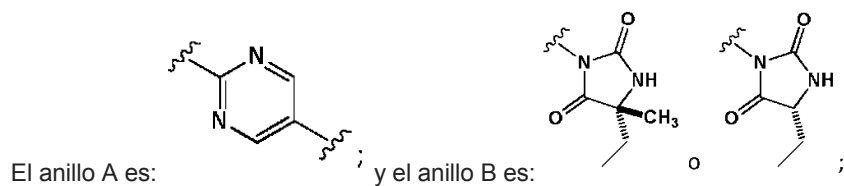
W es CR_aR_b o O;

cuando W es CR_aR_b entonces Z es CH_2 ;

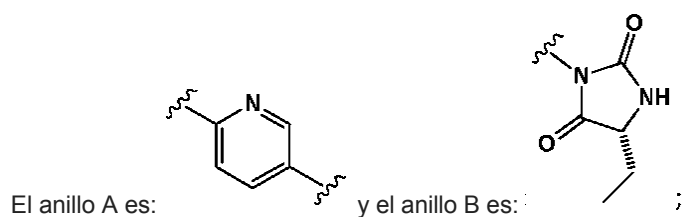
cuando W es O entonces Z es CF_2 ;

R_a y R_b son CH_3 o considerados juntos forman un espirocicloalquilo C_3 ;

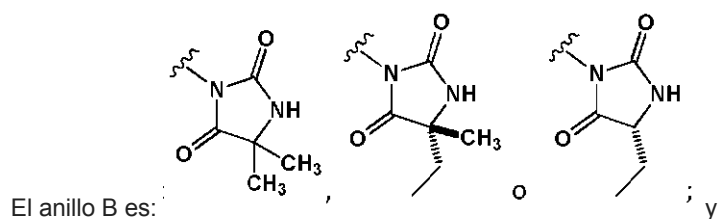
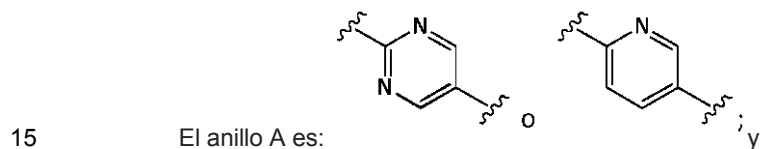
10 en donde cuando W es CR_aR_b , Z es CH_2 y R_a y R_b son CH_3 :



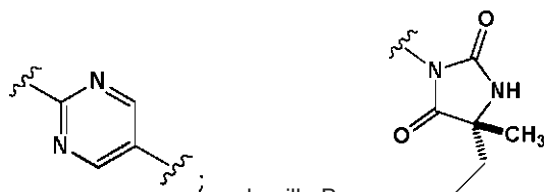
o



en donde cuando W es CR_aR_b , Z es CH_2 y R_a y R_b considerados juntos forman un espirocicloalquilo C_3 ;



en donde, cuando W es O y Z es CF_2 :



El anillo A es: ; y el anillo B es: .

Se puede proporcionar un compuesto de fórmula (I) en forma de una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar como medicamentos, en particular para la profilaxis o tratamiento de trastornos auditivos, incluyendo la hipoacusia y acúfenos, y la esquizofrenia. En una realización de la descripción, los compuestos de fórmula (I) también se pueden usar como medicamento para la profilaxis o tratamiento del deterioro cognitivo o ataxia.

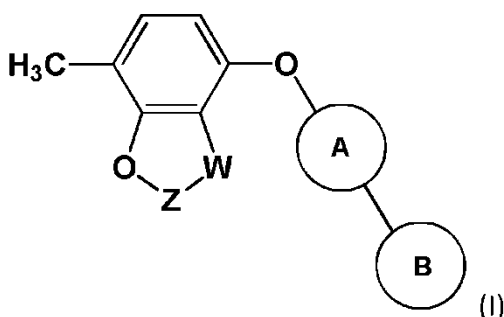
10 Además, se describe un método para la profilaxis o tratamiento de trastornos auditivos, incluyendo la hipoacusia y acúfenos, así como la esquizofrenia, trastorno bipolar, epilepsia y trastornos del sueño, por administración a un sujeto un compuesto de fórmula (I). También se describe un método para la profilaxis o tratamiento del deterioro cognitivo o ataxia, por administración a un sujeto un compuesto de fórmula (I).

15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de trastornos auditivos, incluyendo la hipoacusia y acúfenos, y la esquizofrenia. En una realización de la descripción, los compuestos de fórmula (I) también se pueden usar en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento del deterioro cognitivo o ataxia.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

20 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



en donde:

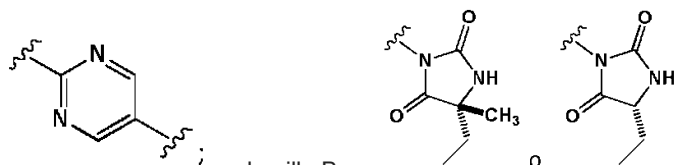
W es CR_aR_b o O;

cuando W es CR_aR_b entonces Z es CH_2 ;

25 cuando W es O entonces Z es CF_2 ;

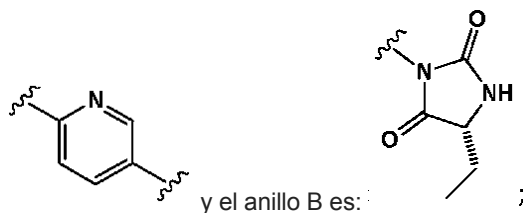
R_a y R_b son CH_3 o considerados juntos forman un espirocicloalquilo C_3 ;

en donde cuando W es CR_aR_b , Z es CH_2 y R_a y R_b son CH_3 :



El anillo A es: ; y el anillo B es: ;

o

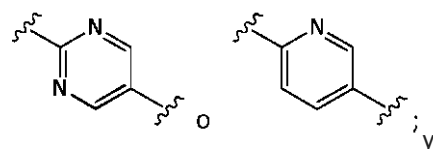


El anillo A es:

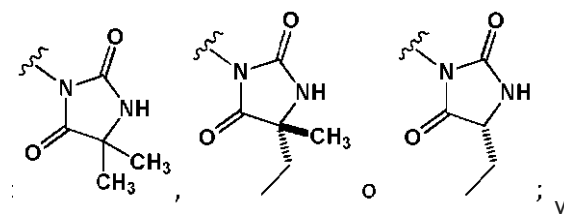
y el anillo B es:

;

en donde cuando W es CR_aR_b , Z es CH_2 y R_a y R_b considerados juntos forman un espirocicloalquilo C_3 ;



El anillo A es:



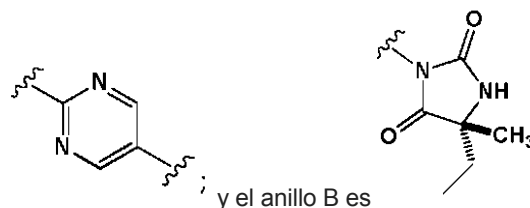
El anillo B es:

,

o

; y

5 en donde, cuando W es O y Z es CF_2 :



El anillo A es:

y el anillo B es

o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I), se pueden proporcionar opcionalmente en forma de una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable. En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En una segunda realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma de un solvato farmacéuticamente aceptable. En una tercera realización de la invención, un compuesto de fórmula (I) no está en forma de una sal o solvato.

En otra realización de la invención el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(5R)-5-etil-5-metil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona;

(5R)-5-etil-5-metil-3-{2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-3-{2-[(2,2-difluoro-7-metil-1,3-benzodioxol-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona;

5,5-dimetil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona;

(5R)-5-etil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona;

(5R)-5-etil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona;

(5R)-5-etil-3-{6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-5-etil-3-{2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-2,4-imidazolidinadiona;

(5R)-5-etil-5-metil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona;

5,5-dimetil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Para evitar dudas, las realizaciones de una cualquiera de las características de los compuestos de la invención se

puede combinar con cualquier realización de otra característica de los compuestos de la invención para crear una realización adicional.

Se observará que para usar en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables serán evidentes para los expertos en la técnica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse *J.Pharm.Sci.* (1977) 66, pág. 1-19. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, p. ej. ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico y ácidos orgánicos, p. ej., ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Otras sales, p. ej., oxalatos o formatos, se pueden usar, por ejemplo, para aislar los compuestos de fórmula (I) y están incluidos dentro del alcance de la invención.

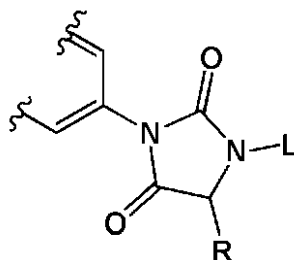
Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye en su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina, si es cristalina pueden estar opcionalmente solvatados, p. ej., como el hidrato. Esta invención incluye en su alcance solvatos estequiométricos (p. ej., hidratos) así como compuestos que contienen cantidades variables del disolvente (p. ej., agua).

También se describen derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

Como se usa en la presente memoria "derivado farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier éster o sal farmacéuticamente aceptable de dicho éster de un compuesto de fórmula (I) que, tras la administración al receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o un metabolito activo o resto del mismo.

Adecuadamente, un profármaco farmacéuticamente aceptable se forma funcionalizando el nitrógeno secundario de la hidantoína, por ejemplo, con un grupo "L" como se ilustra a continuación (en donde R representa dimetilo, metilo y etilo, o etilo, véase la fórmula (I)):



En una realización de la descripción, un compuesto de fórmula (I) se funcionaliza por el nitrógeno secundario de la hidantoína con un grupo L, en donde L se selecciona de:

a) $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^- \bullet \text{M}^+$, en donde M^+ es un contraión monovalente farmacéuticamente aceptable,

b) $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \bullet 2\text{M}^+$,

c) $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \bullet \text{D}^{2+}$, en donde D^{2+} es un contraión divalente farmacéuticamente aceptable,

d) $-\text{CH}(\text{R}^x)-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^- \bullet \text{M}^+$, en donde R^x es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ,

e) $-\text{CH}(\text{R}^x)-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \bullet 2\text{M}^+$,

f) $-\text{CH}(\text{R}^x)-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \bullet \text{D}^{2+}$

g) $-\text{SO}_3^- \bullet \text{M}^+$,

h) $-\text{CH}(\text{R}^x)-\text{SO}_3^- \bullet \text{M}^+$, y

i) $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}_2 \bullet \text{M}^+$.

Debe entenderse que la presente descripción abarca todos los isómeros de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables, incluyendo todas las formas geométricas, tautómeras y ópticas, y mezclas de las mismas (p. ej., mezclas racémicas). Cuanto están presentes centros quirales adicionales en los compuestos de fórmula (I), la presente invención incluye en su alcance todos los posibles diastereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos. Las diferentes formas isómeras se pueden separar o resolver unas de otras por métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener por métodos sintéticos convencionales o por síntesis

estereoespecífica o asimétrica.

La descripción también incluye compuestos isotópicamente marcados que son idénticos a los citados en la fórmula (I) salvo por el hecho de que uno o más átomos son sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado más habitualmente en la naturaleza. El experto en la técnica apreciará que en muchas circunstancias la proporción de un átomo que tiene una masa atómica o número másico encontrado menos habitualmente en la naturaleza también se puede aumentar (denominado como "enriquecimiento isotópico"). Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, yodo y cloro como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I o ^{125}I . Otro isótopo de interés es el ^{13}C .

Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados antes y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente descripción. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se han incorporado isótopos radiactivos tales como ^3H o ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Los isótopos tritados, es decir, ^3H , y de carbono 14, es decir ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos de ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones).

Puesto que los compuestos de fórmula (I) están destinados a uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno se proporciona preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos 60% puros, más adecuadamente al menos 75% puros y preferiblemente al menos 85%, en especial al menos 98% puros (los % están en peso por peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden usar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

En general, los compuestos de fórmula (I) se pueden hacer de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en este campo, así como por métodos representativos expuestos más adelante, los de los ejemplos y modificaciones de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I), y sales y solvatos de los mismos, se pueden preparar por los métodos generales señalados en el documento W02012/076877.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en terapia.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno donde se requiere un modulador de los canales Kv3.1 o Kv3.2 o Kv3.1 y Kv3.2. Como se usa en la presente memoria, un modulador de Kv3.1 o Kv3.2 o Kv 3.1 y Kv3.2 es un compuesto que altera las propiedades de estos canales, sea de forma positiva o negativa.

Los compuestos de la invención se pueden ensayar en el ejemplo biológico 1, para determinar sus propiedades moduladoras.

En algunos trastornos puede ser beneficioso usar un modulador de Kv3.1 o Kv3.2 que demuestre un perfil de selectividad particular entre los dos canales. Por ejemplo, un compuesto puede ser selectivo para la modulación de los canales Kv3.1 frente a la modulación de los canales Kv3.2 demostrando, por ejemplo, una actividad de al menos 2 veces, 5 veces o 10 veces más para los canales Kv3.1 que para los canales Kv3.2. Alternativamente, un compuesto puede ser selectivo para la modulación de los canales Kv3.2 frente a la modulación de los canales Kv3.1 demostrando, por ejemplo, una actividad de al menos 2 veces, 5 veces o 10 veces más para los canales Kv3.2 que para los canales Kv3.1. En otro caso, un compuesto puede demostrar actividad comparable entre la modulación de los canales Kv3.1 y Kv3.2, por ejemplo, la actividad para cada canal es menos de 2 veces la del otro canal, tal como menos de 1,5 veces o menos de 1,2 veces. La actividad de un compuesto se cuantifica adecuadamente por su potencia como se indica por un valor de CE50.

Las enfermedades o afecciones que se pueden mediar por modulación de los canales Kv3.1 y/o Kv3.2 se pueden seleccionar de la siguiente lista. Los números entre paréntesis después de las enfermedades citadas a continuación, se refieren al código de clasificación en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales ("Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders"), 4ª edición, publicado por la Asociación de psiquiatría americana (American Psychiatric Association) (DSM-IV) y/o la Clasificación internacional de enfermedades, 10ª edición (ICD-10).

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos de depresión y del estado de ánimo, que incluyen episodio de depresión mayor, episodio maniaco, episodio mixto y episodio hipomaniaco; trastornos depresivos que incluyen trastorno depresivo mayor, trastorno distímico (300.4), trastorno depresivo no especificado (311); trastornos bipolares que incluyen trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (episodios depresivos mayores recurrentes con episodios hipomaniacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) y trastorno bipolar no especificado (296.80); otros trastornos del estado de ánimo incluyendo trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general (293.83) (que incluye los subtipos

con síntomas depresivos, con episodio similar al depresivo mayor, con síntomas maniacos y con síntomas mixtos), trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias (que incluye los subtipos con síntomas depresivos, con síntomas maniacos y con síntomas mixtos) y trastorno del estado de ánimo no especificado (296.90); trastorno afectivo estacional.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de la esquizofrenia que incluye los subtipos de tipo paranoide (295.30), de tipo desorganizado (295.10), de tipo catatónico (295.20), de tipo no diferenciado (295.90) y de tipo residual (295.60); trastorno esquizofreniforme (295.40); trastorno esquizoafectivo (295.70) que incluye los subtipos de tipo bipolar y de tipo depresivo; trastorno delirante (297.1) que incluye los subtipos de tipo erotomaniaco, de tipo delirio de grandeza, celotipia, de tipo persecutorio, de tipo somático, de tipo mixto y de tipo no especificado; trastorno psicótico breve (298.8); trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a una afección médica generalizada que incluye los subtipos con delirios y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por sustancias, que incluye los subtipos con delirios (293.81) y con alucinaciones (293.82); y trastorno psicótico no especificado (298.9).

- 15 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos de ansiedad que incluyen crisis de angustia; trastorno de angustia que incluye trastorno de angustia sin agorafobia (300.01) y trastorno de angustia con agorafobia (300.21); agorafobia; agorafobia sin antecedentes de trastorno de angustia (300.22), fobia específica (300.29, anteriormente fobia simple) que incluye los subtipos de tipo animal, de tipo ambiental, de tipo sangre-inyecciones-daño, de tipo situacional y otros tipos), fobia social (trastorno de ansiedad social (300.23), trastorno obsesivo-compulsivo (300.3), trastorno por estrés postraumático (309.81), trastorno por estrés agudo (308.3), trastorno de ansiedad generalizada (300.02), trastorno de ansiedad debido a afección médica general (293.84), trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad por separación (309.21), trastorno de adaptación con ansiedad (309.24) y trastorno de ansiedad no especificado (300.00).

- 25 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos relacionados con sustancias tales como dependencia de sustancias, deseo de consumo de sustancias y abuso de sustancias; trastornos inducidos por sustancias tales como intoxicación por sustancias, abstinencia de sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia persistente inducida por sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno con percepción alucinógena persistente (escenas retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol tales como dependencia del alcohol (303.90), abuso de alcohol (305.00), intoxicación por alcohol (303.00), abstinencia del alcohol (291.81), delirio por intoxicación por alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por el alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por el alcohol, trastorno del estado de ánimo inducido por el alcohol, trastorno del estado de ansiedad inducido por el alcohol, disfunción sexual inducida por el alcohol, trastorno de sueño inducido por el alcohol y trastorno relacionado con el alcohol no especificado (291.9); trastornos relacionados con las anfetaminas (o sustancias similares a anfetaminas) tales como la dependencia de anfetaminas (304.40), adicción a las anfetaminas (305.70), intoxicación por anfetaminas (292.89), abstinencia de anfetaminas (292.0), delirio por intoxicación de anfetaminas, trastorno psicótico inducido por anfetaminas, trastorno del estado de ánimo inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, disfunción sexual inducida por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas y trastorno no especificado relacionado con las anfetaminas (292.9); trastornos relacionados con la cafeína tales como la intoxicación por cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño inducido por cafeína y trastorno no especificado relacionado con la cafeína (292.9); trastornos relacionados con cannabis, tales como la dependencia de cannabis (304.30), abuso de cannabis (305.20), intoxicación por cannabis (292.89), delirio por intoxicación por cannabis, trastorno psicótico inducido por cannabis, trastorno de ansiedad inducido por cannabis y trastorno relacionado con cannabis no especificado (292.9); trastornos relacionados con cocaína, tales como la dependencia de cocaína (304.20), abuso de cocaína (305.60), intoxicación por cocaína (292.89), abstinencia de cocaína (292.0), delirio por intoxicación por cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína, trastorno del estado emocional inducido por cocaína, trastorno de ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, trastorno del sueño inducido por cocaína y trastorno relacionado con la cocaína no especificado (292.9); trastornos relacionados con alucinógenos, tales como la dependencia de alucinógenos (304.50), abuso de alucinógenos (305.30), intoxicación por alucinógenos (292.89), trastorno alucinógeno con percepción persistente (escenas retrospectivas) (292.89), delirio por intoxicación con alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos, trastorno del estado de ánimo inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por consumo de alucinógenos y trastorno relacionado con alucinógenos no especificado (292.9); trastornos relacionados con inhalantes tales como la dependencia de inhalantes (304.60), abuso de inhalantes (305.90), intoxicación por inhalantes (292.89), delirio por intoxicación por inhalantes, demencia persistente inducida por inhalantes, trastorno psicótico inducido por inhalantes, trastorno del estado de ánimo inducido por inhalantes, trastorno de ansiedad inducido por inhalantes y trastorno relacionado con inhalantes no especificado (292.9); trastornos relacionados con la nicotina tales como la dependencia de nicotina (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) y trastorno relacionado con la nicotina no especificado (292.9); trastornos relacionados con opiáceos, tales como la dependencia de opiáceos (304.00), abuso de opiáceos (305.50), intoxicación por opiáceos (292.89), abstinencia de opiáceos (292.0), delirio por intoxicación por opiáceos, trastorno

- psicótico inducido por opiáceos, trastorno del estado de ánimo inducido por opiáceos, disfunción sexual inducida por opiáceos, trastorno del sueño inducido por opiáceos y trastorno relacionado con opiáceos no especificado (292.9); trastornos relacionados con la fenciclidina (o análogos de fenciclidina) tales como dependencia de fenciclidina (304.60), abuso de fenciclidina (305.90), intoxicación por fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación por fenciclidina, trastorno psicótico inducido por fenciclidina, trastorno del estado de ánimo inducido por fenciclidina, trastorno de ansiedad inducido por fenciclidina y trastorno relacionado con fenciclidina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, tales como la dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (304.10), abuso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0), delirio por intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del estado de ánimo inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, y trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos no especificado (292.9); trastorno relacionado con varias sustancias tal como la dependencia de varias sustancias (304.80); y trastornos relacionados con otras sustancias (o desconocidas) tales como esteroides anabolizantes, inhalantes de nitrato y óxido nítrico.
- Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para potenciar la cognición que incluyen el tratamiento del deterioro cognitivo en otras enfermedades tales como la esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psiquiátricos y afecciones psicóticas, asociadas con el deterioro cognitivo, p. ej. la enfermedad de Alzheimer. Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden usar para la profilaxis del deterioro cognitivo, tal como puede estar asociado con otras enfermedades tales como la esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psiquiátricos y afecciones psicóticas, asociadas con el deterioro cognitivo, p. ej. la enfermedad de Alzheimer.
- Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis trastornos del sueño que incluyen trastornos primarios del sueño tales como disomnias tales como insomnio primario (307.42), hipersomnia primaria (307.44), narcolepsia (347), trastornos del sueño relacionado con la respiración (780.59), trastorno del ritmo circadiano (307.45) y disomnia no especificada (307.47); trastornos primarios del sueño tales como parasomnias tales como trastorno de pesadillas (307.47), trastorno de terrores nocturnos (307.46), trastorno de sonambulismo (307.46) y parasomnia no especificada (307.47); trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental tal como insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) e hipersomnia relacionada con otro trastorno mental (307.44); trastornos del sueño debidos a una afección médica general, en particular alteraciones del sueño asociadas con trastornos neurológicos, dolor neuropático, síndrome de piernas inquietas, enfermedades cardíacas y pulmonares; y trastorno del sueño inducido por sustancias que incluye los subtipos de tipo insomnio, tipo hipersomnia, tipo parasomnia y tipo mixto; apnea del sueño y síndrome de jet-lag.
- Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos de la conducta alimentaria tales como la anorexia nerviosa (307.1) que incluye los subtipos de tipo restrictivo y de tipo compulsivo/purgativo; bulimia nerviosa (307.51) que incluye los subtipos de tipo purgativo y de tipo no purgativo; obesidad; trastorno de alimentación compulsiva; trastorno por atracón; y trastorno de alimentación no especificado (307.50).
- Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos del espectro del autismo que incluyen el trastorno autista (299.00), trastorno de Asperger (299.80), trastorno de Rett (299.80), trastorno desintegrativo infantil (299.10) y trastorno generalizado del desarrollo no especificado (299.80, que incluye autismo atípico).
- Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis del trastorno por déficit de atención con hiperactividad que incluye los subtipos de trastorno por déficit de atención con hiperactividad de tipo combinado (314.01), trastorno por déficit de atención con hiperactividad de tipo con predominio del déficit de atención (314.00), trastorno por déficit de atención con hiperactividad de tipo con predominio hiperactivo-impulsivo (314.01) y trastorno por déficit de atención con hiperactividad no especificado (314.9); trastorno hiperkinético; trastornos de comportamiento perturbador tales como trastorno de comportamiento que incluye los subtipos de tipo de inicio en la infancia (321.81), de tipo de inicio en la adolescencia (312.82) y de inicio no especificado (312.89), trastorno negativista desafiante (313.81) y trastorno de comportamiento perturbador no especificado; y trastornos de tics y trastorno de la Tourette (307.23).
- Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos de la personalidad que incluyen 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 obsesivo-compulsivo de la personalidad (301.4) y trastorno de la personalidad no especificado (301.9).

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de disfunciones sexuales que incluyen trastornos del deseo sexual tales como trastorno del deseo sexual hipoactivo (302.71), y trastorno por aversión al sexo (302.79); trastornos de la excitación sexual tales como trastorno de excitación sexual en la mujer (302.72) y trastorno de la erección en el varón (302.72); trastornos orgásmicos tales como trastorno orgásmico femenino (302.73), trastorno orgásmico masculino (302.74) y eyaculación precoz (302.75); trastorno sexual por dolor tales como dispareunia (302.76) y vaginismo (306.51); disfunción sexual no especificada (302.70); parafilias tales como exhibicionismo (302.4), fetichismo (302.81), frotteurismo (302.89), pedofilia (302.2), masoquismo sexual (302.83), sadismo sexual (302.84), fetichismo transvestista (302.3), voyeurismo (302.82) y parafilia no especificada (302.9); trastornos de la identidad sexual tales como trastorno de la identidad sexual en niños (302.6) y trastorno de la identidad sexual en adolescentes o adultos (302.85); y trastorno sexual no especificado (302.9).

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastorno del control de los impulsos: trastorno explosivo intermitente (312.34), cleptomanía (312.32), juego patológico (312.31), piromanía (312.33), tricotilomanía (312.39), trastorno del control de los impulsos no especificado (312.3), atracón, compras compulsivas, comportamiento sexual compulsivo y acumulación compulsiva.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de trastornos del oído que incluyen neuropatía auditiva, trastorno del procesamiento auditivo, hipoacusia que incluye hipoacusia súbita, hipoacusia inducida por ruido, hipoacusia inducida por sustancias, y hipoacusia en adultos mayores de 60 (presbiacusia), u acúfenos.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad de Ménière, trastornos del equilibrio y trastornos del oído interno.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de la hiperacusia y alteraciones de la percepción de intensidad sonora, que incluye el síndrome del cromosoma X frágil y autismo.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de la epilepsia, (que incluye, pero no se limita a epilepsias relacionadas con la localización, epilepsias generalizadas, epilepsias con crisis tanto generalizadas como locales), crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, crisis como complicación de una enfermedad o afección (tales como crisis asociadas con encefalopatía, fenilcetonuria, enfermedad de Gaucher juvenil, epilepsia mioclónica progresiva de Lundborg, accidente cerebrovascular, traumatismo craneal, estrés, cambios hormonales, consumo de drogas o abstinencia, consumo de alcohol o abstinencia, falta de sueño, fiebre, infección, y similares), temblor esencial, síndrome de piernas inquietas, crisis parciales y generalizadas (que incluyen crisis tónicas, clónicas, tónico-clónicas, atónicas, mioclónicas, de ausencia), crisis generalizadas secundarias, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsias de ausencia (que incluyen de la infancia, juvenil, mioclónica, fotoinducida e inducida con patrón), encefalopatías epilépticas graves (que incluyen relacionadas con hipoxia y síndrome de Rasmussen), convulsiones febriles, epilepsia parcial continua, epilepsia mioclónica progresiva (que incluye la enfermedad Unverricht-Lundborg y la enfermedad de Lafora), crisis/epilepsia postraumáticas incluidos los relacionados con lesiones en la cabeza, epilepsias reflejas simples (que incluyen fotosensible, somatosensorial y propioceptiva, audiogénico y vestibular), trastornos metabólicos comúnmente asociadas con la epilepsia como la epilepsia dependiente de piridoxina, enfermedad de Menkes del rizado el pelo, enfermedad de Krabbe, epilepsia debida al abuso de alcohol y drogas (p. ej. la cocaína), malformaciones corticales asociadas con la epilepsia (p. ej. síndrome de doble corteza o heterotopía subcortical en banda), anomalías cromosómicas asociadas con crisis o epilepsia tales como monosomía parcial (15Q)/síndrome de Angelman).

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento o profilaxis de trastornos auditivos o esquizofrenia.

También se describe un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o profilaxis del trastorno bipolar o manía.

En una realización de la descripción, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o profilaxis de la ataxia, tal como ataxia espinocerebelosa.

En una realización de la descripción, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o profilaxis del deterioro cognitivo.

El término "tratamiento" o "tratar" como se usa en la presente memoria incluye el control, mitigación, reducción o modulación de la enfermedad y sus síntomas.

El término "profilaxis" se usa en la presente memoria para indicar la prevención de síntomas de una enfermedad o trastorno en un sujeto o la prevención de la reaparición de síntomas de una enfermedad o trastorno en un sujeto aquejado, y no se limita a la prevención completa de una enfermedad.

También se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno donde se requiere un modulador

de Kv3, por ejemplo, aquellas enfermedades y trastornos mencionados en lo que antecede, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 También se describe un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno donde se requiere un modulador de Kv3, por ejemplo, las enfermedades y trastornos mencionados en lo que antecede.

También se describe el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno donde se requiere un modulador de Kv3, por ejemplo, las enfermedades y trastornos mencionados en lo que antecede.

- 10 También se describe un método para tratar la depresión y trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia, trastornos de abuso de sustancias, trastornos del sueño o epilepsia, por ejemplo, para las indicaciones mencionadas en lo que antecede, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de un modulador de KV3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 15 Para usar en terapia, los compuestos de la invención normalmente se administran como una composición farmacéutica. También se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar por cualquier método conveniente, p. ej., por administración oral, bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica, y las composiciones farmacéuticas adaptadas en consecuencia. Otras posibles vías de administración incluyen la intratímpano e intracoclear.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables que son activos cuando se administran por vía oral, se pueden formular como líquidos o sólidos, p. ej., como jarabes, suspensiones, emulsiones, comprimidos, cápsulas o pastillas.

- 25 Una formulación líquida en general consistirá en una suspensión o solución del principio activo en un vehículo o vehículos líquidos adecuados, p. ej., un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente de suspensión, conservante, saborizante y/o agente colorante.

- 30 Una composición en forma de un comprimido se puede preparar usando cualquier o cualesquiera vehículos farmacéuticos adecuados para preparar formulaciones sólidas, tales como estearato magnésico, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

- 35 Una composición en forma de una cápsula se puede preparar usando procedimientos de encapsulación rutinarios, p. ej., se pueden preparar gránulos que contienen el principio activo usando vehículos convencionales y después llenar la cápsula de gelatina dura; alternatively, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticos adecuados, p. ej. gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y después llenar con la dispersión o suspensión una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión del principio activo en un vehículo acuoso estéril o aceite aceptable por vía parenteral, p. ej., polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Alternativamente, la solución se puede liofilizar y después reconstituir con un disolvente adecuado, justo antes de la administración.

- 40 Las composiciones para administración nasal se pueden formular convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol comprenden típicamente una solución o suspensión fina del principio activo en un disolvente acuoso o no acuoso, farmacéuticamente aceptable, y normalmente se presentan en cantidades individuales o múltiples dosis, en forma estéril en un envase herméticamente cerrado que puede tener forma de un cartucho o recarga para usar con un dispositivo de atomización. Alternativamente, el envase herméticamente
- 45 cerrado puede ser un dispositivo de dispensación desechable tal como un inhalador nasal de una sola dosis, o un dispensador de aerosol provisto de una válvula dosificadora. Cuando la forma farmacéutica comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido, p. ej., aire, o un propulsor orgánico tal como fluoroclorohidrocarbano o hidrofluorocarbano. Las formas farmacéuticas de aerosol también pueden tener forma de atomizadores de bomba.

- 50 Las composiciones adecuadas para la administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar y pastillas donde el principio activo está formulado con un vehículo tal como azúcar o goma arábiga, tragacanto o gelatina y glicerina.

Las composiciones para la administración rectal están convenientemente en forma de supositorios que contienen una base de supositorio convencional tal como manteca de cacao.

Las composiciones adecuadas para la administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches.

En una realización, la composición está en forma de dosis unitaria tal como un comprimido, cápsula o ampolla.

- 5 La composición puede contener de 0,1% a 100% en peso, por ejemplo de 10 a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 0% a 99% en peso, por ejemplo de 40% a 90% en peso, del vehículo, dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 0,05 mg a 1000 mg, por ejemplo de 1,0 mg a 500 mg, del material activo, dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 50 mg a 1000 mg, por ejemplo de 100 mg a 400 mg, del vehículo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto usada en el tratamiento de los trastornos mencionados antes, variará de la forma habitual con la gravedad de los trastornos, el peso del que lo padece y otros factores similares. Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias pueden ser de 0,05 a 1000 mg, más adecuadamente de 1,0 a 500 mg, y dichas dosis se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo dos o tres veces al día. Dicho tratamiento se puede prolongar durante una serie de semanas o meses.

En un aspecto adicional se describe una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

- 15 En otro aspecto se describe un compuesto de fórmula (I), para usar en combinación con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

Cuando los compuestos se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar de forma secuencial o simultánea por cualquier ruta conveniente.

- 20 Las combinaciones mencionadas antes se pueden presentar de forma conveniente para usar en la forma de una formulación farmacéutica y por lo tanto las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido antes junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Los componentes individuales de las combinaciones también se pueden administrar por separado, por la misma o diferentes rutas.

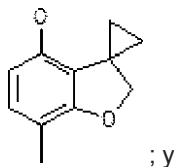
- 25 Cuando un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se usa solo. Las dosis adecuadas serán fácilmente apreciadas por los expertos en la técnica.

- 30 Una composición farmacéutica, que se puede preparar mediante mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica, normalmente está adaptada para la administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o infundibles o supositorios. En general se prefieren las composiciones administrables por vía oral.

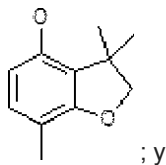
- 35 Además, la presente descripción se refiere a un método para la fabricación de compuestos de fórmula (I). En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a nuevos compuestos intermedios de uso en la fabricación de compuestos de fórmula (I), y a la fabricación de dichos compuestos intermedios.

Los compuestos intermedios particulares de interés incluyen:

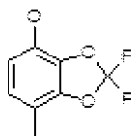
7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-ol (compuesto intermedio 13)



- 40 3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ol (compuesto intermedio 27)

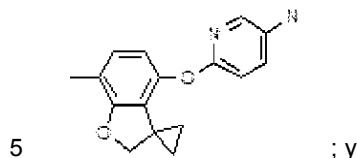


2,2-difluoro-7-metil-1,3-benzodioxol-4-ol (compuesto intermedio 37)

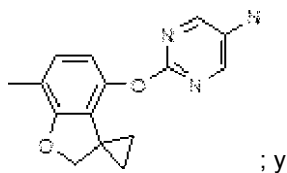


Otros compuestos intermedios de interés son las anilidas:

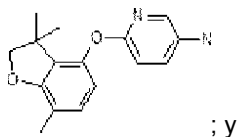
6-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-il)oxipiridin-3-amina (compuesto intermedio 15)



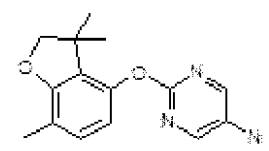
2-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-il)oxipirimidin-5-amina (compuesto intermedio 19)



6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxil-3-piridinamina (compuesto intermedio 29)



10 2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxil-5-pirimidinamina (compuesto intermedio 33)



BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La presente invención se ilustra, solo a modo de ejemplo, con referencia a las siguientes figuras en las que:

Figura 1a

- 15 Corrientes de hKv3.2 registradas usando el ensayo descrito en el ejemplo biológico 1. Los datos mostrados son las corrientes individuales a lo largo del periodo del paso de voltaje despolarizante a -15 mV registradas de 4 células diferentes en dos concentraciones del compuesto del ejemplo de referencia RE1. Los datos se ajustan por una sola curva exponencial (líneas negras) usando el procedimiento de ajuste de Prism versión 5 (Graphpad Software Inc).

Figura 1b

- 20 Corrientes de hKv3.2 registradas usando el ensayo descrito en el ejemplo biológico 1. Los datos mostrados son las corrientes individuales a lo largo del periodo del paso de voltaje despolarizante a -15 mV registradas de 2 células diferentes en dos concentraciones del compuesto del ejemplo de referencia RE3. Los datos se ajustan por una sola curva exponencial (líneas negras) usando el procedimiento de ajuste de Prism versión 5 (Graphpad Software Inc).

Figura 2

Registros hechos a partir de interneuronas de "disparo rápido" identificadas en la corteza somatosensorial del ratón.

Parte experimental

La invención se ilustra por los compuestos descritos a continuación.

5 Equipamiento analítico

Los materiales de partida, reactivos y disolventes se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional salvo que se exponga otra cosa. Salvo que se exponga otra cosa, todos los compuestos con centros quirales son racémicos. Cuando se describe que las reacciones se han llevado a cabo de una forma similar a reacciones descritas de forma más completa anteriormente, las condiciones de reacción generales usadas eran esencialmente las mismas. Las condiciones de tratamiento usadas eran de los tipos convencionales en la técnica, pero se pueden haber adaptado de una reacción a otra. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote al que se hace referencia. Los compuestos sintetizados, pueden tener diferentes purzas en el intervalo de por ejemplo 85% a 98%. Los cálculos del número de moles y rendimiento en algunos casos se ajustan para esto.

15 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) (^1H ; ^{13}C y ^{19}F) se registraron en instrumentos Varian a 300, 400, 500 o 600 MHz, o en instrumentos Bruker a 400 MHz. Los desplazamientos químicos se dan en ppm (δ) usando la línea del disolvente residual como la referencia interna. Los patrones de desdoblamiento se designan como s (singlete), s an. (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes) y m (multiplete). Los espectros de RMN se registraron a temperaturas en el intervalo de 25 a 30°C.

20 Los espectros de masas por infusión directa (MS) se realizaron en un espectrómetro de masas, que trabajaba en modo de ionización ES (+) y ES (-) acoplado con un instrumento de HPLC Agilent 1100 Series [Los análisis por LC/MS-ESI(+) se realizaron en un Supelcosil ABZ+Plus (33x4,6 mm, 3 μm) (fase móvil: de 10% de [CH_3CN +TFA al 0,05%] a 90% de [CH_3CN +TFA al 0,05%] y 10% [agua] en 2,2 min, en estas condiciones durante 2,8 min. T= 45 °C, flujo = 0,9 ml/min)]. El uso de esta metodología se indica por "MS_2 (ESI)" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

25 *Control de calidad:* LC/MS-ES+ condiciones ácidas, se realizó en una columna Zorbax SB C18 (1,8 μm 3 x 50 mm). Fase móvil: **A:** (H_2O + TFA al 0.05% en vol.) / **B:** (CH_3CN + TFA al 0.05% en vol). Gradiente: t = 0 min 0% (B), de 0 a 95% (B) en 2,5 min, 95% (B) durante 0,2 min, de 95 a 100% (B) en 0,2 min, 100% (B) durante 0,4 min, de 100% a 0% (B) en 0,1 min. Tiempo de detención 4 min. T de la columna = 60°C. Caudal: 1,5 ml/min. Intervalo de masas ES+: (100-1000 uma, F=60). Longitudes de onda de detección UV: DAD 1A = 220,8, DAD 1B = 254,8. El uso de esta metodología se indica por "LC/MS: QC_3_MIN" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

Cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento con un gradiente ácido:

35 Corriente iónica total (TIC) y los barridos cromatográficos de DAD UV junto con los espectros de MS y UV asociados con los picos, se tomaron en un sistema de UPLC/MS AcquityTM equipado con un detector PDA 2996 y acoplado con un espectrómetro de masas Waters Micromass ZQTM que trabaja en el modo de ionización por electropulverización positivo o negativo [LC/MS - ES (+ o -): los análisis se llevaron a cabo usando una columna AcquityTM UPLC BEH C18 (50 x 2,1 mm, tamaño de partículas 1,7 μm). *Método general:* Fase móvil: **A:** (agua+ HCO_2H al 0,1%) / **B:** (CH_3CN + HCO_2H al 0,06%). Gradiente: t = 0 min 3% (B), t = 0,05 min 6% (B), t = 0,57 min 70% (B), t = 1,06 min 99% (B) permaneciendo durante 0,389 min, t = 1,45 min 3% (B), tiempo de detención 1,5 min. T de la columna = 40°C. Caudal = 1,0 ml/min. Intervalo de masas: ES (+): 100-1000 uma. ES (-): 100-800 uma. Intervalo de detección UV: 210-350 nm. El uso de esta metodología se indica por "UPLC" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

Cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento con un gradiente básico

45 La corriente iónica total (TIC) y las señales cromatográficas de DAD UV junto con los espectros de MS y UV asociados con los picos, se tomaron en un sistema de UPLC/MS AcquityTM equipado con un detector PDA y acoplado con un espectrómetro de masas Waters SQD que trabaja en el modo de ionización por electropulverización alternado positivo y negativo [LC/MS - ES +/-: los análisis se llevaron a cabo usando una columna AcquityTM UPLC BEH C18 (50 x 2,1 mm, tamaño de partículas 1,7 μm). Fase móvil: **A:** (solución acuosa de NH_4HCO_3 10 mM (ajustada a pH 10 con amoniaco)) / **B:** CH_3CN . Gradiente: t = 0 min 3% (B), t = 1,06 min 99% (B) permaneciendo durante 0,39 min, t = 1,46 min 3% (B), tiempo de detención 1,5 min. T de la columna = 40 °C. Caudal = 1,0 ml/min. Intervalo de masas: ES (+): 100-1000 uma. ES (-): 100-1000 uma. Intervalo de detección UV: 220-350 nm. El uso de esta metodología se indica por "UPLC_B" en la caracterización analítica de los compuestos descritos.

55 En una serie de preparaciones, la purificación se llevó a cabo usando sistemas de cromatografía ultrarrápida automática de Biotage (SP1 y SP4) o Flash Master Personal.

Las cromatografías ultrarrápidas se llevaron a cabo en gel de sílice de nº de malla 230-400 (suministrado por Merck AG Darmstadt, Alemania) o en gel de sílice de nº de malla 300-400 (suministrado por Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.), cartuchos preempaquetados Varian Mega Be-Si, cartuchos de sílice preempaquetados Biotage (p. ej. cartucho SNAP Biotage).

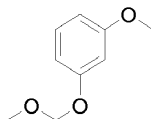
5 Abreviaturas:

	AIBN	azoisobutironitrilo
	BuLi	butil-litio
	CDCl ₃	cloroformo deuterado
	CCl ₄	tetracloruro de carbono
10	D ₂ O	agua deuterada
	DCM	diclorometano
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
15	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DMSO- <i>d</i> ₆	dimetilsulfóxido deuterado
	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOAc	acetato de etilo
20	EtOH	etanol
	h	horas
	H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
	HATU	hexafluorofosfato de (O-7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio)
	HCO ₂ H	ácido fórmico
25	HCl	cloruro de hidrógeno
	K ₂ CO ₃	carbonato potásico
	KHDMS	hexametildisilazida potásica
	KOH	hidróxido potásico
	LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
30	MeCN /CH ₃ CN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	MDAP	autopurificación dirigida por masa
	MOM	metoximetilo
	MOM-Cl	éter de clorometilo y metilo
35	NaH	hidruro sódico
	Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
	NBS	N-bromosuccinimida
	Na ₂ CO ₃	carbonato sódico

	NaOH	hidróxido sódico
	NaOMe	metóxido sódico
	NH ₄ OH	hidróxido amónico
	NH ₄ HCO ₃ H	bicarbonato amónico
5	RMN	resonancia magnética nuclear
	Pd/C	paladio sobre carbón
	PE	éter de petróleo
	t.a.	temperatura ambiente
	<i>sec</i> -BuLi	<i>sec</i> -butil-litio
10	SCRC	Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd
	T3P	anhídrido propilfosfónico
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	TBME	éter de <i>terc</i> -butilo y metilo
	TEA	triethylamina
15	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano

Compuesto intermedio 1

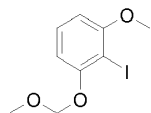
1-(metiloxi)-3-[[[(metiloxi)metil]oxi]benceno



- 20 A una solución de 3-(metiloxi)fenol (10,38 g, 84 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml, SCRC) se añadió NaH (60% en peso, 1,824 g, 76 mmol, Aldrich) en porciones enfriando con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió éter de bromometilo y metilo (9,5 g, 76 mmol, SCRC). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió agua (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 veces 50 ml, SCRC) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc: PE = 1: 100) para dar el compuesto del título (10,2 g) en forma de un líquido incoloro.
- 25

Compuesto intermedio 2

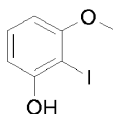
2-yodo-1-(metiloxi)-3-[[[(metiloxi)metil]oxi]benceno



- 30 A una solución de 1-(metiloxi)-3-[[[(metiloxi)metil]oxi]benceno (compuesto intermedio 1, 10 g, 59,5 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml, SCRC) previamente enfriada a -78 °C se añadió gota a gota BuLi (2,5 M en THF, 28,5 ml, 71,3 mmol, SCRC), manteniendo la temperatura inferior a menos de -70°C. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a -70°C durante 2 horas y se añadió gota a gota una solución de yodo (15,09 g, 59,5 mmol, SCRC) en THF (50 ml, SCRC). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces 300 ml, SCRC) y las capas orgánicas combinadas se secaron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice con, como eluyentes, EtOAc:PE (1/100) para dar el compuesto del título (16,2 g) en forma de un líquido amarillo.
- 35

Compuesto intermedio 3

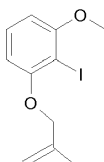
2-yodo-3-(metiloxi)fenol



- 5 En una solución de 2-yodo-1-(metiloxi)-3-[(metiloxi)metil]oxi]benceno (compuesto intermedio 2, 16,2 g, 55,1 mmol) en diclorometano (100 ml, SCRC) se burbujeó HCl (g) durante 30 min. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml,) y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml, SCRC). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc:PE = 1:50) para dar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (10,3 g).

10 Compuesto intermedio 4

2-yodo-1-(metiloxi)-3-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]benceno

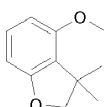


- 15 A una solución de 2-yodo-3-(metiloxi)fenol (compuesto intermedio 3, 10,3 g) en DMF (100 ml, SCRC) se añadió NaH (60% en peso, 1,977 g, 49,4 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió 3-cloro-2-metil-1-propeno (3,73 g, 41,2 mmol, Aldrich). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió agua (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 veces 200 ml, SCRC) y las capas orgánicas combinadas se secaron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice con, como eluyentes, EtOAc/PE (1/30) para dar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (11,6 g)

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,25 (1H, t), 6,52 - 6,47 (2H, m), 5,21 (1H, s), 5,01 (1H, s), 4,49 (2H, s), 3,89 (3H, s), 1,87 (3H, s)

Compuesto intermedio 5

3,3-dimetil-4-(metiloxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano

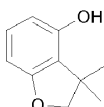


- 25 A una solución de 2-yodo-1-(metiloxi)-3-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]benceno (compuesto intermedio 4, 6,08 g) en tolueno (50 ml, SCRC) se añadió AIBN (3,61 g, 21,99 mmol, SCRC) y tributilestannano (11,60 g, 40,0 mmol, Aldrich). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces 200 ml, SCRC).
30 Las capas orgánicas combinadas se secaron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice con, como eluyentes, EtOAc/PE (1/50) para dar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (2,7 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,05 (1H, t), 6,50 (1H, d), 6,39 (1H, d), 4,14 (2H, s), 3,77 (3H, s), 1,34 (6H, s);

Compuesto intermedio 6

3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol



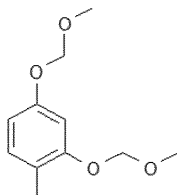
- 35 A una solución de 3,3-dimetil-4-(metiloxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano (compuesto intermedio 5, 4,0 g) en diclorometano (100 ml, SCRC) se añadió BBr₃ (6,37 ml, 67,3 mmol, SCRC) gota a gota enfriando con hielo. Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se añadió agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 veces 100 ml, SCRC) y las capas orgánicas combinadas se secaron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice con EtOAc/PE (1/20)

como eluyentes, para dar el compuesto del título (2,8 g)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6,98 - 6,94 (1H, t), 6,41 - 6,39 (1H, dd), 6,25 - 6,23 (1H, dd), 4,21 (2H, s), 1,45 (6H, s); MS_2: MS: 163 [M-H] $^-$.

Compuesto intermedio de referencia 7

5 2,4-bis(metoximetoxi)-1-metil-benceno

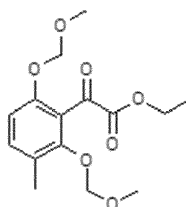


10 A una solución de 4-metilbenceno-1,3-diol (4 g, 32,26 mmol) en N,N-Dimetilformamida seca (30 ml) a 0°C se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral) (3,87 g, 96,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. Se añadió rápidamente MOM-Cl (7,35 ml, 96,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora mientras se dejaba que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente. La reacción se inactivó con salmuera (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x80 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera helada (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 100 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyentes dando el compuesto del título (6,1 g, mmol) en forma de un aceite incoloro.

15 LC/MS: QC_3_MIN: Rt= 1,811 min; 213 [M+H] $^+$.

Compuesto intermedio de referencia 8

2-[2,6-bis(metoximetoxi)-3-metil-fenil]-2-oxo-acetato de etilo

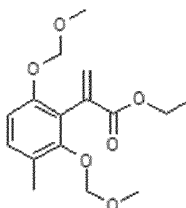


20 A una solución de 2,4-bis(metoximetoxi)-1-metil-benceno (compuesto intermedio 7, 5,5 g, 25,94 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 ml) a temperatura ambiente se añadió BuLi 1,6 M en hexano (19,45 ml, 31,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió (mediante cánula) a una solución de cloro(oxo)acetato de etilo (4,35 ml, 38,9 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. La reacción se inactivó con agua (20ml), se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 100 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyente dando el compuesto del título (4,65 g) en forma de un aceite amarillo claro.

25 LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,865 min.

30 Compuesto intermedio de referencia 9

2-[2,6-bis(metoximetoxi)-3-metil-fenil]prop-2-enoato de etilo



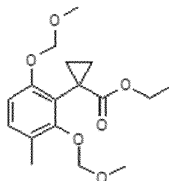
35 A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (8,78 g, 24,6 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 ml) a 0°C se añadió lentamente una solución de KHMDS 0,5 M en tolueno (44,22 ml, 22,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C y durante 45 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C

y se añadió lentamente a una solución de 2-[2,6-bis(metoximetoxi)-3-metil-fenil]-2-oxo-acetato de etilo (compuesto intermedio 8, 4,6 g, 14,74 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C. La reacción se inactivó con agua (50 ml), se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 100 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyentes dando el compuesto del título (3,8 g) en forma de un aceite incoloro.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,930 min.

Compuesto intermedio de referencia 10

1-[2,6-bis(metoximetoxi)-3-metil-fenil]ciclopropanocarboxilato de etilo

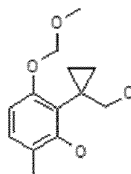


A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (4,4 g, 20 mmol) en dimetilsulfóxido seco (30 ml) se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral) (0,720 g, 18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió lentamente una solución de 2-[2,6-bis(metoximetoxi)-3-metilfenil]prop-2-enoato de etilo (compuesto intermedio 9, 3,5 g, 11,29 mmol) en dimetilsulfóxido seco (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml), se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 100 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyentes dando el compuesto del título (3,1 g) en forma de un aceite incoloro.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,028 min.

Compuesto intermedio de referencia 11

2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-3-(metoximetoxi)-6-metil-fenol

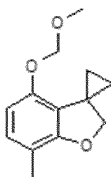


A una solución de 1-[2,6-bis(metoximetoxi)-3-metil-fenil]ciclopropanocarboxilato de etilo (compuesto intermedio 10, 300 mg, 0,93 mmol) en etanol (10 ml) se añadió HCl 6 N en agua (0,4 ml, 2,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. Los disolventes combinados se separaron a presión reducida. El residuo se volvió a suspender en tolueno seco (10 ml) y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano seco (10 ml), la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (80 mg, 2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Después se añadió MOM-Cl (0,083 ml, 1,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C. Se añadió LiAlH₄ (1 M en THF, 1,2 ml, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó más durante 1 hora a la misma temperatura. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml), se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 7:3 como eluyentes dando el compuesto del título (70 mg) en forma de un sólido blanco.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,690 min; 239 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 12

4-(metoximetoxi)-7-metil-espiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]

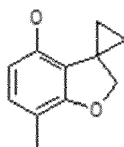


A una solución de 2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-3-(metoximetoxi)-6-metil-fenol (compuesto intermedio 11, 65 mg, 0,27 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se añadió trifenilfosfina (84 mg, 0,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta disolución completa de la misma. Después se añadió gota a gota DIAD (0,056 ml, 0,285 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 8:2 como eluyentes dando el compuesto del título (40 mg) en forma de un aceite amarillo claro.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,024 min; 221 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 13

7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-ol

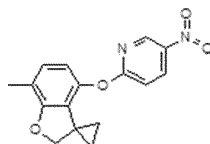


A una solución de 4-(metoximetoxi)-7-metil-espiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano] (compuesto intermedio 12, 38 mg, 0,17 mmol) en etanol (5 ml), se añadió HCl 6 N en agua (0,1 ml, 0,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. Los disolventes combinados se separaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 7:3 como eluyentes dando el compuesto del título (24 mg) en forma de un sólido naranja claro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,02 (1H, s), 6,65 (1H, d), 6,06 (1H, d), 4,36 (2H, s), 2,02 (3H, s), 1,40-1,44 (2H, m), 0,77-0,82 (2H, m). ROESY (400 MHz, DMSO-d₆): correlación NOE entre el protón a 6,65 ppm y los protones (CH₃) a 2,02 ppm, correlación NOE entre el protón a 9,02 ppm y el protón a 6,06 ppm. LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,647 min; 177 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 14

2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-5-nitro-piridina

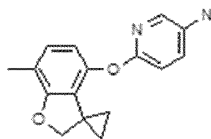


A una solución de 7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-ol (compuesto intermedio 13, 176 mg, 1 mmol) en DMF seca (4 ml) se añadieron carbonato potásico (207 mg, 1,5 mmol) y después 2-cloro-5-nitropiridina (158 mg, 1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 80°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactivó con agua (2 ml), se diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó dando el compuesto del título (270 mg) en forma de un sólido naranja que se usó en la siguiente etapa como material bruto sin más purificación.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,138 min; 299 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 15

6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipiridin-3-amina

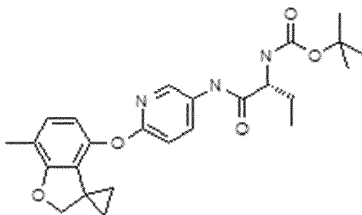


5 A una solución de 2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-5-nitro-piridina (compuesto intermedio 14, 265 mg) en tetrahidrofurano (5 ml)/agua (2,5 ml) se añadieron hierro (245 mg, 4,45 mmol) y después cloruro amónico (238 mg, 4,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 8:2 a ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyentes dando el compuesto del título (203 mg) en forma de un sólido amarillo claro.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,740 min; 269 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 16

15 N-[(1R)-1-[6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]carbamoil]propil]carbamato de terc-butilo

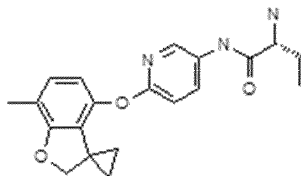


20 A una solución de ácido (2R)-2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)butanoico (36 mg, 0,18 mmol) en DMF seca (1 ml) se añadieron DIPEA (52 µl, 0,3 mmol) y después HATU (65 mg, 0,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a t.a. Después se añadió 6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipiridin-3-amina (compuesto intermedio 15, 40 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (2 ml), se diluyó con salmuera (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 90:10 a ciclohexano/acetato de etilo 60:40 como eluyentes dando el compuesto del título (57 mg) en forma de un sólido blanco.

25 LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,190 min; 454 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 17

(2R)-2-amino-N-[6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]butanamida

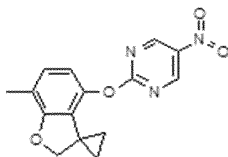


30 A una solución de N-[(1R)-1-[6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]carbamoil]propil]carbamato de terc-butilo (compuesto intermedio 16, 55 mg) en DCM seco (3 ml) a 0°C, se añadió lentamente TFA (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. El disolvente y el exceso de TFA se separaron a presión reducida y el residuo se diluyó con DCM (10 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 mientras se dejaba que el pH llegara a ~8. Se separaron dos fases y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó dando el compuesto del título (41 mg) en forma de un sólido blanco.

35 LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,792 min; 354 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 18

2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-5-nitro-pirimidina

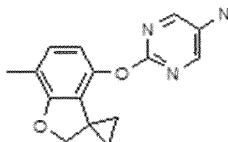


5 A una solución de 7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-ol (compuesto intermedio 13, 176 mg, 1 mmol) en acetonitrilo seco (4 ml) se añadieron carbonato potásico (207 mg, 1,5 mmol) y después 2-cloro-5-nitropirimidina (159 mg, 1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 80°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactivó con agua (2 ml), se diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó dando el compuesto del título (258 mg) en forma de un sólido naranja que se usó en la siguiente etapa como material bruto sin más purificación.

10 LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,007 min; 300 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 19

2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-amina



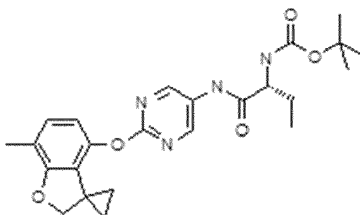
15 A una solución de 2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-5-nitro-pirimidina (compuesto intermedio 18, 255 mg) en tetrahidrofurano (5 ml)/agua (2,5 ml) se añadieron hierro (234 mg, 4,25 mmol) y después cloruro amónico (227 mg, 4,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 8:2 a ciclohexano/acetato de etilo 4:6 como eluyentes dando el compuesto del título (52 mg) en forma de un sólido naranja claro.

20

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,746 min; 270 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 20

25 N-[(1R)-1-[[2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]carbamoil]propil]carbamato de terc-butilo



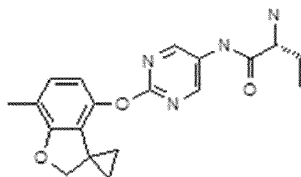
30 A una solución de ácido (2R)-2-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)butanoico (45 mg, 0,222 mmol) en DMF seca (1 ml) se añadieron DIPEA (87 µl, 0,5 mmol) y después HATU (80 mg, 0,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a t.a. Después se añadió 2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-amina (compuesto intermedio 19, 50 mg, 0,185 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (2 ml), se diluyó con salmuera (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 90:10 a ciclohexano/acetato de etilo 60:40 como eluyentes dando el compuesto del título (45 mg) en forma de un sólido blanco.

35

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,109 min; 455 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 21

(2R)-2-amino-N-[2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]butanamida

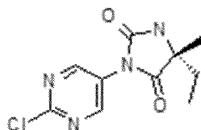


A una solución de N-[(1R)-1-[[2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]carbamoil]propil]carbamato de terc-butilo (compuesto intermedio 20, 42 mg) en DCM seco (3 ml) a 0°C, se añadió lentamente TFA (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. El disolvente y el exceso de TFA se separaron a presión reducida y el residuo se diluyó con DCM (10 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ mientras se dejaba que el pH llegara a ~8. Se separaron dos fases y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó dando el compuesto del título (25 mg) en forma de una goma amarillo claro.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,688 min; 355 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 22

(5R)-3-(2-cloropirimidin-5-il)-5-etil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona



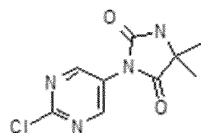
A una solución de trifosgeno (1,38 g, 4,65 mmol) en acetato de etilo (20 ml) a 0°C se añadió lentamente (20 minutos) una solución de 2-cloro-5-aminopirimidina (1 g, 7,75 mmol)/DIPEA (8 ml, 4,65 mmol) en acetato de etilo (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. Manteniendo la mezcla de reacción a 0°C, se aplicó vacío (10 minutos) para separar el exceso de fosgeno. Se añadió una solución de DMAP (0,945 g, 7,75 mmol) en acetato de etilo/diclorometano 1:1 (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a la misma temperatura. Se añadió lentamente una solución de hidrocloreuro de (R)-2-amino-2-metil-butirato de metilo (2,59 g, 15,5 mmol) en acetato de etilo (30 ml) (15 minutos) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La reacción se inactivó con tampón acuoso (pH 3) mientras se dejaba que el pH llegara a ~5-6 y se separaron dos fases. La capa orgánica se lavó con tampón acuoso (pH 3) (2x20 ml) y después salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó dando la urea intermedia en forma de una espuma naranja.

La urea se disolvió en MeOH (20 ml), se añadió NaOMe (0,41 g, 7,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a t.a. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (25 ml) y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó con salmuera (2x20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con Et₂O (10 ml) y se recogió el sólido dando el compuesto del título (1,22 g) en forma de un sólido de color beige.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,341 min; 255 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 23

3-(2-cloropirimidin-5-il)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona



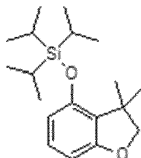
A una solución de trifosgeno (1,38 g, 4,65 mmol) en acetato de etilo (20 ml) a 0°C se añadió lentamente (20 minutos) una solución de 2-cloro-5-aminopirimidina (1 g, 7,75 mmol)/DIPEA (8 ml, 4,65 mmol) en acetato de etilo (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. Manteniendo la mezcla de reacción a 0°C, se aplicó vacío (10 minutos) para separar el exceso de fosgeno. Se añadió una solución de DMAP (0,945 g, 7,75 mmol) en acetato de etilo/diclorometano 1:1 (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a la misma temperatura. Se añadió lentamente (15 minutos) el hidrocloreuro del éster metílico de la 2,2-dimetilglicina (2,37 g, 15,5 mmol) en acetato de etilo (30 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La reacción se inactivó con tampón acuoso (pH 3) mientras se dejaba que el pH llegara a ~5-6 y se separaron dos fases. La capa orgánica se lavó con tampón acuoso (pH 3) (2x20 ml) y después salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó dando la urea intermedia en forma de una espuma naranja.

La urea se disolvió en MeOH (20 ml), se añadió NaOMe (0,41 g, 7,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a t.a. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (25 ml) y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó con salmuera (2x20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con Et₂O (10 ml) y se recogió el sólido dando el compuesto del título (1,08 g) en forma de un sólido naranja.

LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,062 min; 241 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 24

[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi][tris(1-metiletil)]silano

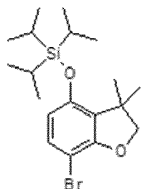


Se disolvió 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol (compuesto intermedio 6, 3,6 g, 21,91 mmol) en THF anhidro (20,0 ml) y la solución incolora se enfrió a 0°C agitando en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de *n*-BuLi 2 M en ciclohexano (13,2 ml, 26,4 mmol) y la solución amarilla resultante se agitó a 0°C durante 10 min. Se añadió gota a gota triflato de triisopropilsililo (7,7 ml, 28,5 mmol): la solución se decoloró casi completamente. Esta se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se le añadió agua (1,0 ml) y los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera tres veces. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad para dar un aceite amarillo que se volvió a disolver en TBME y se lavó dos veces con agua. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (7,4 g) en forma de un aceite amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,94 (1H, t), 6,31-6,36 (1H, m), 6,29 (1H, d), 4,14 (2H, s), 1,28-1,40 (9H, m), 1,09 (18 H, d).

Compuesto intermedio 25

[(7-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi][tris(1-metiletil)]silano

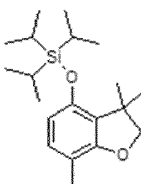


Se disolvió [(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi][tris(1-metiletil)]silano (compuesto intermedio 24, 7,4g, 23,19 mmol) en THF (70,0 ml). Se añadió N-bromosuccinimida (4,2 g, 23,88 mmol) disolviendo en unos minutos. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió más NBS (0,64 g, 3,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. Se añadió CCl₄ (50 ml) a la mezcla de reacción y la solución se evaporó hasta sequedad. El residuo se volvió a suspender en CCl₄ y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El sólido blanco se separó por filtración y la torta húmeda se lavó con más CCl₄. El CCl₄ se intercambió por acetato de etilo y la solución orgánica se lavó tres veces con solución acuosa de 2NaHCO₃ al 2,5% en p/p y finalmente con agua. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (8,6 g) en forma de un aceite marrón.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,14 (1 H, d), 6,29 (1H, d), 4,24 (2H, s), 1,27-1,41 (9H, m), 1,08 (18H, d).

Compuesto intermedio 26

tris(1-metiletil)[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]silano



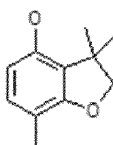
El [(7-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi][tris(1-metiletil)]silano (compuesto intermedio 25, 7,1 g,

17,72 mmol) se disolvió en THF anhidro (72 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió tetrametiletilendiamina (8,0 ml, 53,16 mmol) y la solución amarilla se agitó a 0°C durante 10 min. Se añadió gota a gota una solución de butil-litio 1,6 M en hexano (22,5 ml, 35,4 mmol) a lo largo de 10 minutos y después se agitó a 0°C durante 15 min. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (11 ml, 177,2 mmol) a lo largo de 6 min. El sólido blanco se separó por filtración y la torta húmeda se lavó con THF. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con solución acuosa de NaHCO₃ y una vez con agua. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad para dar un aceite marrón. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyentes dando el compuesto del título (3,6 g) en forma de un aceite marrón.

- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,76 (1H, d), 6,20 (1H, d), 4,14 (2H, s), 2,02 (3H, s), 1,28-1,39 (9H, m), 1,09 (18H, d).

Compuesto intermedio 27

3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol

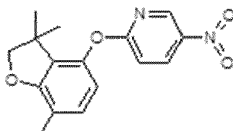


- 15 Se disolvió tris(1-metiletil)[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]silano (compuesto intermedio 26, 3,6 g, 10,84 mmol) en THF (36 ml) para obtener una solución amarillo oscuro. Se añadió TBAF (8,5 g, 32,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de HCl, después solución acuosa de NaHCO₃ y finalmente salmuera. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 95:5 como eluyentes dando el compuesto del título (1,69 g) en forma de un aceite incoloro.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,06 (1H, s), 6,65-6,69 (1H, m), 6,19 (1H, d), 4,11 (2H, s), 1,99 (3H, s), 1,33 (6H, s).

Compuesto intermedio 28

- 25 5-nitro-2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]piridina

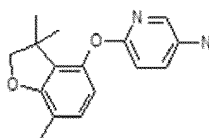


- 30 Se disolvió 3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol (compuesto intermedio 184, 0,9g, 5,0mmol) en CH₃CN (5 ml) en presencia de 2-cloro-5-nitropiridina (790 mg, 5,0 mmol) y K₂CO₃ (1,72 g, 12,5 mmol) y la suspensión resultante se calentó a 60°C durante 1,5 h. La mezcla después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. Se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 90:10 como eluyentes dando el compuesto del título (0,92 g) en forma de un sólido amarillento.

- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,04 (1H, d), 8,61 (1H, dd), 7,24 (1H, d), 7,02 (1H, d), 6,54 (1H, d), 4,21 (2H, s), 2,14 (3H, s), 1,21 (6H, s). RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 166,6, 158,7, 147,2, 144,8, 140,4, 135,8, 130,2, 126,1, 116,7, 114,5, 111,0, 83,6, 42,2, 26,0, 14,4.

Compuesto intermedio 29

6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinamina



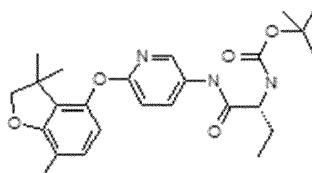
- 40 Se disolvió 5-nitro-2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]piridina (compuesto intermedio 28, 920 mg, 3,0 mmol) en EtOH (13,5 ml) y se agitó en atmósfera de hidrógeno (2 bar) en presencia de Pd/C al 10% en p/p (46 mg, 5% p/p) a temperatura ambiente durante 30 minutos. El catalizador se separó por filtración, se lavó con THF y la

solución resultante se evaporó hasta sequedad para dar un sólido naranja. El producto bruto se cristalizó en MeOH para dar el compuesto del título (565 mg) en forma de un sólido de color beige.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,51 (1H, d), 7,05 (1H, dd), 6,85 (1H, d), 6,69 (1H, d), 6,21 (1H, d), 5,04 (2H, s ancho), 4,19 (2H, s), 2,08 (3H, s), 1,30 (6H, s). RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 158,3, 154,2, 150,7, 141,5, 132,2, 129,6, 125,3, 124,7, 113,9, 112,2, 111,8, 83,7, 42,2, 26,0, 14,4.

Compuesto intermedio 30

{{(1R)-1-[(6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil)amino]carbonil}propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

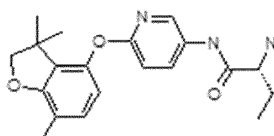


Se suspendió 6-[(3,3,7-trimetil-6-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]piridin-3-amina (compuesto intermedio 29, 405 mg, 1,27 mmol) en acetato de etilo (4 ml). Se añadió trietilamina (0,44 ml, 3,175 mmol) seguido de la adición de ácido (2R)-2-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]butanoico (258 mg, 1,27 mmol). La suspensión resultante se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota solución de T3P al 50% en p/p en acetato de etilo (1,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora más. Se añadió una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y la mezcla se agitó durante 10 min. Se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando de ciclohexano/acetato de etilo 80:20 a ciclohexano/acetato de etilo 70:30 como eluyentes dando el compuesto del título (0,50 g) en forma de una espuma blanca.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,08 y 10,03 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d), 8,03 (1H, dd), 7,00 (1H, d), 6,95-6,90 (2H, m), 6,36 (1H, d), 4,17 (2H, s), 3,98-3,92 (1H, m), 2,10 (3H, s), 1,73-1,52 (2H, m), 1,36 and 1,29 (9H, s ancho), 1,23 (6H, s), 0,88 (3H, t). RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 171,4, 159,0, 158,5, 155,5, 148,9, 138,1, 131,4, 129,8, 125,8, 115,1, 113,9, 110,7, 83,6, 78,0, 56,3, 42,2, 28,9, 26,0, 25,0, 20,7, 14,4, 14,1, 10,5.

Compuesto intermedio 31

(2R)-2-amino-N-[6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]butanamida

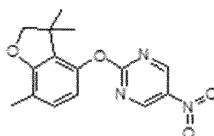


Se disolvió el {{(1R)-1-[(6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil)amino]carbonil}propil}-carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 30, 480 mg, 1,05 mmol) en acetato de isopropilo (5 ml) y se añadió HCl 5-6 N en isopropanol (1 ml, 5,25 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentó a ~ 50-55°C hasta conversión completa. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se trató con solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diclorometano/metanol 95:5 como eluyentes dando el compuesto del título (0,31 g) en forma de una espuma amarillenta.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,36 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 6,96-6,92 (2H, m), 6,38 (1H, d), 4,19 (2H, s), 3,23 (1H, dd), 2,11 (3H, s), 1,72-1,61 (1H, m), 1,53-1,43 (1H, m), 1,25 (6H, s), 0,90 (3H, t). RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 174,5, 159,0, 158,5, 148,9, 138,2, 131,5, 131,4, 129,8, 125,7, 115,1, 113,9, 110,6, 83,6, 56,7, 42,2, 28,0, 26,0, 14,4, 10,2.

Compuesto intermedio 32

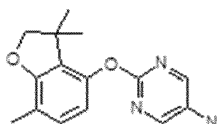
5-nitro-2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]pirimidina



Se disolvió 3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol (compuesto intermedio 27, 178 mg, 1,0 mmol) y 2-cloro-5-nitropirimidina (191,5 mg, 1,2 mmol) en CH₃CN (3,0 ml) y se añadió K₂CO₃ (345,5 mg, 2,5 mmol). La solución resultante se calentó a 40°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción después se diluyó con agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml), la fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo 97:3 como eluyentes dando el compuesto del título (243 mg).

Compuesto intermedio 33

2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinamina

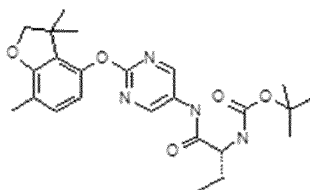


Se disolvió 5-nitro-2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]pirimidina (compuesto intermedio 32, 243 mg, 0,81 mmol) en THF (4 ml) y se añadió paladio sobre carbón (5% en moles, 85 mg). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (3 bar) durante 1 hora a temperatura ambiente. El catalizador se filtró sobre una almohadilla de Celite, se lavó con THF y la solución resultante se concentró a vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua, se recogió la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título (220 mg) en forma de un aceite incoloro. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS₂ (ESI): 272 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 34

{{(1R)-1-[(2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil)amino]carbonil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

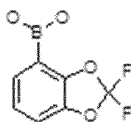


Se disolvió 2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinamina (compuesto intermedio 33, 220 mg, 0,81 mmol) en acetato de etilo (10 ml) y se añadió ácido (2R)-2-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]butanoico (181,1 mg, 0,89 mmol) seguido de la adición de Et₃N (0,35 ml, 2,02 mmol). La solución resultante se enfrió a 5°C y se añadió gota a gota una solución de T3P al 50% en p/p en acetato de etilo (0,53 ml, 0,89 mmol) en 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 5°C. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml), se separaron dos fases y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo 60:40 como eluyente dando el compuesto del título (213 mg).

MS₂ (ESI): 457 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio de referencia 35

ácido (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)borónico



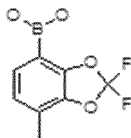
Se disolvió 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (960 mg, 6,1 mmol) en THF (8 ml) y ciclohexano (4 ml) y la solución resultante se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota solución de sec-BuLi 1,4 M en ciclohexano (4,3 ml, 6,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a -78°C. Se añadió trimetilborato (694 mg, 6,75 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente a -30°C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 2 N y se diluyó con acetato de etilo. Se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ ppm 7,39 (1H, dd), 7,34 (1H, dd), 7,14 (t, 1H, J=7,90 Hz). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ ppm -48,92. RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ ppm 147,3, 142,8, 131,6 (t, J=250,7

Hz), 130,1, 124,3, 112,0

Compuesto intermedio 36

ácido (2,2-difluoro-7-metil-1,3-benzodioxol-4-il)borónico

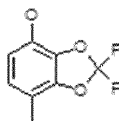


- 5 Se disolvió ácido (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)borónico (compuesto intermedio 35, material bruto) en THF (20 ml) y la solución resultante se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota solución de sec-BuLi 1,4 M en ciclohexano (17,4 ml, 24,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a -78°C. Después se añadió yoduro de metilo (4,6 ml, 73 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas mientras se dejaba que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente. La reacción se inactivó por adición de una solución acuosa de HCl 2N y se diluyó con acetato de etilo. Se recogió la capa orgánica y después se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. La cristalización en n-heptano dio el compuesto del título (150 mg) en forma de sólido blanco.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ ppm 7,30 (1H, d), 6,68 (1H, d), 2,25 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ ppm -48,55. RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ ppm 152,5, 147,1, 141,5, 131,6 (t, J=250,0 Hz), 129,9, 125,8, 122,7, 110,1, 14,6.

Compuesto intermedio 37

2,2-difluoro-7-metil-1,3-benzodioxol-4-ol

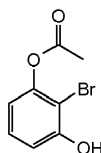


- 20 Se disolvió ácido (2,2-difluoro-7-metil-1,3-benzodioxol-4-il)borónico (compuesto intermedio 36, 150 mg, 1,28 mmol) en THF (1,5 ml) y se añadieron una solución acuosa de H₂O₂ al 30% en p/p (2,56 mmol) y NaOH (51 mg, 1,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución acuosa de HCl 2 N y se diluyó con acetato de etilo. Se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad, dando el compuesto del título (140 mg) como aceite amarillo.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,31 (1H, s), 6,83 (1H, d), 6,63 (1H, d), 2,17 (3H, s). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -48,68. RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 142,3, 139,1, 131,4 (t, J=251,9 Hz), 129,9, 125,6, 112,8, 110,0, 13,2.

Compuesto intermedio 38

Acetato de 2-bromo-3-hidroxifenilo



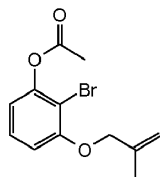
- 30 A una solución de 2-bromo-1,3-bencenodiol (3,028 g, 16,02 mmol) en diclorometano (70 ml), se añadieron TEA (3,35 ml, 24,03 mmol) y anhídrido acético (1,512 ml, 16,02 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con solución saturada de cloruro amónico (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 veces 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un aceite negro que se usó directamente en la siguiente etapa. (3,028 g)

35

UPLC_B: 0,41 min, 229 [M-H]-

Compuesto intermedio 39

Acetato de 2-bromo-3-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]fenilo

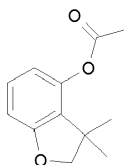


5 A una solución de acetato de 2-bromo-3-hidroxifenilo (compuesto intermedio 38, 3028 mg) en acetonitrilo (60 ml) se añadieron carbonato potásico (3623 mg, 26,2 mmol) y 3-bromo-2-metil-1-propeno (2123 mg, 15,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con agua (3 veces 60 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 100 g, y ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 80/20 como eluyente, para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,324 g).

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,27 (1H, t), 6,68 (1H, dd), 5,19 (1H, s), 5,04 (1H, s), 4,53 (2H, s), 2,38 (3H, s), 1,88 (3H, s); UPLC: 0,81 min, 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Compuesto intermedio 40

Acetato de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ilo



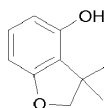
15 A una solución de acetato de 2-bromo-3-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]fenilo (compuesto intermedio 39, 2,324 g) en tolueno (20 ml) se añadieron AIBN (1,606 g, 9,78 mmol) y tributilestannano (4,73 g, 16,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 100°C durante 2 horas, y después se dejó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se inactivó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 100 g y ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 70/30 como eluyente, para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,290 g).

20

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,13 (1H, t), 6,68 (1H, d), 6,59 (1H, d), 4,22 (2H, s), 2,33 (3H, s), 1,39 (6H, s). UPLC: 0,72 min, 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Compuesto intermedio 6

25 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol



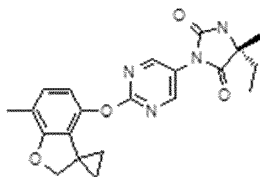
Esta es una ruta sintética alternativa a la descrita previamente para el compuesto intermedio 6.

30 A una solución de acetato de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il (compuesto intermedio 40, 1,290 g) en metanol (50 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (0,375 g, 9,38 mmol) en agua (25,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla después se acidificó con HCl al 5% hasta pH=5 y se extrajo con acetato de etilo (3 veces 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando una columna SNAP de 25 g y ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 80/20 como eluyente, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (855 mg).

35 UPLC-MS: 0,65 min, 165 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 1

(5R)-5-etil-5-metil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona



- 5 A una solución de 7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-ol (compuesto intermedio 13, 18 mg, 0,1 mmol) en DMF seca (1 ml) se añadieron carbonato potásico (27,6 mg, 0,2 mmol) y después (5R)-3-(2-cloropirimidin-5-il)-5-etil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona (compuesto intermedio 22, 20 mg, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 80°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml), se diluyó con salmuera (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una
- 10 columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 7:3 a ciclohexano/acetato de etilo 3:7 como eluyentes dando el compuesto del título (21 mg) en forma de un sólido blanco.

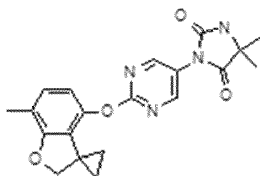
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,69-8,74 (3H, m), 6,94 (1H, d), 6,52 (1H, d), 4,44 (2H, s), 2,15 (3H, s), 1,73-1,83 (1H, m), 1,63-1,73 (1H, m), 1,40 (3H, s), 1,02-1,06 (2H, m), 0,85-0,92 (5H, m). LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,007 min; 395 [M+H]⁺.

- 15 Los siguientes compuestos se prepararon usando la metodología anterior, sustituyendo el 7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-ol (compuesto intermedio 13) por el fenol adecuado. Los productos finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice; ciclohexano/EtOAc u otro sistema de disolventes adecuado).

Ej.	Estructura	Nombre	Fenol	RMN ¹ H	LCMS
2		(5R)-5-etil-5-metil-3-{2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-2,4-imidazolidinadiona	3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-ol (compuesto intermedio 27)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,70 (1H, s ancho), 8,69 (2H, s), 6,98 (1H, d), 6,55 (1H, d), 4,19 (2H, s), 2,12 (3H, s), 1,90-1,50 (1H, m), 1,38 (3H, s), 1,21 (6H, s), 0,86 (3H, t).	UPLC: 1,06 min, 397 [M+H] ⁺
3		(5R)-3-{2-[(2,2-difluoro-7-metil-1,3-benzodioxol-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona	2,2-difluoro-7-metil-1,3-benzodioxol-4-ol (compuesto intermedio 37)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,78 (2H, s), 8,74 (1H, s ancho), 7,18-7,13 (2H, m), 2,33 (3H, s), 1,84-1,75 (1H, m), 1,71-1,62 (1H, m), 1,40 (3H, s), 0,88 (3H, t).	UPLC: 1,11 min, 407 [M+H] ⁺

20 Ejemplo 4

5,5-dimetil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona



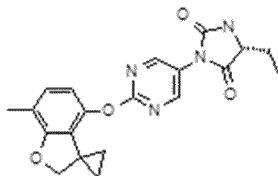
- 25 A una solución de 7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-ol (compuesto intermedio 13, 18 mg, 0,1 mmol) en DMF seca (1 ml) se añadieron carbonato potásico (27,6 mg, 0,2 mmol) y después 3-(2-cloropirimidin-5-il)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (compuesto intermedio 23, 20 mg, 0,083 mmol) y la mezcla de reacción se agitó

durante 2 horas a 80°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml), se diluyó con salmuera (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 7:3 a ciclohexano/acetato de etilo 3:7 como eluyentes dando el compuesto del título (18 mg) en forma de un sólido beige claro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,74 (1H, s), 8,70 (2H, s), 6,94 (1H, d), 6,52 (1H, d), 4,44 (2H, s), 2,14 (3H, s), 1,42 (6H, s), 1,01-1,06 (2H, m), 0,87-0,92 (2H, m). LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 1,946 min; 380 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

(5R)-5-etil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona

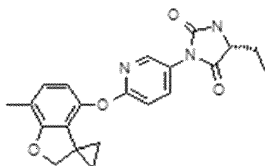


A una solución de (2R)-2-amino-N-[2-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]butanamida (compuesto intermedio 21, 24 mg, 0,068 mmol) en DCM seco (3 ml) se añadió TEA (0,028 ml, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de trifosgeno (15 mg, 0,05 mmol) en DCM seco (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se separaron dos fases. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 75:25 a ciclohexano/acetato de etilo 25:75 como eluyentes dando el compuesto del título (11 mg) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,75 (1H, s), 8,68 (2H, s), 6,94 (1H, d), 6,52 (1H, d), 4,44 (2H, s), 4,20-4,25 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,77-1,88 (1H, m), 1,66-1,76 (1H, m), 1,02-1,06 (2H, m), 0,96 (3H, t), 0,87-0,92 (2H, m). LC/MS: QC_3_MIN: Rt 1,955 min; 381 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

(5R)-5-etil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona

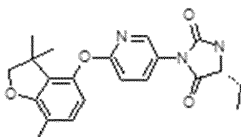


A una solución de (2R)-2-amino-N-[6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]butanamida (compuesto intermedio 17, 40 mg, 0,11 mmol) en DCM seco (5 ml) se añadió TEA (0,042 ml, 0,3 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de trifosgeno (23,7 mg, 0,08 mmol) en DCM seco (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se separaron dos fases. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 75:25 a ciclohexano/acetato de etilo 25:75 como eluyentes dando el compuesto del título (22 mg) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,63 (1H, s), 8,13 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 7,07 (1H, d), 6,94 (1H, d), 6,44 (1H, d), 4,46 (2H, s), 4,19-4,24 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,77-1,88 (1H, m), 1,65-1,75 (1H, m), 1,10-1,14 (2H, m), 0,96 (3H, t), 0,87-0,92 (2H, m). LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,025 min; 380 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

(5R)-5-etil-3-[6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona



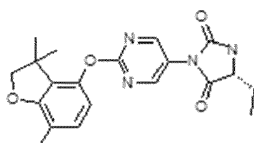
Se disolvió (2R)-2-amino-N-[6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-3-piridinil]butanamida (compuesto

intermedio 31, 300 mg, 0,84 mmol) en acetato de etilo (6 ml). Se añadió trietilamina (0,47 ml, 3,36 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de trifosgeno (100 mg, 0,34 mmol) en acetato de etilo (6 ml). Al final de la adición la mezcla se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se separaron dos fases. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para obtener un sólido céreo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando de ciclohexano/acetato de etilo 70:30 a ciclohexano/acetato de etilo 50:50 como eluyentes dando el compuesto del título (166 mg) en forma de una espuma blanca.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,61 (1H, s ancho), 8,12 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,10 (1H, d), 6,98 (1H, d), 6,47 (1H, d), 4,21 (2H, s), 4,18 (1H, s ancho), 2,13 (3H, s), 1,86-1,76 (1H, m), 1,75-1,64 (1H, m), 1,25 (6H, s), 0,95 (3H, t).
 RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 173,2, 162,5, 158,6, 155,4, 148,2, 145,2, 138,5, 130,0, 126,1, 124,3, 115,7, 114,4, 110,6, 83,6, 57,5, 42,2, 26,0, 24,4, 14,4, 8,8.

Ejemplo 8

(5R)-5-etil-3-{2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-2,4-imidazolidinadiona

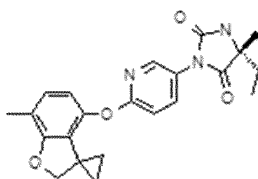


Se disolvió {(1R)-1-[(2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano-4-il)oxi]-5-pirimidinil)amino]carbonil}propil}-carbamato de 1,1-dimetiletilo (compuesto intermedio 34, 213 mg, 0,47 mmol) en HCl 5-6 N en isopropanol (1 ml) y la solución resultante se calentó a 35°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción después se concentró a vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa de K₂CO₃ al 5% (30 ml). Se separaron dos fases y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se añadió trietilamina (0,23 ml, 1,64 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0-5°C y se añadió gota a gota una solución de trifosgeno (55 mg, 0,185 mmol) en acetato de etilo (5 ml) en 10 minutos. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo 50:50 como eluyente dando el compuesto del título (161 mg) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,72 (1H, s), 8,66 (2H, s), 7,03-6,93 (1H, m), 6,55 (1H, d), 4,18 (2H, s), 2,12 (3H, s), 1,87-1,61 (2H, m), 1,2 (6H, s), 1,15 (1H, t), 0,94 (3H, t). MS₂ (ESI): 383 [M+H].

Ejemplo 9

(5R)-5-etil-5-metil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona



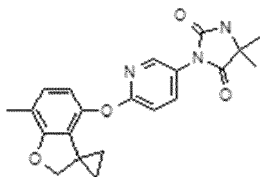
A una solución de trifosgeno (30 mg, 0,1 mmol) en DCM seco (1 ml) a 0°C, en atmósfera de nitrógeno, se añadió DIPEA (0,175 ml, 1,0 mmol) seguido de la adición (adición lenta) de una solución de 6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipiridin-3-amina (compuesto intermedio 15, 27 mg, 0,1 mmol) en DCM seco (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. Después de esto, se añadió una solución de hidrocloreto del (R)-2-amino-2-metil-butirato de metilo (33 mg, 0,2 mmol) en DCM seco (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. La reacción se inactivó con una solución acuosa de HCl 1 M (5 ml), se diluyó con DCM (10 ml) y se separaron dos fases. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó dando la urea intermedia en forma de una espuma amarilla.

La urea se disolvió en MeOH (5 ml), se añadió NaOMe (10 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml) y se diluyó con acetato de etilo (40 ml). Se separaron dos fases y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 75:25 a ciclohexano/acetato de etilo 25:75 como eluyentes, dando el compuesto del título (29 mg) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,60 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,06 (1H, d), 6,94 (1H, d), 6,44 (1H, d), 4,46 (2H, s), 2,15 (3H, s), 1,73-1,83 (1H, m), 1,62-1,72 (1H, m), 1,40 (3H, s), 1,10-1,14 (2H, m), 0,84-0,92 (5H, m). LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,076 min; 394 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

5,5-dimetil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridinil]imidazolidina-2,4-diona



- 5 A una solución de trifosgeno (30 mg, 0,1 mmol) en DCM seco (1 ml) a 0°C, en atmósfera de nitrógeno, se añadió DIPEA (0,175 ml, 1,0 mmol) seguido de la adición (adición lenta) de una solución de 6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipiridin-3-amina (compuesto intermedio 15, 27 mg, 0,1 mmol) en DCM seco (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. Después de esto, se añadió una solución de hidrocloreto de 2-amino-2-metilpropanoato de metilo (30 mg, 0,2 mmol) en DCM seco (2ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. La reacción se inactivó con una solución acuosa de HCl 1 M (5 ml), se diluyó con DCM (10 ml) y se separaron dos fases. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó dando la urea intermedia en forma de una espuma amarilla.

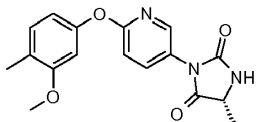
- 10 La urea se disolvió en MeOH (5 ml), se añadió NaOMe (10 mg, 0,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml) y se diluyó con acetato de etilo (40 ml). Se separaron dos fases y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema Biotage) en gel de sílice usando una columna SNAP de 10 g y de ciclohexano/acetato de etilo 75:25 a ciclohexano/acetato de etilo 25:75 como eluyentes, dando el compuesto del título (23 mg) en forma de un sólido blanco.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,62 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,05 (1H, d), 6,92 (1H, d), 6,43 (1H, d), 4,44 (2H, s), 2,14 (3H, s), 1,40 (6H, s), 1,08-1,13 (2H, m), 0,96 (3H, t), 0,85-0,90 (2H, m). LC/MS: QC_3_MIN: Rt = 2,016 min; 380 [M+H]⁺.

Los siguientes ejemplos de referencia se prepararon como se describe en el documento WO2012/076877:

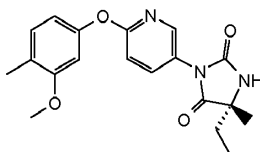
Ejemplo de referencia RE1

(5*R*)-5-etil-3-(6-([4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi)-3-piridinil)-2,4-imidazolidinadiona



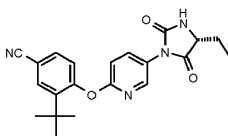
25 Ejemplo de referencia RE2

(5*R*)-5-etil-5-metil-3-(6-([4-metil-3-(metiloxi)fenil]oxi)-3-piridinil)-2,4-imidazolidinadiona



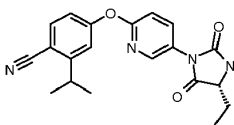
Ejemplo de referencia RE3

3-(1,1-dimetiletil)-4-((5-[(4*R*)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil]oxi)benzo-nitrilo



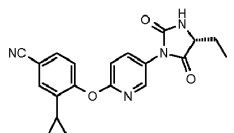
Ejemplo de referencia RE4

4-({5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-(1-metiletil)benzonitrilo



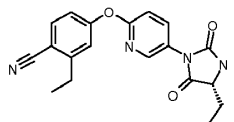
Ejemplo de referencia RE5

5 3-ciclopropil-4-({5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)benzonitrilo



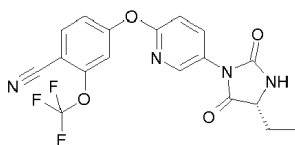
Ejemplo de referencia RE6

4-({5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-(1-metiletil)benzonitrilo



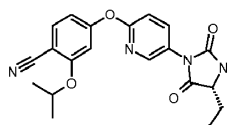
10 Ejemplo de referencia RE7

4-({5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-[(trifluorometil)oxi]benzonitrilo



Ejemplo de referencia RE8

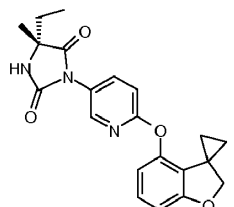
4-({5-[(4R)-4-etil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-piridinil}oxi)-2-[(1-metiletil)oxi]benzonitrilo



15

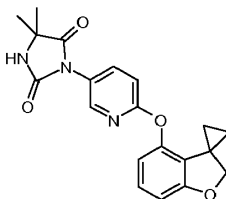
Ejemplo de referencia RE9

(5R)-5-etil-5-metil-3-[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-iloxi)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona



Ejemplo de referencia RE10

5,5-dimetil-3-[6-(espiro[1-benzofurano-3,1'-ciclopropan]-4-ilo)-3-piridinil]-2,4-imidazolidinadiona



Ejemplo biológico 1

- 5 La capacidad de los compuestos de la invención para modular los subtipos de canales de potasio regulados por voltaje Kv3.2/3.1, se puede determinar usando el siguiente ensayo. Se pueden usar métodos análogos para investigar la capacidad de los compuestos de la invención para modular otros subtipos de canales, incluyendo Kv3.3 y Kv3.4.

Biología de la célula

- 10 Para evaluar los efectos de los compuestos en los canales Kv3.2 humanos (hKv3.2), se creó una línea celular estable que expresaba hKv3.2 mediante transfección de células de ovario de hámster chino (CHO)-K1 con un vector pCIH5-hKv3.2. Las células se cultivaron en medio DMEM/F12 complementado por suero bovino fetal al 10%, 1X aminoácidos no esenciales (Invitrogen) y 500 ug/ml de higromicina B (Invitrogen). Las células se cultivaron y mantuvieron a 37°C en un entorno humidificado que contenía 5% de CO₂ en aire.
- 15 Para evaluar los efectos de los compuestos en los canales Kv3.1 (hKv3.1), células CHO/Gam/E1A-clone22 alias CGE22 se transdujeron usando un reactivo de hKv3.1 de BacMam. Esta línea celular se diseñó para ser un hospedante basado en CHO-K1 mejorado, para la expresión de proteínas recombinantes potenciada comparada con la CHO-K1 sin modificación genética. La línea celular se generó después de transducción de células CHO-K1 con un virus BacMam que expresaba la proteína Gam1 de adenovirus y selección con Geneticina-G418, para generar una
- 20 línea celular estable, CHO/Gam-A3. Las células CHO/Gam-A3 se transfectaron con pCDNA3-E1A-Hygro, seguido de selección con higromicina B y separación por FACS para obtener clones de células individuales. Después se usaron virus BacMam-Luciferasa y BacMam-GFP en estudios de transducción transitorios para seleccionar el clon basado en la mayor transducción de BacMam y expresión de proteínas recombinantes. Se cultivaron células CGE22 en el mismo medio usado para la línea celular estable CHO-K1 hKv3.2 con la adición de higromicina B 300 ug/ml y
- 25 G418 300 ug/ml. Todas las demás condiciones eran idénticas a las de las células CHO-K1 hKv3.2. El día antes de un experimento, se sembraron 10 millones de células CGE22 en un matraz de cultivo T175 y se añadió el reactivo BacMam hKv3.1 (pFBM/Kv3.1 humano) (MDI de 50). Las células transducidas se usaron 24 horas más tarde.

Preparación de células para experimentos en el sistema IonWorks Quattro™

- 30 El día del experimento se retiraron las células del incubador y se separó el medio de cultivo. Las células se lavaron con 5 ml de PBS de Dulbecco (DPBS) exento de calcio y magnesio y se desprendieron por la adición de 3 ml de Versene (Invitrogen, Italia) seguido de una breve incubación a 37°C durante 5 minutos. El matraz se golpeó ligeramente para soltar las células y se añadieron 10 ml de DPBS que contenía calcio y magnesio para preparar una suspensión celular. La suspensión de células después se puso en un tubo de centrifuga de 15 ml y se centrifugó durante 2 min a 1200 rpm. Después de centrifugar, el líquido sobrenadante se separó y el sedimento celular se
- 35 volvió a suspender en 4 ml de DPBS que contenía calcio y magnesio usando una pipeta de 5 ml para romper el sedimento. El volumen de suspensión de células después se corrigió para dar una concentración de células para el ensayo de aproximadamente 3 millones de células por ml.

Todas las soluciones añadidas a las células se calentaron previamente a 37°C.

Electrofisiología

- 40 Los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente usando la tecnología de electrofisiología de matrices planas IonWorks Quattro™ (Molecular Devices Corp.) con PatchPlate™ PPC. Los protocolos de estimulación y la adquisición de datos se llevaron a cabo usando un microordenador (Dell Pentium 4). Las resistencias de huecos de electrodos planos (Rp) se determinaron aplicando un paso de voltaje 10 mV a lo largo de cada pocillo. Estas mediciones se llevaron a cabo antes de la adición de las células. Después de la adición de las células y formación
- 45 de sello, se llevó a cabo un ensayo de sello aplicando un paso de voltaje de -80 mV a -70 mV durante 160 ms. Después de esto, se añadió solución de anfotericina B a la cara intracelular del electrodo para lograr el acceso intracelular. Las células se mantuvieron a -70 mV. La sustracción de fugas se llevó a cabo en todos los experimentos aplicando prepulsos de hiperpolarización de 50 ms (10 mV) para producir corrientes de fuga seguido de un periodo de 20 ms en el potencial de mantenimiento antes de los pulsos de ensayo. Desde el potencial de mantenimiento de
- 50 -70 mV, se aplicó un primer pulso a -15 mV durante 100 ms y después de otros 100 ms a -70 mV, se aplicó un

segundo pulso a 40 mV durante 50 ms. Después las células se mantuvieron durante otros 100 ms a -100 mV y después se aplicó una rampa de voltaje de -100 mV a 40 mV a lo largo de 200 ms. El protocolo de pulsos de ensayo se puede llevar a cabo en ausencia (lectura previa) y presencia (lectura posterior) del compuesto de ensayo. Las lecturas previas y posteriores estaban separadas por la adición de compuesto seguido de una incubación de 3 minutos.

Soluciones y fármacos

La solución intracelular contenía lo siguiente (en mM): gluconato K 100, KCl 54, MgCl₂ 3,2, HEPES 5, ajustado a pH 7,3 con KOH. La solución de anfotericina B se preparó como solución madre de 50 mg/ml en DMSO y se diluyó hasta una concentración de trabajo final de 0,1 mg/ml en la solución intracelular. La solución externa era solución salina tamponada con fosfato Dulbecco (DPBS) y contenía lo siguiente (en mM): CaCl₂ 0,90, KCl 2,67, KH₂PO₄ 1,47, MgCl₂·6H₂O 0,493, NaCl 136,9, Na₃PO₄ 8,06, con pH de 7,4.

Los compuestos de la invención (o compuestos de referencia tales como N-ciclohexil-N-[(7,8-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)metil]-N'-fenilurea se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) en una concentración de solución madre 10 mM. Estas soluciones se diluyeron más con DMSO usando un Biomek FX (Beckman Coulter) en una placa de 384 compuestos. Cada dilución (1 µl) se transfirió a otra placa de compuestos y se añadió solución externa que contenía ácido plurónico al 0,05% (66 µl). Se añadieron 3,5 µl de cada placa que contenía un compuesto de la invención, y se incubaron con las células durante el experimento de IonWorks Quattro™. La dilución de ensayo final era 200 y las concentraciones de compuestos finales estaban en el intervalo de 50 µM a 50 nM.

Análisis de datos

Los registros se analizaron y filtraron usando tanto la resistencia de sello (>20 MΩ) como la amplitud de la corriente máxima (>500 pA en el paso de voltaje de 40 mV) en ausencia de compuestos para eliminar las células no adecuadas del posterior análisis. Se usaron comparaciones pareadas entre las adiciones antes y después de fármaco medidas para la etapa de voltaje de -15 mV para determinar el efecto de modulación positiva de cada compuesto. Se midieron las corrientes de salida mediadas por el canal Kv3 determinadas por la amplitud media de la corriente a lo largo de los 10 ms finales del pulso de voltaje de -15 mV menos la corriente base media a -70 mV a lo largo de un periodo de 10 ms justo antes del paso de -15 mV. Estas corrientes del canal Kv3 después de la adición del compuesto de ensayo se compararon entonces con las corrientes registradas antes de la adición de compuesto. Los datos se normalizaron respecto al efecto máximo del compuesto de referencia (50 microM de N-ciclohexil-N-[(7,8-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)metil]-N'-fenilurea) y respecto al efecto de un control de vehículo (DMSO al 0,5%). Los datos normalizados se analizaron usando el programa ActivityBase o Excel. La concentración de compuesto necesaria para aumentar las corrientes en 50% del aumento máximo producido por el compuesto de referencia (pCE50) se determinaron mediante el ajuste de los datos de concentración-respuesta usando una función logística de 4 parámetros, con el programa ActivityBase o Excel.

La N-ciclohexil-N-[(7,8-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)metil]-N'-fenilurea se obtuvo en ASINEX (número de registro: 552311-06-5).

Todos los compuestos de ejemplo se ensayaron en el ensayo anterior midiendo la potenciación de Kv3.1 o Kv3.2 o Kv3.1 y Kv3.2 (en lo sucesivo "Kv3.1 y/o Kv3.2"). Los moduladores positivos de Kv3.1 y/o Kv3.2 producen en el ensayo anterior un aumento de las corrientes de célula entera de, como media, al menos 20% de la observada con N-ciclohexil-N-[(7,8-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)metil]-N'-fenilurea 50 microM. Por lo tanto, en los ensayos de células recombinantes del ejemplo biológico 1, todos los compuestos de ejemplo actúan como moduladores positivos de los canales Kv3.1 y Kv3.2. Como se usa en la presente memoria, un modulador positivo de Kv3.1 y/o Kv3.2 es un compuesto que se ha mostrado que produce al menos 20% de potenciación de las corrientes de célula entera mediadas por canales Kv3.1 humanos y/o Kv3.2 humanos expresados de forma recombinante en células de mamífero, determinado usando los ensayos descritos en el ejemplo biológico 1 (ensayos biológicos).

Un análisis secundario de los datos de los ensayos descritos en el ejemplo biológico 1, se puede usar para investigar el efecto de los compuestos en la velocidad de elevación de la corriente desde el inicio de los pulsos de voltaje despolarizantes. La magnitud del efecto de un compuesto se puede determinar a partir de la constante de tiempo (Tau_{act}) obtenida a partir de un ajuste no lineal, usando la ecuación dada a continuación, de la elevación en las corrientes de Kv3.1 o Kv3.2 después del inicio del pulso de voltaje despolarizante de -15 mV.

$$Y = (Y_0 - Y_{\text{máx}}) * \exp(-K * X) + Y_{\text{máx}}$$

donde:

Y₀ es el valor de la corriente al inicio del pulso de voltaje despolarizante;

Y_{máx} es la corriente meseta;

K es la constante de velocidad, y Tau_{act} es la constante de tiempo de activación, que es el recíproco de K.

Igualmente, también se puede investigar el efecto de los compuestos sobre el tiempo que tardan las corrientes de Kv3.1 y Kv3.2 en decaer hasta el cierre de los canales al final de los pulsos de voltaje despolarizantes de -15 mV. En este último caso, la magnitud del efecto de un compuesto en el cierre de los canales se puede determinar a partir de la constante de tiempo (τ_{desact}) de un ajuste no lineal del decaimiento de la corriente ("corriente de cola") inmediatamente después del final del pulso de voltaje despolarizante.

Se ha determinado la constante de tiempo para la activación (τ_{act}) para todos los compuestos de los ejemplos. La figura 1 muestra los datos para dos compuestos. La tabla 1 proporciona los datos de τ_{act} para todos los ejemplos analizados de esta forma.

La figura 1a muestra corrientes de hKv3.2 registradas usando el ensayo descrito en el ejemplo biológico 1. Los datos mostrados son las corrientes individuales a lo largo del periodo del paso de voltaje despolarizante a -15 mV registradas de 4 células diferentes en dos concentraciones del compuesto (ejemplo de referencia RE1). Los datos se ajustan por una sola curva exponencial (líneas negras) usando el procedimiento de ajuste de Prism versión 5 (Graphpad Software Inc).

La figura 1b muestra corrientes de hKv3.2 registradas usando el ensayo descrito en el ejemplo biológico 1. Los datos mostrados son las corrientes individuales a lo largo del periodo del paso de voltaje despolarizante a -15 mV registradas de 2 células diferentes en dos concentraciones del compuesto del ejemplo de referencia RE3. Los datos se ajustan por una sola curva exponencial (líneas negras) usando el procedimiento de ajuste de Prism versión 5 (Graphpad Software Inc).

Tabla 1: Resumen de los datos de hKv3.2 del análisis del tiempo de activación (τ_{act}). Para permitir la comparación entre compuestos, la concentración de compuesto elegida era la que producía una corriente similar (~0,3 nA) al final del pulso de voltaje, con la excepción del vehículo, donde las corrientes máximas eran <0,1 nA.

Ejemplo	Concentración (μ M)	τ_{act} medio (ms)	Desviación estándar	Número de experimentos
Vehículo	-	7,1	1,7	6 (células)
RE1	6,25	9,9	2,2	5
RE2	12,5	7,3	1,8	4
RE3	0,2	23,0	6,2	4
RE4	0,8	9,2	2,3	2
RE5	3,1	13,0	2,3	2
RE6	3,1	8,2	2,0	2
RE7	3,1	10,4	2,8	2
RE8	3,1	9,7	1,0	2
RE9	0,2	50,1	7,5	5
RE10	0,4	19,3	1,0	4
Ejemplo 9	0,8	24,0	3,6	2
Ejemplo 6	0,4	34,8	4,9	2
Ejemplo 5	0,8	31,5	4,0	2
Ejemplo 1	1,6	21,3	0,1	2
Ejemplo 2	1,6	14,8	1,9	2
Ejemplo 7	0,4	28,0	0,4	2
Ejemplo 8	1,6	25,0	2,1	2
Ejemplo 4	1,6	13,1	0,7	4
Ejemplo 3	25,0	8,9	1,0	2
Ejemplo 10	1,6	17,3	0,7	2

Como puede verse en la tabla 1, en ausencia de compuesto y en presencia de vehículo el Tau_{act} era $7,1 \pm 1,7$ ms. Se observó un intervalo de valores de Tau_{act} (7,3 - 50,1 ms) en presencia de los compuestos de ensayo cuando se ensayó cada uno en una concentración que aumentaba la corriente de Kv3.2 en un nivel similar ($\sim 0,3$ nA).

Los canales Kv3.1 y Kv3.2 deben activarse y desactivarse muy rápidamente con el fin de permitir que las neuronas disparen potenciales de acción a frecuencia alta (Rudy y McBain, 2001, *Trends in Neurosciences* 24, 517-526). Es probable que la ralentización de la activación retrase el inicio de la repolarización del potencial de acción; la ralentización de la desactivación podría conducir a corrientes de hiperpolarización que reducen la excitabilidad de la neurona y retrasan el tiempo antes de que la neurona pueda disparar otro potencial de acción. Juntos estos efectos de ralentización en la activación y desactivación de canales es probable que conduzcan a una reducción más que a una facilitación de la capacidad de las neuronas para disparar a frecuencias altas. Por lo tanto, los compuestos que tienen este efecto de ralentización en los canales de Kv3.1 y/o Kv3.2 pueden ralentizar el disparo neuronal. Esta ralentización del disparo neuronal por un compuesto, tal como el ejemplo de referencia 9 que aumenta notablemente el Tau_{act} a $50,1 \pm 7,5$ msec (tabla 1), se puede observar de registros hechos a partir de interneuronas de "disparo rápido" en la corteza cerebral de rata, usando técnicas electrofisiológicas in vitro. Como puede observarse en la figura 2, la adición del compuesto del ejemplo de referencia 9 reduce la capacidad de las neuronas para el disparo en respuesta a trenes de pulsos despolarizantes a 300 Hz.

La figura 2 muestra registros hechos de interneuronas identificadas de "disparo rápido" en la corteza somatosensorial del ratón. Las neuronas son inducidas a disparar a altas frecuencias por trenes de pulsos de corrientes despolarizantes de alta frecuencia a 100, 200 y 300 Hz. Se determina la capacidad de la neurona para descargar un potencial de acción en cada pulso. Una probabilidad de espiga de 1 en el eje y de la gráfica indica que es generado un potencial de acción por la neurona en cada uno de los pulsos de corriente despolarizante. En ausencia de fármaco (círculos negros, $n=9$) las neuronas mantenían una probabilidad de espiga de 1 hasta 300 Hz. Sin embargo, en presencia del compuesto del ejemplo de referencia 9 (1 μM ; círculos blancos, $n=6$), las neuronas no eran capaces de seguir trenes a la frecuencia más alta. * $p < 0,05$, ANOVA para mediciones repetidas.

Por lo tanto, aunque todos los compuestos de los ejemplos de la presente invención identificados actúan como moduladores positivos en el ensayo de células recombinantes del ejemplo biológico 1, aquellos compuestos que aumentan notablemente el valor del Tau_{act} , pueden reducir la capacidad de las neuronas en los tejidos naturales para disparar a frecuencia alta.

Ejemplo Biológico 2

Hiperactividad inducida por psicoestimulantes en ratones

Preparación experimental

Los ratones macho CD-1 (25-35 g) fueron proporcionadas por Charles River, Italia. Los animales se albergaron en grupo con acceso libre a alimento (alimento para roedores estándar) y agua con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (las luces se encienden a las 06:00 h). En todos los casos se dejó un periodo de al menos 5 días entre la llegada y el estudio.

Protocolo Experimental

Se administró a los animales un compuesto de ensayo con la dosis, por la vía y tiempo de pretratamiento adecuados, y después se devolvieron a sus jaulas. El ensayo se hizo en una sala separada de la usada para albergarlos. Los ratones se trataron con el compuesto de ensayo y se pusieron individualmente en una caja de Perspex (longitud 20,5 cm, anchura 20,5 cm, altura 34 cm) cubierta con una tapa perforada. Se colocaron sensores de seguimiento por infrarrojos alrededor de las paredes del perímetro (sensores horizontales). Se colocaron dos sensores adicionales 2,5 cm por encima del suelo en lados opuestos (sensores verticales). Los datos se recogieron y analizaron usando un sistema VersaMax System (Accuscan Instruments Inc., Columbus, OH) que a su vez transfería la información a un ordenador. Después de 30 min de habituación a el campo de ensayo, los ratones se trataron con anfetamina (2 mg/kg) administrada por vía intraperitoneal (i.p.) a 10 ml/kg, y posteriormente se evaluó la actividad locomotora en el campo de ensayo a lo largo de otros 60 minutos. La actividad locomotora en el plano horizontal se determinó como el número de interrupciones de los sensores horizontales por cada ratón en el campo de ensayo en el periodo de ensayo de 60 minutos.

Fármacos y materiales

Todas las dosis se calcularon como base. La clozapina se disolvió en agua destilada y se administraron 3 mg/kg vía intraperitoneal (i.p.) a 10 ml/kg. El compuesto del ejemplo 4 (3, 10 o 30 mg/kg) o vehículo (Captisol al 20% + Tween80 al 0,1% y HPMV al 0,5% en agua estéril) se administró por vía i.p. con 10 ml/kg. Tanto la clozapina como el compuesto del ejemplo 4 se administraron inmediatamente antes poniendo el animal en el campo de ensayo (30 minutos antes de la administración de anfetamina).

Análisis de los niveles en la sangre del compuesto del ejemplo 4

Se recogieron muestras de sangre de un subconjunto de ratones del estudio (n=3) al final de la medición del comportamiento (90 minutos después de la dosis del fármaco de ensayo), y se llevó a cabo el ensayo usando un método basado en la precipitación de la proteína con acetonitrilo seguido de análisis por HPLC-MS/MS con un método analítico optimizado. Puesto que la estabilidad del analito en la sangre y el cerebro era desconocida, se prepararon patrones de calibración (CS) y muestras de control de la calidad (QC) el día de la administración y se almacenaron junto con las muestras del estudio. Las muestras del estudio, CS, QC y muestras de blanco se enriquecieron con rolipram como referencia interna (IS). Las muestras del estudio se analizaron en lotes discretos junto con las muestras CS, QC y blanco.

Resultados

La anfetamina sola producía un aumento grande y significativo de la actividad locomotora total. Una dosis de 10 mg/kg i.p. del compuesto del ejemplo 4 reducía significativamente el aumento de la actividad locomotora total producido por la anfetamina. Una dosis mayor, de 30 mg/kg i.p. del compuesto del ejemplo 4, reducía más el aumento de la actividad locomotora inducido por la anfetamina de una forma similar al control positivo, la clozapina (3 mg/kg i.p.). Los datos se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Efectos del compuesto del ejemplo 4 en la hiperlocomoción inducida por anfetamina en el ratón. El compuesto del ejemplo 4 se administró i.p. 30 minutos antes de la anfetamina (2 mg/kg i.p.). La clozapina se administró i.p. 30 minutos antes de la anfetamina (2 mg/kg i.p.). La actividad locomotora se evaluó a lo largo de 60 minutos empezando inmediatamente después de la administración de anfetamina. Los datos se expresan como media $\pm$ eem. Los datos se sometieron a un análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguido de prueba de Dunnett (***) = $p < 0,001$, * $p < 0,05$ frente a tratamiento con anfetamina). Las concentraciones en la sangre se determinaron a partir de un subconjunto de 3 ratones al final del experimento, 90 minutos después de la administración del fármaco de ensayo. Los datos mostrados son las concentraciones medias en la sangre y el intervalo (n.d.=no determinado).

Vehículo	Actividad locomotora (cruces de haces)	Concentración en la sangre del fármaco de ensayo (ng/ml)
Vehículo	5116 $\pm$ 1040***	n.d.
Anfetamina (AMPH) 2,0 mg/kg	16190 $\pm$ 2394	n.d.
AMPH 2 mg/kg + compuesto del ejemplo 4 3 mg/kg	10263 $\pm$ 2443	93 [34 - 168]
AMPH 2 mg/kg + compuesto del ejemplo 4 10 mg/kg	9015 $\pm$ 1413*	244 [215 - 300]
AMPH 2 mg/kg + compuesto del ejemplo 4 30 mg/kg	4555 $\pm$ 922***	2140 [1790 - 2380]
AMPH 2 mg/kg + Clozapina mg/kg	1546 $\pm$ 420***	n.d.

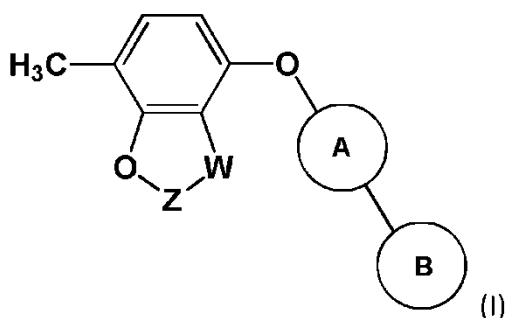
Conclusiones

Estos resultados muestran que el compuesto del ejemplo 4, es capaz de prevenir la hiperactividad inducida por el psicoestimulante anfetamina. Por lo tanto, el compuesto del ejemplo 4 y otros compuestos que modulan positivamente los canales Kv3.1 y/o Kv3.2, en ausencia de efectos en las cinéticas reguladoras de los canales, como puede observarse en el ensayo descrito en el ejemplo biológico 1, pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos asociados con la hiperactividad, tales como manía bipolar, o alteración del sistema de dopamina, tal como puede ocurrir en la dependencia de drogas, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA) o esquizofrenia.

Se proporcionan ilustraciones adicionales de la potencial utilidad de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, en el documento WO2012/076877 que asocia el uso de los moduladores de canales Kv3.1 y/o Kv3.2 con una serie de trastornos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

5 W es CR_aR_b o O;

cuando W es CR_aR_b entonces Z es CH_2 ;

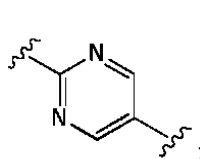
cuando W es O entonces Z es CF_2 ;

R_a y R_b son CH_3 o considerados juntos forman un espirocicloalquilo C_3 ;

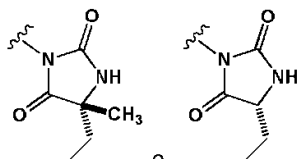
en donde, cuando W es CR_aR_b , Z es CH_2 y R_a y R_b son CH_3 :

10

el anillo A es:

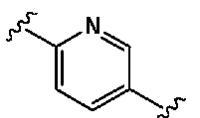


y el anillo B es:

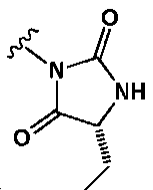


o

el anillo A es:

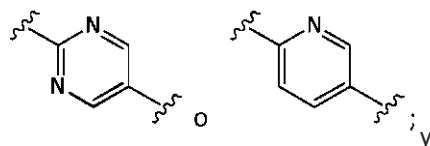


y el anillo B es:

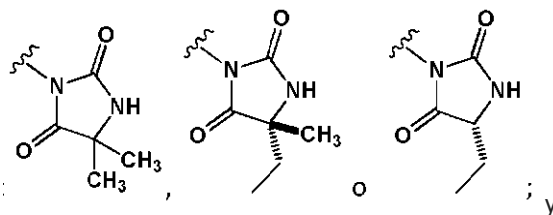


en donde, cuando W es CR_aR_b , Z es CH_2 y R_a y R_b considerados juntos forman un espirocicloalquilo C_3 ;

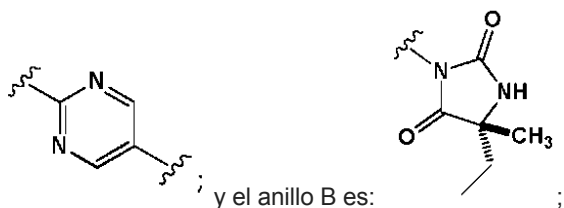
el anillo A es:



15 el anillo B es:



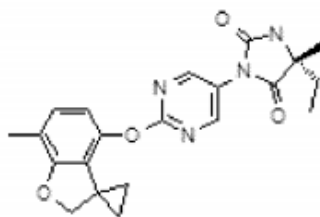
en donde, cuando W es O y Z es CF_2 :



o una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto según la reivindicación 1, que es:

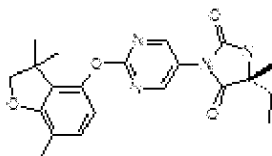
(5R)-5-etil-5-metil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona



5

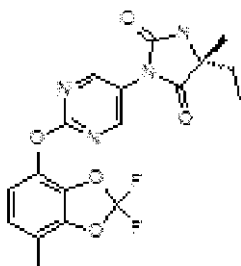
3. El compuesto según la reivindicación 1, que es:

(5R)-5-etil-5-metil-3-{2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-2,4-imidazolidinadiona



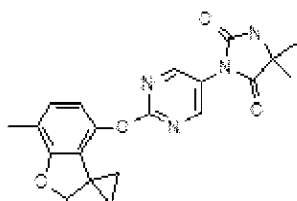
4. El compuesto según la reivindicación 1, que es:

10 (5R)-3-{2-[(2,2-difluoro-7-metil-1,3-benzodioxol-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-5-etil-5-metil-2,4-imidazolidinadiona



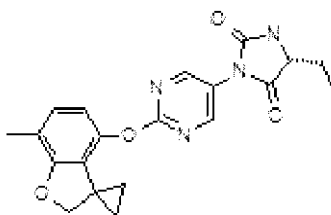
5. El compuesto según la reivindicación 1, que es:

5,5-dimetil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona



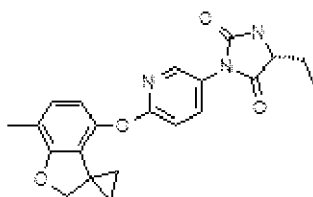
15 6. El compuesto según la reivindicación 1, que es:

(5R)-5-etil-3-[2-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxipirimidin-5-il]imidazolidina-2,4-diona



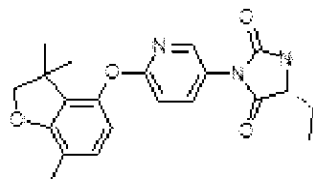
7. El compuesto según la reivindicación 1, que es:

(5R)-5-etil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona



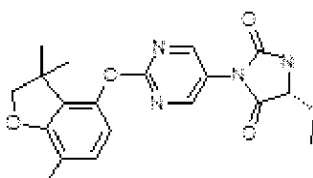
5 8. El compuesto según la reivindicación 1, que es:

(5R)-5-etil-3-{6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-3-piridinil}-2,4-imidazolidinadiona



9. El compuesto según la reivindicación 1, que es:

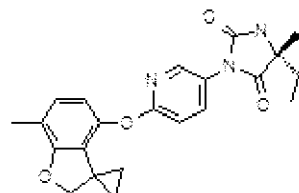
(5R)-5-etil-3-{2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-5-pirimidinil}-2,4-imidazolidinadiona



10

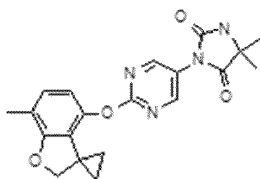
10. El compuesto según la reivindicación 1, que es:

(5R)-5-etil-5-metil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona



11. El compuesto según la reivindicación 1, que es:

15 5,5-dimetil-3-[6-(7-metilespiro[2H-benzofurano-3,1'-ciclopropano]-4-il)oxi-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona



12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para usar como un medicamento.

13. El compuesto para usar según la reivindicación 12, para la profilaxis o tratamiento de trastornos auditivos.

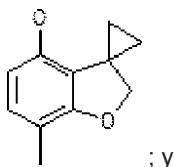
5 14. El compuesto para usar según la reivindicación 13, en donde el trastorno auditivo es la hipoacusia en adultos mayores de 60 (presbiacusia) o acúfenos.

15. El compuesto para usar según la reivindicación 12, para la profilaxis o tratamiento de la esquizofrenia.

16. El compuesto para usar según la reivindicación 12, para la profilaxis o tratamiento del síndrome del cromosoma X frágil.

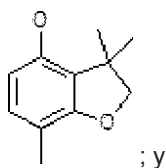
17. Un compuesto seleccionado de:

10 7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-4-ol (compuesto intermedio 13)



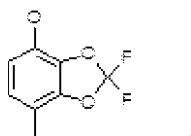
; y

3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ol (compuesto intermedio 27)



; y

2,2-difluoro-7-metil-1,3-benzodioxol-4-ol (compuesto intermedio 37)

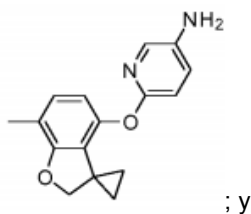


15

o una de sus sales.

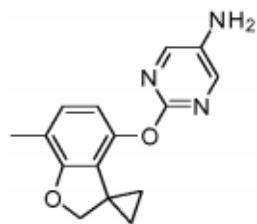
18. Un compuesto seleccionado de:

6-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-il)oxipiridin-3-amina (compuesto intermedio 15)



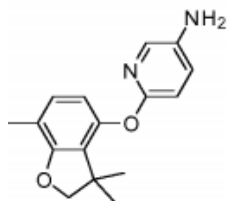
; y

20 2-(7-metilespiro[2H-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-4-il)oxipirimidin-5-amina (compuesto intermedio 19)



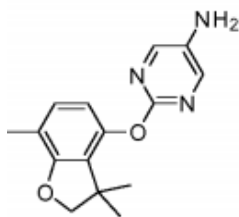
; y

6-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxil-3-piridinamina (compuesto intermedio 29)



; y

2-[(3,3,7-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxil-5-pirimidinamina (compuesto intermedio 33)



5

o una de sus sales.

Figura 1a: Corrientes de hKv3.2 registradas usando el ensayo descrito en el ejemplo biológico 1, en dos concentraciones del compuesto del ejemplo de referencia RE1

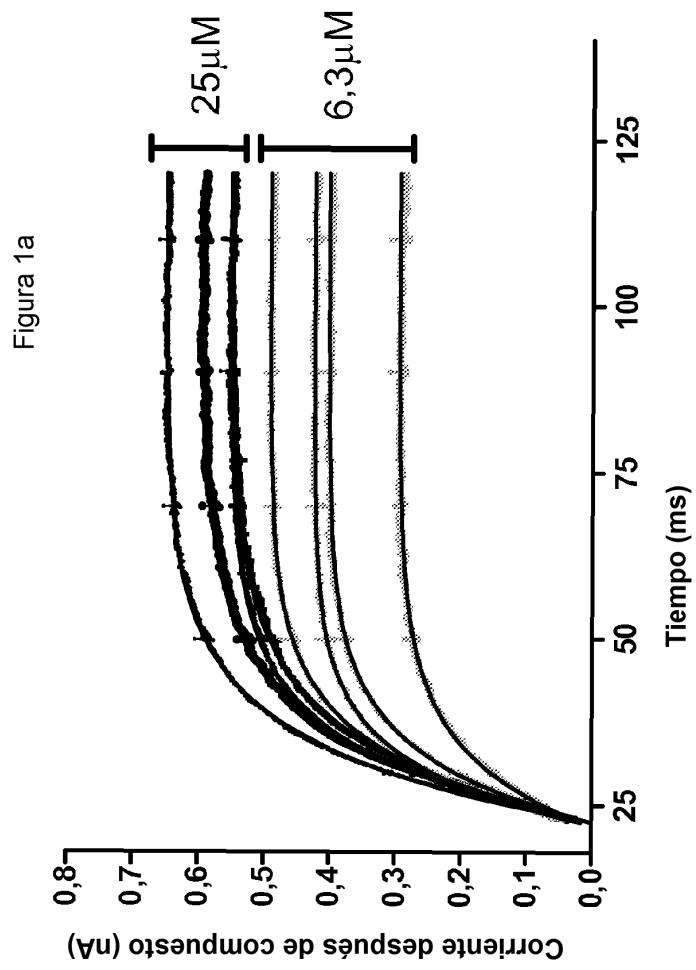


Figura 1b: Corrientes de hKv3.2 registradas usando el ensayo descrito en el ejemplo biológico 1, en dos concentraciones del compuesto del ejemplo de referencia RE3

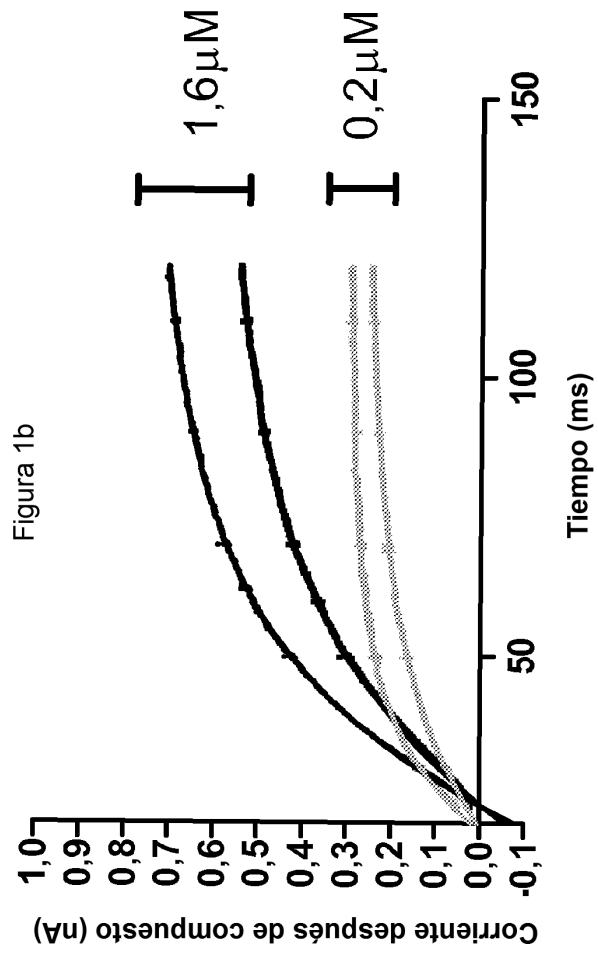


Figura 2

