



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020005992-7 A2



(22) Data do Depósito: 28/09/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 29/09/2020

(54) Título: NOVOS SAIS

(51) Int. Cl.: A61K 31/407; A61P 25/00; C07D 487/10.

(30) Prioridade Unionista: 28/09/2017 US 62/564,744.

(71) Depositante(es): BIOGEN INC.

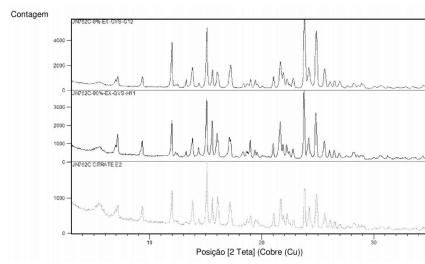
(72) Inventor(es): GERARD M.P. GIBLIN; DAVID T. MACPHERSON; MICHAEL WILLIAMS; DAVID R. WITTY; JULIAN NORTHEN; KALYAN VASUDEVAN.

(86) Pedido PCT: PCT US2018053520 de 28/09/2018

(87) Publicação PCT: WO WO 2019/067961 de 04/04/2019

(85) Data da Fase Nacional: 25/03/2020

(57) Resumo: A invenção refere-se a novos sais de 7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, a composições contendo os referidos sais, e a uso dos referidos sais no tratamento de doenças e condições mediadas por modulação de canais de sódio dependentes de voltagem.



“NOVOS SAIS”

PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório US N° 62/564.744, depositado em 28 de setembro de 2017. O conteúdo deste pedido é incorporado a título de referência neste documento em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] A invenção refere-se a novos sais de 7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, a composições contendo os referidos sais e ao uso dos referidos sais no tratamento de doenças e condições mediadas por modulação de canais de sódio dependentes de voltagem.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[003] Os canais de sódio dependentes de voltagem são responsáveis pela fase inicial do potencial de ação, que é uma onda de despolarização elétrica geralmente iniciada na soma do neurônio e propagada ao longo do axônio até os terminais. Nos terminais, o potencial de ação desencadeia o influxo de cálcio e a liberação do neurotransmissor. Fármacos, como a lidocaína, que bloqueiam os canais de sódio dependentes de voltagem, são usadas como anestésicos locais. Outros bloqueadores dos canais de sódio, como lamotrigina e carbamazepina, são utilizados no tratamento da epilepsia. No último caso, a inibição parcial dos canais de sódio dependentes da voltagem reduz a excitabilidade neuronal e reduz a propagação das crises. No caso dos anestésicos locais, o bloqueio regional dos canais de sódio nos neurônios sensoriais impede a condução de estímulos dolorosos. Uma característica fundamental desses fármacos é seu mecanismo de ação dependente do estado. Pensa-se que os fármacos estabilizem uma conformação inativada do canal que é adotada rapidamente após a abertura do canal. Esse estado inativado fornece um período refratário antes que o canal retorne ao estado de repouso (fechado) pronto para ser reativado. Como resultado, os bloqueadores dos canais de sódio

dependentes do estado inibem o disparo de neurônios em alta frequência, por exemplo, em resposta a estímulos dolorosos, e ajudarão a evitar disparos repetitivos durante períodos de despolarização neuronal prolongada que podem ocorrer, por exemplo, durante uma convulsão. Os potenciais de ação desencadeados em frequências mais baixas, por exemplo no coração, não serão significativamente afetados por esses fármacos, embora a margem de segurança seja diferente em cada caso, uma vez que em concentrações suficientemente altas, cada um desses fármacos é capaz de bloquear os estados de repouso ou os canais de repouso.

[004] A família de canais de sódio dependentes de voltagem é composta de 9 subtipos, quatro dos quais encontrados no cérebro, NaV1.1, 1.2, 1.3 e 1.6. Dos outros subtipos, o NaV1.4 é encontrado apenas no músculo esquelético, o NaV1.5 é específico do músculo cardíaco e o NaV1.7, 1.8 e 1.9 são encontrados predominantemente nos neurônios sensoriais. O sítio de ligação hipotético para os bloqueadores dos canais de sódio dependentes do estado é o local de ligação do anestésico local (LA) no sítio interno do poro na transmembrana S6 do domínio IV. Os resíduos críticos estão localizados em uma região altamente conservada entre os diferentes subtipos, apresentando assim um desafio para o desenho de novos fármacos seletivos de subtipos. Fármacos como lidocaína, lamotrigina e carbamazepina não fazem distinção entre os subtipos. No entanto, a seletividade pode ser alcançada e aprimorada ainda mais funcionalmente, como resultado das diferentes frequências nas quais os canais operam.

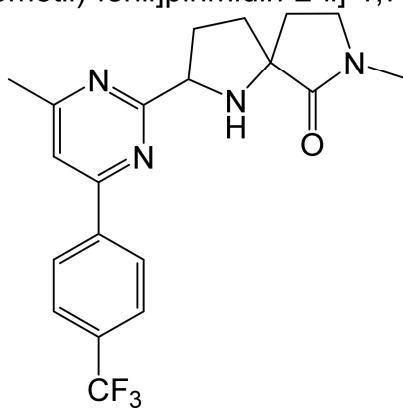
[005] Fármacos que bloqueiam os canais de sódio dependentes de voltagem de maneira dependente do estado também são usadas no tratamento do transtorno bipolar, para reduzir os sintomas de mania ou depressão, ou como estabilizadores de humor para impedir o surgimento de episódios de humor. Evidências clínicas e pré-clínicas também sugerem que os bloqueadores dos canais de sódio dependentes do estado podem ajudar a reduzir os sintomas da esquizofrenia. Por exemplo,

demonstrou-se que a lamotrigina reduz os sintomas da psicose induzida pela cetamina em voluntários humanos saudáveis e, além disso, estudos em pacientes sugerem que o medicamento pode aumentar a eficácia antipsicótica de alguns medicamentos antipsicóticos atípicos, como a clozapina ou a olanzapina. É hipotetizado que a eficácia nesses distúrbios psiquiátricos possa resultar em parte de uma redução da liberação excessiva de glutamato. Pensa-se que a redução na liberação de glutamato seja uma consequência da inibição do canal de sódio em áreas-chave do cérebro, como o córtex frontal. No entanto, a interação com os canais de cálcio dependentes de voltagem também pode contribuir para a eficácia desses fármacos.

[006] O documento WO 2013/175205 (Convergence Pharmaceuticals Limited) descreve cloridrato de (2R, 5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, sal de ácido sulfúrico e hidrato de sal de ácido sulfúrico, que são reivindicados como moduladores de canais de sódio dependentes de voltagem. O objetivo da invenção é identificar sais alternativos do referido composto que possuem propriedades vantajosas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

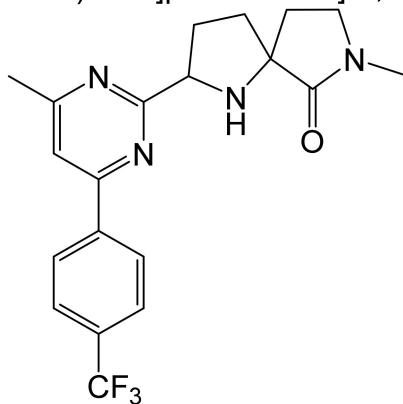
[007] De acordo com um primeiro aspecto, a invenção fornece um composto de fórmula (I) que é um sal farmaceuticamente aceitável de 7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona:



(I)

em que o referido sal farmaceuticamente aceitável respectivo é selecionado a partir do sal de ácido cítrico (citrato), sal de ácido metanossulfônico (mesilato), sal de ácido sulfúrico (hidrosulfato), sal de sacarina (sacarinato) e sal de ácido oxálico (oxalato).

[008] De acordo com certas modalidades, a invenção fornece um composto de fórmula (I) que é um sal farmaceuticamente aceitável de 7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona:



(I)

em que o referido sal farmaceuticamente aceitável respectivo é selecionado a partir do sal de ácido cítrico (citrato) e sal do ácido metanossulfônico (mesilato).

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[009] A FIG. 1: Padrões XRPD de sal de citrato (Exemplo 1), exame Ex-DVS a 0% de UR (painel superior), 90% de UR (painel do meio) e entrada (painel inferior).

[010] A FIG. 2: termógrafos DSC e TGA de sal citrato (Exemplo 1), taxa de aquecimento de $20^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

[011] A FIG. 3: Dados XRPD para sal mesilato (Exemplo 2) expostos a extremos de umidade após o ciclo GVS: entrada (painel inferior) saída 0% (painel superior) saída 90% (painel do meio).

[012] A FIG. 4: termógrafos DSC e TGA de sal mesilato (Exemplo 2).

[013] A FIG. 5A: Representação ORTEP de hidrossulfato de (2R,5S)-7-metil-2-(4-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona

(Exemplo 3).

[014] A FIG. 5B: Dados de XRPD para sal de (2R,5S)-7-metil-2-(4-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona hidrossulfato (Exemplo 3).

[015] A FIG. 6: Dados de XRPD para base livre de (2R,5S)-7-metil-2- (4-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona (Exemplo 4).

[016] A FIG. 7: Dados de XRPD para sacarina de (2R,5S)-7-metil-2-(4-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona (Exemplo 5).

[017] A FIG. 8: Dados de XRPD para oxalato de (2R,5S)-7-metil-2- (4-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona (Exemplo 6).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[018] Uma referência a um composto de fórmula (I) e seus subgrupos também inclui formas iônicas, solvatos, isômeros (incluindo isômeros geométricos e estereoquímicos), tautômeros, N-óxidos, ésteres, pró-fármacos, isótopos e suas formas protegidas, por exemplo, conforme discutido abaixo; preferencialmente os tautômeros ou isômeros ou N-óxidos ou solvatos dos mesmos; e mais preferencialmente, os tautômeros ou N-óxidos ou solvatos destes, ainda mais preferencialmente os tautômeros ou solvatos dos mesmos. A seguir, compostos e suas formas iônicas, solvatos, isômeros (incluindo isômeros geométricos e estereoquímicos), tautômeros, N-óxidos, ésteres, pró-fármacos, isótopos e formas protegidas dos mesmos, conforme definido em qualquer aspecto da invenção (exceto compostos intermediários em processos químicos) são referidos como "compostos da invenção".

[019] Os sais da presente invenção podem ser sintetizados a partir da base de origem por métodos químicos convencionais, como os métodos descritos em *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, agosto de

2002. Geralmente, tais sais podem ser preparados reagindo as formas livres de ácido ou base destes compostos com a base ou ácido apropriado em água ou em um solvente orgânico ou uma mistura dos dois; geralmente, meios não aquosos tais como diclorometano, 1,4-dioxano, éter, acetato de etil, etanol, isopropanol ou acetonitrila são utilizados.

[020] Os compostos da invenção podem existir como mono- ou di-sais dependendo do pKa do ácido do qual o sal é formado.

[021] Numa modalidade, o composto da fórmula (I) é sal de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona ácido cítrico (citrato) (E1). Os dados são apresentados neste documento no Exemplo 1 e nas FIGs. 1 e 2, que demonstram que, sob diferentes extremos de umidade, uma forma cristalina estável do sal citrato do Exemplo 1 não mostra tendência para formar hidratos (ver dados de XPRD na FIG. 1). Isto é apoiado pelos dados DSC/TGA na FIG. 2, que mostram transições claras e nenhuma evidência de solvatos. O composto do Exemplo 1 também demonstrou um bom nível de solubilidade aquosa (22 mg/ml a 25°C).

[022] Numa modalidade, o composto de fórmula (I) é sal de (2R,5S)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona de ácido cítrico (citrato) (E1) numa forma cristalina. Numa outra modalidade, a forma cristalina possui valores de 2θ de $15,2 \pm 0,2^\circ$, $23,7 \pm 0,2^\circ$ e $24,8 \pm 0,2^\circ$. Numa outra modalidade, a forma cristalina possui valores de 2θ de $12,0 \pm 0,2^\circ$, $15,2 \pm 0,2^\circ$, $15,7 \pm 0,2^\circ$, $21,7 \pm 0,2^\circ$, $23,7 \pm 0,2^\circ$ e $24,8 \pm 0,2^\circ$. Em uma modalidade adicional, a forma cristalina tem um padrão XRPD substancialmente como mostrado na FIG. 1.

[023] Em uma modalidade alternativa, o composto de fórmula (I) é sal de (2R,5S)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona ácido metanossulfônico (mesilato) (E2). Os dados são apresentados neste documento no Exemplo 2 e nas FIGs. 3 e 4, que demonstram

que, sob diferentes extremos de umidade, uma forma cristalina estável do sal mesilato do Exemplo 2 não mostra tendência para formar hidratos (ver dados de XPRD na FIG. 3). Isto é suportado pelos dados DSC/TGA na FIG. 4, que mostram transições claras e nenhuma evidência de solvatos. O composto do Exemplo 2 também demonstrou um bom nível de solubilidade aquosa (65 mg/ml a 25°C).

[024] Numa modalidade, o composto de fórmula (I) é sal de (2R,5S)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona ácido metanossulfônico (mesilato) (E2) e está na forma cristalina. Numa outra modalidade, a forma cristalina possui valores de 2θ de $17,9 \pm 0,2^\circ$, $24,5 \pm 0,2^\circ$ e $26,3 \pm 0,2^\circ$. Numa outra modalidade, a forma cristalina possui valores de 2θ de $15,8 \pm 0,2^\circ$, $17,9 \pm 0,2^\circ$, $19,1 \pm 0,2^\circ$, $24,5 \pm 0,2^\circ$, $25,1 \pm 0,2^\circ$ e $26,3 \pm 0,2^\circ$. Em uma modalidade adicional, a forma cristalina tem um padrão XRPD substancialmente como mostrado na FIG. 3.

[025] Em uma modalidade alternativa, o composto de fórmula (I) é sal de (2R,5S)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona ácido sulfúrico (hidrosulfato) (E3), cuja preparação é demonstrada no Exemplo 3 e nas FIGs. 5A e 5B.

[026] Numa modalidade, o composto de fórmula (I) é sal de (2R,5S)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona ácido sulfúrico (hidrosulfato) (E3) numa forma cristalina. Em uma modalidade adicional, a forma cristalina possui quatro ou mais valores 2θ selecionados do grupo que consiste em $8,1 \pm 0,2^\circ$, $12,6 \pm 0,2^\circ$, $14,3 \pm 0,2^\circ$, $16,5 \pm 0,2^\circ$, $18,5 \pm 0,2^\circ$ e $24,8 \pm 0,2^\circ$. Em uma modalidade adicional, a forma cristalina tem cinco ou mais valores 2θ selecionados do grupo que consiste em $7,8 \pm 0,2^\circ$, $8,1 \pm 0,2^\circ$, $12,6 \pm 0,2^\circ$, $14,3 \pm 0,2^\circ$, $16,5 \pm 0,2^\circ$, $18,5 \pm 0,2^\circ$, $19,6 \pm 0,2^\circ$, $24,8 \pm 0,2^\circ$ e $25,3 \pm 0,2^\circ$. Numa outra modalidade, a forma cristalina possui valores de 2θ de $16,5 \pm 0,2^\circ$, $24,8 \pm 0,2^\circ$ e $25,3 \pm 0,2^\circ$. Numa outra modalidade, a forma cristalina possui valores de 2θ de $12,6 \pm 0,2^\circ$, $16,5 \pm 0,2^\circ$, $18,5 \pm 0,2^\circ$, $24,8 \pm 0,2^\circ$ e $25,3 \pm 0,2^\circ$. Em uma modalidade adicional, a forma cristalina tem

um padrão XRPD substancialmente como mostrado na FIG. 5B.

[027] Em uma modalidade alternativa, o composto de fórmula (I) é base livre (E4) de (2R,5S)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, cuja preparação é demonstrada no Exemplo 4 e na FIG. 6

[028] Numa modalidade, o composto de fórmula (I) é base livre (E4) de (2R,5S)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona na forma cristalina. Numa outra modalidade, a forma cristalina possui valores de 2θ de $4,1 \pm 0,2^\circ$, $17,0 \pm 0,2^\circ$, $20,8 \pm 0,2^\circ$ e $22,5 \pm 0,2^\circ$. Numa outra modalidade, a forma cristalina possui valores de 2θ de $4,1 \pm 0,2^\circ$, $12,5 \pm 0,2^\circ$, $14,9 \pm 0,2^\circ$, $17,0 \pm 0,2^\circ$, $20,8 \pm 0,2^\circ$ e $22,5 \pm 0,2^\circ$. Em uma modalidade adicional, a forma cristalina tem um padrão XRPD substancialmente como mostrado na FIG. 6.

[029] Em uma modalidade alternativa, o composto de fórmula (I) é sacarina (sacarinato) (E5) de (2R,5S)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, cuja preparação é demonstrada no Exemplo 5 e na FIG. 7.

[030] Numa modalidade, o composto de fórmula (I) é sacarina (sacarinato) (E5) de (2R,5S)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona na forma cristalina. Numa outra modalidade, a forma cristalina possui valores de 2θ de $6,4 \pm 0,2^\circ$, $12,8 \pm 0,2^\circ$ e $15,4 \pm 0,2^\circ$. Numa outra modalidade, a forma cristalina possui valores de 2θ de $6,4 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$, $12,8 \pm 0,2^\circ$, $15,4 \pm 0,2^\circ$, $19,8 \pm 0,2^\circ$ e $26,3 \pm 0,2^\circ$. Em uma modalidade adicional, a forma cristalina tem um padrão XRPD substancialmente como mostrado na FIG. 7.

[031] Em uma modalidade alternativa, o composto de fórmula (I) é sal de (2R,5S)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona ácido oxálico (oxalato) (E6), cuja preparação é demonstrada no exemplo 6 e na FIG. 8.

[032] Numa modalidade, o composto de fórmula (I) é sal de (2R,5S)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona ácido oxálico (oxalato) (E6) e está na forma cristalina. Numa outra modalidade, a forma cristalina possui valores de 2θ de $7,9 \pm 0,2^\circ$, $16,0 \pm 0,2^\circ$ e $16,7 \pm 0,2^\circ$. Numa outra modalidade, a forma cristalina possui valores de 2θ de $7,9 \pm 0,2^\circ$, $14,8 \pm 0,2^\circ$, $16,0 \pm 0,2^\circ$, $16,7 \pm 0,2^\circ$, $17,8 \pm 0,2^\circ$, $24,3 \pm 0,2^\circ$ e $26,4 \pm 0,2^\circ$. Em uma modalidade adicional, a forma cristalina tem um padrão XRPD substancialmente como mostrado na FIG. 8.

[033] Aqueles versados na técnica de química orgânica apreciarão que muitos compostos orgânicos podem formar complexos com solventes nos quais são reagidos ou a partir dos quais eles são precipitados ou cristalizados. Estes complexos são conhecidos como "solvatos". Por exemplo, um complexo com água é conhecido como um "hidrato". Os solvatos farmaceuticamente aceitáveis do composto da invenção estão dentro do âmbito da invenção.

[034] Os compostos de fórmula (I) contendo uma função amina também podem formar N-óxidos. Uma referência neste documento a um composto da fórmula (I) que contém uma função amina também inclui o N-óxido.

[035] Quando um composto contiver várias funções amina, um ou mais de um átomo de nitrogênio pode ser oxidado para formar um N-óxido. Exemplos de partículas N-óxidos incluem N-óxidos de uma amina terciária ou um átomo de nitrogênio de um heterociclo contendo nitrogênio.

[036] Os N-óxidos podem ser formados pelo tratamento da amina correspondente com um agente oxidante, tal como peróxido de hidrogênio ou um perácido (por exemplo, um ácido peroxicarboxílico). Ver, por exemplo, *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4^a Edição, Wiley Interscience, páginas. Mais particularmente, os N-óxidos podem ser feitos pelo procedimento de L.W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) em que o composto de amina é reagido com ácido *m*-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por exemplo, em um solvente inerte como

diclorometano.

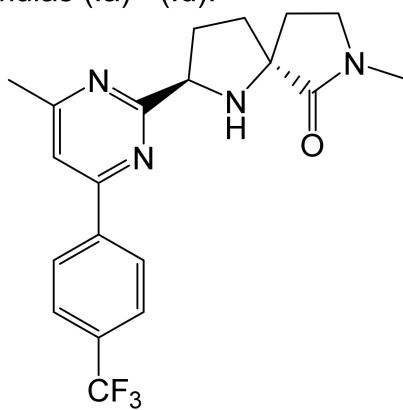
[037] Será apreciado pelos versados na técnica que certos derivados protegidos dos compostos de fórmula (I), que podem ser produzidos antes de um estágio final de desproteção, podem não possuir atividade farmacológica como tal, mas podem, em certos casos, ser administrados por via oral ou parentérica e subsequentemente metabolizados no corpo para formar compostos da invenção que são farmacologicamente ativos. Tais derivados podem, portanto, ser descritos como "pró-fármacos". Todos esses pró-fármacos dos compostos da invenção estão incluídos no escopo da invenção. Exemplos de funcionalidade pró-fármaco adequados para os compostos da presente invenção são descritos em Drugs of Today, volume 19, número 9, 1983, pp 499 - 538 e em Topics in Chemistry, capítulo 31, pp 306 - 316 e em "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1 (divulgações nas quais os documentos são incorporados por referência neste documento). Será ainda apreciado pelos versados na técnica que certas frações, conhecidas por aqueles versados na técnica como "pró-frações", por exemplo, conforme descrito por H. Bundgaard em "Design of Prodrugs" (divulgação na qual o documento é incorporado por referência neste documento) podem ser colocadas em funcionalidades apropriadas quando tais funcionalidades estão presentes nos compostos da invenção.

[038] Também estão incluídos no âmbito dos sais da invenção os seus polimorfos. Em certas modalidades, o polimorfo do composto cristalino é caracterizado por difração de raios X em pó (DRX, XRPD ou pXRD). θ representa o ângulo de difração, medido em graus. Em certas modalidades, o difratômetro utilizado no DRX mede o ângulo de difração como duas vezes o ângulo de difração θ . Assim, em certas modalidades, os padrões de difração descritos neste documento referem-se à intensidade de raios X medida contra o ângulo 2θ . Os versados na técnica reconhecerão que a localização exata dos picos em um padrão de XRPD está sujeita

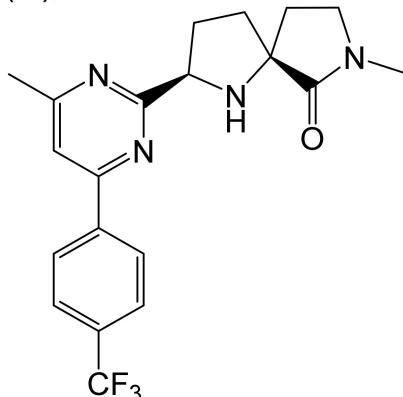
a incerteza experimental que depende das condições de medição empregadas. Deve-se entender ainda que as intensidades relativas também podem variar dependendo das condições experimentais e, portanto, a ordem exata da intensidade não deve ser levada em consideração.

[039] Os compostos da fórmula (I) podem existir em várias formas isoméricas geométricas diferentes, e as formas tautoméricas e as referências aos compostos da fórmula (I) incluem todas essas formas. Para evitar dúvidas, quando um composto puder existir em várias formas geométricas isoméricas ou tautoméricas e apenas um for especificamente descrito ou mostrado, todos os outros são, no entanto, abrangidos pela fórmula (I).

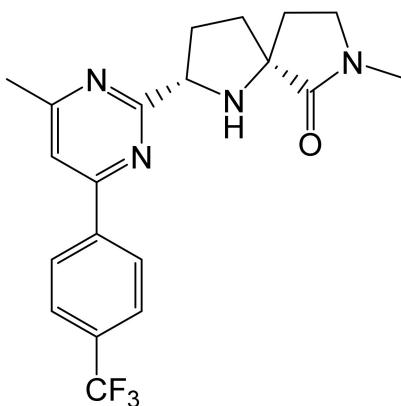
[040] Em uma modalidade, a invenção fornece compostos de qualquer uma das fórmulas (Ia) - (Id):



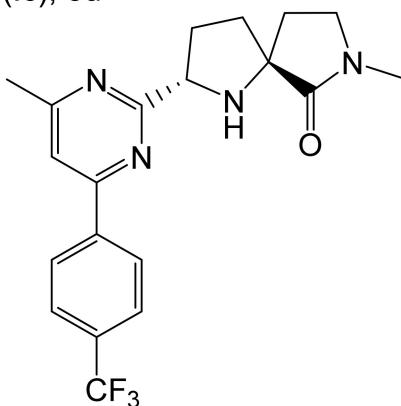
(Ia);



(Ib);



(Ic); ou



(Id).

[041] Numa outra modalidade, a invenção fornece compostos da fórmula (Ia).

Exemplos representativos de compostos de fórmula (Ia) incluem os Exemplos 1-2 descritos neste documento.

[042] A presente invenção inclui todos os compostos marcados isotopicamente farmaceuticamente aceitáveis da invenção, ou seja, os compostos das fórmulas (I), em que um ou mais átomos são substituídos por átomos com o mesmo número atômico, mas uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa geralmente encontrado na natureza.

[043] Exemplos de isótopos adequados para inclusão no composto da invenção compreendem isótopos de hidrogênio, como ^2H (D) e ^3H (T), carbono, como ^{11}C , ^{13}C e ^{14}C , flúor, cloro, como ^{18}F , nitrogênio, como ^{13}N e ^{15}N , oxigênio, como ^{15}O , ^{17}O e ^{18}O e enxofre, como ^{35}S .

[044] Determinados compostos marcados isotopicamente da fórmula (I), por

exemplo, aqueles que incorporam um isótopo radioativo, são úteis em estudos de distribuição de fármacos e/ou substrato de tecido. O composto da fórmula (I) pode também ter propriedades de diagnóstico valiosas na medida em que pode ser utilizado para detectar ou identificar a formação de um complexo entre um composto marcado e outras moléculas, peptídeos, proteínas, enzimas ou receptores. Os métodos de detecção ou identificação podem usar compostos marcados com agentes marcadores, como radioisótopos, enzimas, substâncias fluorescentes, substâncias luminosas (por exemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, aequorina e luciferase) etc. O trítio de isótopos radioativos, isto é: (T) e carbono-14, isto é, ¹⁴C, é particularmente útil para essa finalidade, tendo em vista a sua facilidade de incorporação e seus meios da detecção.

[045] A substituição por isótopos mais pesados, tais como deutério, isto é ²H(D), pode gerar determinadas vantagens terapêuticas resultando de maior estabilidade metabólica, por exemplo, maior meia vida *in vivo* ou regimes de dosagem reduzidos e, consequentemente, podem ser preferenciais em algumas circunstâncias.

[046] A substituição por isótopos emissores de pósitron, tais como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O e ¹³N, pode ser útil em estudos de Topografia de Emissão de Pósitron (PET) para examinar a ocupação do alvo.

[047] Os compostos marcados isotopicamente da fórmula (I) podem geralmente ser preparados por técnicas convencionais conhecidas pelos versados na técnica ou por processos análogos aos descritos nos Exemplos e Preparações que acompanham os reagentes isotopicamente apropriados em vez do reagente não marcado utilizado anteriormente.

[048] Como discutido acima, acredita-se que os compostos da invenção podem ser úteis para o tratamento de doenças e condições mediadas por modulação de canais de sódio dependentes de voltagem.

[049] Numa modalidade, os compostos serão inibidores do canal de sódio

dependentes do estado.

[050] Noutra modalidade, os compostos serão inibidores dependentes do estado do canal de sódio do tipo NaV1.7.

[051] Noutra modalidade, os compostos serão inibidores do canal de sódio dependentes do estado que têm um perfil de desenvolvimento adequado na administração oral, por exemplo em termos de exposição (Cmax) e/ou biodisponibilidade.

[052] Numa modalidade, os compostos serão inibidores do canal de sódio.

[053] Noutra modalidade, os compostos serão inibidores do canal de sódio do tipo NaV1.7.

[054] Noutra modalidade, os compostos serão inibidores do canal de sódio que têm um perfil de desenvolvimento adequado na administração oral, por exemplo em termos de exposição (Cmax) e/ou biodisponibilidade.

[055] De acordo com um aspecto adicional da invenção, são fornecidos compostos da invenção para uso como um medicamento, preferencialmente um medicamento humano.

[056] De acordo com um aspecto adicional, a invenção fornece o uso de compostos da invenção na fabricação de um medicamento para tratamento ou prevenção de uma doença ou condição mediada por modulação de canais de sódio dependentes de voltagem.

[057] Numa modalidade particular, os compostos da invenção podem ser úteis como analgésicos. Por exemplo, eles podem ser úteis no tratamento da dor inflamatória crônica (por exemplo, dor associada à artrite reumatoide, osteoartrite, espondilite reumatoide, artrite gotosa e artrite juvenil); dor musculoesquelética; dor lombar e cervical; entorses e distensões; dor neuropática; dor simpaticamente mantida; miosite; dor associada ao câncer e fibromialgia; dor associada à enxaqueca; dor associada a influenza ou outras infecções virais, como o resfriado comum; febre

reumática; dor associada a distúrbios funcionais do intestino, como dispepsia sem úlcera, dor no peito não cardíaca e síndrome do intestino irritável; dor associada a isquemia miocárdica; dor pós-operatória; dor de cabeça; dor de dente; e dismenorreia.

[058] Os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento da dor neuropática. As síndromes de dor neuropática podem se desenvolver após lesão neuronal e a dor resultante pode persistir por meses ou anos, mesmo após a lesão original ter cicatrizado. Lesões neuronais podem ocorrer nos nervos periféricos, raízes dorsais, medula espinhal ou em certas regiões do cérebro. As síndromes neuropáticas da dor são tradicionalmente classificadas de acordo com a doença ou evento que as precipitou. As síndromes de dor neuropática incluem: neuropatia diabética; ciática; dor lombar inespecífica; dor de esclerose múltipla; fibromialgia; neuropatia relacionada ao HIV; neuralgia pós-herpética; neuralgia trigeminal; e dor resultante de trauma físico, amputação, câncer, toxinas ou condições inflamatórias crônicas. Essas condições são difíceis de tratar e, embora se saiba que vários medicamentos têm eficácia limitada, o controle completo da dor raramente é alcançado. Os sintomas da dor neuropática são incrivelmente heterogêneos e são frequentemente descritos como tiro espontâneo e dor lancinante, ou dor contínua e ardente. Além disso, existe dor associada a sensações normalmente não dolorosas, como "fisgadas e agulhadas" (parestesias e disestesias), aumento da sensibilidade ao toque (hiperestesia), sensação dolorosa após estimulação inócuia (alodinia dinâmica, estática ou térmica), aumento da sensibilidade a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, fria, mecânica), sensação contínua de dor após a remoção da estimulação (hiperpatia) ou ausência ou déficit nas vias sensoriais seletivas (hipoalgesia).

[059] Os compostos da invenção também podem ser úteis na melhoria de distúrbios inflamatórios, por exemplo, no tratamento de doenças da pele (por exemplo, queimaduras solares, queimaduras, eczema, dermatite, psoríase); doenças oftálmicas; distúrbios pulmonares (por exemplo, asma, bronquite, enfisema, rinite

alérgica, rinite não alérgica, tosse, síndrome do desconforto respiratório, doença dos criadores de pombos, pulmão do agricultor, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD); distúrbios do trato gastrointestinal (por exemplo, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença celíaca, ileite regional, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória do intestino, doença do refluxo gastroesofágico); outras condições com um componente inflamatório, como enxaqueca, esclerose múltipla, isquemia miocárdica.

[060] Numa modalidade, os compostos da invenção são úteis no tratamento de dor neuropática ou dor inflamatória, como descrito neste documento.

[061] Sem desejar estar vinculado à teoria, outras doenças ou condições que podem ser mediadas pela modulação de canais de sódio dependentes de voltagem são selecionadas da lista que consiste nos [números entre parênteses após as doenças listadas abaixo referem-se ao código de classificação em Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^a Edição, publicado pela the American Psychiatric Association (DSM-IV) e/ou The International Classification of Diseases, 10^a Edição (ICD-10)]:

i) Depressão e transtornos do humor, incluindo Episódio Depressivo Maior, Episódio Maníaco, Episódio Misto e Episódio Hipomaníaco; Transtornos Depressivos, incluindo Transtorno Depressivo Maior, Transtorno Distímico (300.4), Transtorno Depressivo Não Especificado de Outra Forma (311); Distúrbios bipolares, incluindo Transtorno Bipolar I, Transtorno Bipolar II (Episódios Depressivos Maiores Recorrentes com Episódios Hipomaníacos) (296,89), Transtorno Ciclotímico (301,13) e Transtorno Bipolar Não Especificado de Outra Forma (296,80); Outros transtornos do humor, incluindo transtorno do humor devido a uma condição médica geral (293.83), que inclui os subtipos com características depressivas, Com episódio depressivo maior com características maníacas e com características mistas), Transtorno do humor induzido por substância (incluindo os subtipos com

características depressivas, com características maníacas e com características mistas) e Transtorno do humor não especificado de outra forma (296.90):

ii) Esquizofrenia, incluindo os subtipos de tipo paranoico (295.30), tipo desorganizado (295.10), tipo catatônico (295.20), tipo não diferenciado (295.90) e tipo residual (295.60); Transtorno Esquizofreniforme (295.40); Transtorno Esquizoafetivo (295.70), incluindo os subtipos de Tipo Bipolar e Tipo Depressivo; Transtorno Delirante (297.1), incluindo os subtipos de Tipo Erotomaníaco, Tipo Megalomaníaco, Tipo Ciumento, Tipo Persecutório, Tipo Somático, Tipo Misto e Tipo Não Especificado; Transtorno Psicótico Breve (298.8); Transtorno Psicótico Compartilhado (297.3); Transtorno Psicótico Devido a uma Condição Médica Geral, incluindo os subtipos Com Delírios e Alucinações; Transtorno Psicótico Induzido por Substância, incluindo os subtipos Com Delírios (293.81) e Com Alucinações (293.82); e transtorno psicótico não especificado de outra forma (298.9).

iii) Transtornos de ansiedade, incluindo ataque de pânico; Transtorno do Pânico, incluindo Transtorno do Pânico sem Agorafobia (300.01) e Transtorno do Pânico com Agorafobia (300.21); Agorafobia; Agorafobia sem histórico de transtorno do pânico (300.22), Fobia Específica (300.29, Antiga Fobia Simples), incluindo os subtipos de Tipo Animal, Tipo Ambiente Natural, Tipo de Lesão por Injeção de Sangue, Tipo Situacional e Tipo Outro), Fobia Social (Transtorno de Ansiedade Social, 300.23), Transtorno Obsessivo-Compulsivo (300.3), Transtorno de Estresse Pós-Traumático (309.81), Transtorno de Estresse Agudo (308.3), Transtorno de Ansiedade Generalizada (300.02), Transtorno de Ansiedade Devido a uma Condição Médica Geral (293.84), Transtorno de Ansiedade Induzida por Substância, Transtorno de Ansiedade de Separação (309.21), Transtornos de Ajuste com Ansiedade (309.24) e Transtorno de Ansiedade Não Especificado de Outra Forma (300.00):

iv) Transtornos relacionados ao uso de substâncias, incluindo distúrbios por Uso de Substâncias, como Dependência de Substância, Desejo de Substância e

Abuso de Substância; Distúrbios Induzidos por Substâncias, como Intoxicação por Substância, Abstinência de Substância, Delírio Induzido por Substância, Demência Persistente Induzida por Substância, Distúrbio Amnésico Persistente Induzido por Substância, Transtorno Amnésico Persistente Induzido por Substância, Distúrbio Psicótico Induzido por Substância, Distúrbio de Humor Induzido por Substância, Distúrbio de Humor Induzido por Substância, Substância Disfunção Sexual Induzida, Distúrbio do Sono Induzido por Substância e Distúrbio de Percepção Persistente por Alucinogênio (Flashbacks); distúrbios relacionados ao álcool, como Dependência de Álcool (303,90), Abuso de Álcool (305,00), Intoxicação por Álcool (303,00), Abstinência de Álcool (291,81), Delírio de Intoxicação Alcoólica, Delírio de Abstinência Alcoólica, Demência Persistente Induzida por Álcool, Distúrbio Amnésico Persistente Induzido por Álcool, Distúrbio Psicótico Induzido por Álcool, Distúrbio do Humor Induzido por Álcool, Distúrbio de Ansiedade Induzida por Álcool, Disfunção Sexual Induzida por Álcool, Distúrbio do Sono Induzido por Álcool e Distúrbio Relacionado a Álcool Não Especificado de Outra Forma (291.9); distúrbios relacionados à anfetamina (ou semelhantes a anfetamina), como Dependência de Anfetamina (304,40), Abuso de Anfetamina (305,70), Intoxicação por Anfetamina (292.89), Abstenção de Anfetamina (292.0), Delírio de Intoxicação por Anfetamina, Distúrbio Psicótico Induzido por Anfetamina, Distúrbio do Humor Induzido por Anfetamina, Distúrbio de Ansiedade Induzida por Anfetamina, Disfunção Sexual Induzida por Anfetamina, Disfunção Sexual Induzida por Anfetamina, Distúrbio do Sono Induzido por Anfetamina e Distúrbio Relacionado à Anfetamina Não Especificado (292,9); distúrbios relacionados à cafeína, como Intoxicação por Cafeína (305,90), Distúrbio de Ansiedade Induzida por Cafeína, Distúrbio do Sono Induzido por Cafeína e Distúrbio Relacionado à Cafeína Não Especificado de Outra Forma (292,9); distúrbios relacionados à maconha, como Dependência de Maconha (304.30), Abuso de Maconha (305.20), Intoxicação por Maconha (292.89), Delírio de Intoxicação por

Cannabis, Distúrbio Psicótico Induzido por Cannabis, Distúrbio de Ansiedade Induzida por Cannabis e Distúrbio Relacionado a Cannabis Não Especificado de Outra Forma (292.9); Distúrbios Relacionados à Cocaína, como Dependência de Cocaína (304.20), Sbuso de Cocaína (305.60), Intoxicação por Cocaína (292.89), Abstenção de Cocaína (292.0), Delírio de Intoxicação por Cocaína, Distúrbio Psicótico Induzido por Cocaína, Distúrbio Psicótico Induzido por Cocaína, Distúrbio Induzido por Humor Induzido por Cocaína Transtorno Sexual, Disfunção Sexual Induzida por Cocaína, Distúrbio Do Sono Induzido por Cocaína e Transtorno Relacionado à Cocaína Não Especificado de Outra Forma (292.9); Distúrbios Relacionados A Alucinógeno, Como Dependência De Alucinógenos (304.50), Abuso de Alucinógenos (305.30), Intoxicação Por Alucinógenos (292.89), Transtorno De Percepção Persistente Por Alucinógenos (Flashbacks) (292.89), Delírio De Intoxicação por Alucinógenos, Transtorno Psicótico Induzido por Alucinógenos, Distúrbio de Ansiedade Induzida por Alucinogênio e Distúrbio Relacionado a Alucinogênio Não Especificado de Outra Forma (292.9); Distúrbios Relacionados a Inalantes, como Dependência de Inalantes (304.60), Abuso de Inalantes (305.90), Intoxicação por Inalantes (292.89), Delírio de Intoxicação por Inalantes, Demência Persistente Induzida por Inalantes, Transtorno Psicótico Induzido por Inalantes, Distúrbio Do Humor Induzido por Inalantes, Distúrbio de Ansiedade Induzida por Inalantes e Distúrbio Relacionado a Inalantes Não Especificado de Outra Forma (292.9); Distúrbios Relacionados à Nicotina, como Dependência de Nicotina (305.1), Abstenção de Nicotina (292.0) e Distúrbio Relacionado à Nicotina Não Especificado de Outra Forma (292.9); Distúrbios Relacionados Ao Opioide, como Dependência de Opioide (304.00), Abuso de Opioide (305.50), Intoxicação por Opioide (292.89), Abstinência de Opioide (292.0), Delírio de Intoxicação por Opioide, Distúrbio Psicótico Induzido por Opioide, Distúrbio de Humor Induzido por Opioide, Abuso Sexual Induzido por Opioide Disfunção, Distúrbio Do Sono Induzido por Opoides e Distúrbio Relacionado a Opoides Não Especificado de Outra Forma

(292.9); Distúrbios Relacionados à Fenciclidina (Ou Do Tipo Fenciclidina), como Dependência de Fenciclidina (304.60), Abuso de Fenciclidina (305.90), Intoxicação por Fenciclidina (292.89), Delirium por Intoxicação por Fenciclidina, Distúrbio Psicótico Induzido por Fenciclidina, Distúrbio Do Humor Induzido por Fenciclidina, Distúrbio de Ansiedade Induzida por Fenciclidina e Distúrbio Relacionado a Fenciclidina e Distúrbio Relacionado a Fenciclidina Não Especificado de Outra Forma (292.9); Distúrbio Relacionados a Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos, como Dependência de Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos (304.10), Abuso de Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos (305.40), Intoxicação por Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico (292.89), Abstenção de Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico (292.0), Delírio de Intoxicação por Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico, Delírio por Abstenção de Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico, Demência Persistente Induzida por Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico, Amnésia Persistente Induzida por Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico, Distúrbio Amortecedor por Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico, Distúrbio Psicótico Induzido por Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico, Distúrbio Do Humor Induzido por Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico, Distúrbio de Ansiedade Induzido por Sedativo, Hipnótico Ou Ansiolítico, Disfunção Sexual Induzida por Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico, Disfunção Sexual Induzida por Sedativo, Hipnóticos Ou Ansiolítico, Distúrbio do Sono Induzido por Sedativo, Hipnótico Ou Ansiolítico, Distúrbio Relacionado a Sedativo, Hipnótico Ou Ansiolítico Não Especificado de Outra Forma (292.9); Distúrbio Relacionado à Polissubstância, como Dependência de Polissubstância (304.80); e Outros Distúrbios Relacionados a Substâncias (ou Desconhecidos), como Esteroides Anabolizantes, Inalantes de Nitrato e Óxido Nitroso:

v) Aprimoramento da cognição, incluindo o tratamento de comprometimento cognitivo em outras doenças, como esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão, outros transtornos psiquiátricos e condições psicóticas associadas ao comprometimento cognitivo, por exemplo, doença de Alzheimer:

vi) Distúrbios do sono, incluindo Distúrbios Primários do Sono, como Dissonias como Insônia Primária (307.42), Hipersonia Primária (307.44), Narcolepsia (347), Distúrbios do Sono relacionados à Respiração (780.59), Distúrbios do Sono relacionados ao Ritmo Circadiano (307.45) e Dissonia de Outro Modo Especificada (307.47); Distúrbios Primários do Sono, como Parassonias, como Transtorno do Pesadelo (307.47), Transtorno do Terror do Sono (307.46), Transtorno do Sonambulismo (307.46) e Parassonia Não Especificada de Outra Forma (307.47); distúrbios do sono relacionados a outro Transtorno Mental, como Insônia Relacionada a Outro Transtorno Mental (307.42) e Hipersonia Relacionada a Outro Transtorno Mental (307.44); distúrbio do sono devido a uma condição médica geral, em particular distúrbios do sono associados a doenças como Distúrbios Neurológicos, Dor Neuropática, Síndrome Das Pernas Inquietas, Doenças Cardíacas e Pulmonares; e Transtorno do Sono Induzido por Substância, incluindo os subtipos de Tipo de Insônia, Tipo de Hipersonia, Tipo de Parassonia e Tipo Misto; Apneia do Sono e Síndrome do Jet-Lag:

vi) Distúrbios Alimentares, como a Anorexia Nervosa (307.1), incluindo os subtipos de Tipo Restritivo e Tipo de Compulsão Alimentar/Purga; Bulimia Nervosa (307.51), incluindo os subtipos de Tipo de Purga e Tipo de Não Purga; Obesidade; Transtorno Alimentar Compulsivo; Transtorno de compulsão Alimentar; e Transtorno Alimentar Não Especificado de Outra Forma (307.50);

vii) Transtornos do Espectro do Autismo, incluindo Transtorno Autístico (299.00), Transtorno de Asperger (299.80), Transtorno de Rett (299.80), Transtorno Desintegrativo da Infância (299.10) e Transtorno Pervasivo não Especificado de Outra Forma (299.80, incluindo Autismo Atípico).

viii) Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade incluindo os subtipos de Tipo Combinado de Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (314.01), Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade Predominantemente de Tipo

Desatento (314.00), Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade Tipo Hiperativo-Impulso (314.01) e Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade Não Especificado de Outra Forma (314.9); Transtorno Hipercinético; Transtornos de Comportamento Disruptivo, como Transtorno de Conduta, incluindo os subtipos de Tipo de Início na Infância (321.81), Tipo de Início no Adolescência (312.82) e Início Não Especificado (312.89), Transtorno Desafiador Opositivo (313.81) e Transtorno de Comportamento Disruptivo Não Especificado de Outra Forma; e Distúrbios do Tique, como o Transtorno de Tourette (307.23):

ix) Transtornos da Personalidade, incluindo os subtipos Transtorno da Personalidade Paranoide (301.0), Transtorno da Personalidade Esquizoide (301.20), Transtorno da Personalidade Esquizotípica (301.22), Transtorno da Personalidade Antissocial (301.7), Transtorno da Personalidade Borderline (301.83), Transtorno da Personalidade Histriônica (301.50), Transtorno da Personalidade Narcisista (301.81), Transtorno da Personalidade Esquiva (301.82), Transtorno da Personalidade Dependente (301.6), Transtorno da Personalidade Obsessivo-Compulsiva (301.4) e Transtorno da Personalidade Não Especificado de Outro Modo (301.9); e

x) Disfunções Sexuais, incluindo Transtornos do Desejo Sexual, como Transtorno do Desejo Sexual Hipoativo (302.71) e Transtorno de Aversão Sexual (302.79); distúrbios de excitação sexual, como Transtorno de Excitação Sexual Feminina (302.72) e Transtorno Erétil Masculino (302.72); desordens orgâsmicas tais como Transtorno Orgâsmico Feminino (302.73), Transtorno Orgâsmico Masculino (302.74) e Ejaculação Precoce (302.75); distúrbio de dor sexual como Dispareunia (302.76) e Vaginismo (306.51); Disfunção Sexual não Especificado de Outra Forma (302.70); parafiliais como Exibicionismo (302.4), Fetichismo (302.81), Frotteurismo (302.89), Pedofilia (302.2), Masoquismo Sexual (302.83), Sadismo Sexual (302.84), Fetichismo Transvestico (302.3), Voyeurismo (302.82) e Parafilia Não Especificado de Outra Forma (302.9); distúrbios de identidade de gênero, como Transtorno de

Identidade de Gênero em Crianças (302.6) e Transtorno de Identidade de Gênero em Adolescentes ou Adultos (302.85); e Distúrbio Sexual Não Especificado de Outra Forma (302.9).

xi) Transtornos de controle de impulso, incluindo: Transtorno Explosivo Intermitente (312.34), Cleptomania (312.32), Jogo Patológico (312.31), Piromania (312.33), Tricotilomania (312.39), Transtornos de Controle de Impulsos Não Especificados (312.3), Compulsão Alimentar, Compra Compulsiva, Comportamento Sexual Compulsivo e Acumulação Compulsiva.

[062] Em outra modalidade, doenças ou condições que podem ser mediadas pela modulação dos canais de sódio dependentes de voltagem são depressão ou distúrbios de humor

[063] Noutra modalidade, doenças ou condições que podem ser mediadas por modulação de canais de sódio dependentes de voltagem são distúrbios relacionados à substância.

[064] Em uma modalidade adicional, doenças ou condições que podem ser mediadas pela modulação dos canais de sódio dependentes de voltagem são Transtornos Bipolares (incluindo Transtorno Bipolar I, Transtorno Bipolar II (ou seja, Episódios Depressivos Maiores Recorrentes com Episódios Hipomaníacos) (296.89), Transtorno Ciclotímico (301.13) ou Transtorno Bipolar Não Especificado de Outra Forma (296.80)).

[065] Em uma modalidade ainda mais adicional, doenças ou condições que podem ser mediadas pela modulação dos canais de sódio dependentes de voltagem são distúrbios relacionados à nicotina, como Dependência da Nicotina (305.1), Abstenção de Nicotina (292.0) ou Distúrbio Relacionado à Nicotina Não Especificado de Outra Forma (292.9).

[066] Os compostos da invenção também podem ser úteis no tratamento e/ou prevenção de distúrbios tratáveis e/ou evitáveis com agentes anticonvulsivos, como

epilepsia incluindo epilepsia pós-traumática, distúrbios obsessivos compulsivos (TOC), distúrbios do sono (incluindo ritmo circadiano) distúrbios, insônia & narcolepsia, tiques (por exemplo, síndrome de Giles de la Tourette), ataxias, rigidez muscular (espasticidade) e disfunção da articulação temporomandibular.

[067] Os compostos da invenção também podem ser úteis no tratamento da hiperreflexia da bexiga após a inflamação da bexiga.

[068] Os compostos da invenção também podem ser úteis no tratamento de doenças neurodegenerativas e neurodegeneração, como demência, particularmente demência degenerativa (incluindo demência senil, doença de Alzheimer, doença de Pick, coreia de Huntington, doença de Parkinson e doença de Creutzfeldt-Jakob, doença de neurônio motor); os compostos também podem ser úteis para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica (ALS) e neuroinflamação.

[069] Os compostos da invenção também podem ser úteis na neuroproteção e no tratamento da neurodegeneração após acidente vascular cerebral, parada cardíaca, derivação pulmonar, lesão cerebral traumática, lesão da medula espinhal ou similar.

[070] Os compostos da invenção também podem ser úteis no tratamento do zumbido (tinnitus) e como anestésicos locais.

[071] Os compostos da invenção também podem ser utilizados em combinação com outros agentes terapêuticos. A invenção fornece assim, em um aspecto adicional, uma combinação compreendendo um composto da invenção ou um seu derivado farmaceuticamente aceitável, juntamente com um agente terapêutico adicional.

[072] Quando um composto da invenção ou um seu derivado farmaceuticamente aceitável é utilizado em combinação com um segundo agente terapêutico ativo contra o mesmo estado de doença, a dose de cada composto pode diferir daquela quando o composto é utilizado sozinho. Doses apropriadas serão

prontamente apreciadas pelos versados na técnica. Será apreciado que a quantidade de um composto da invenção necessária para uso no tratamento variará com a natureza da condição a ser tratada, a idade e a condição do paciente e, em última análise, ficará a critério do médico assistente ou veterinário.

[073] As combinações referidas acima podem ser convenientemente apresentadas para uso na forma de uma formulação farmacêutica e, portanto, formulações farmacêuticas compreendendo uma combinação como definida acima, juntamente com um carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável, compreendem um aspecto adicional da invenção. Os componentes individuais de tais combinações podem ser administrados sequencialmente ou simultaneamente em formulações farmacêuticas separadas ou combinadas por qualquer rota conveniente.

[074] Quando a administração é sequencial, o composto da invenção ou o segundo agente terapêutico pode ser administrado primeiro. Quando a administração é simultânea, a combinação pode ser administrada na mesma ou diferente composição farmacêutica.

[075] Quando combinados na mesma formulação será apreciado que os dois compostos devem ser estáveis e compatíveis um com o outro e os outros componentes da formulação. Quando formulados separadamente eles podem ser proporcionados em qualquer formulação conveniente, convenientemente, de tal maneira como são conhecidos para tais compostos na técnica.

[076] Quando utilizado no tratamento ou profilaxia da dor, o composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser utilizado em combinação com outros medicamentos indicados para serem úteis no tratamento ou profilaxia da dor de origem neuropática, incluindo neuralgias, neurites e dor nas costas e dor inflamatória, incluindo osteoartrite, artrite reumatoide, dor inflamatória aguda, dor nas costas e enxaqueca. Tais agentes terapêuticos incluem, por exemplo, inibidores da COX-2 (ciclo-oxigenase-2), como celecoxibe, deracoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe,

parecoxibe, COX-189 ou 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metanossulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-b]piridazina (WO 99/012930); inibidores de 5-lipoxigenase; NSAIDs (fármacos anti-inflamatórios não esteroides), como diclofenaco, indometacina, nabumetona ou ibuprofeno; bisfosfonatos, antagonistas do receptor de leucotrieno; DMARDs (fármacos antirreumáticos modificadores da doença), como o metotrexato; agonistas do receptor de adenosina A1; bloqueadores dos canais de sódio, tais como lamotrigina; moduladores de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), como antagonistas de receptores de glicina ou memantina; ligantes para a $\alpha_2\delta$ -subunidade de canais de cálcio dependentes de voltagem, como gabapentina, pregabalina e solzira; antidepressivos tricíclicos tais como amitriptilina; fármacos antiepilépticos estabilizadores de neurônios; inibidores de colinesterase tais como galantamina; inibidores de captação mono-aminérgicos tais como venlafaxina; analgésicos opioides; anestésicos locais; agonistas de 5HT₁, tais como triptanos, por exemplo sumatriptano, naratriptano, zolmitriptano, eletriptano, frovatriptano, almotriptano ou rizatriptano; moduladores de receptores nicotínicos de acetilcolina (nACh); moduladores de receptores de glutamato, por exemplo moduladores do subtipo NR2B; ligantes de receptores de EP₄; ligantes de receptores de EP₂; ligantes de receptores de EP₃; agonistas de EP₄ e agonistas de EP₂; antagonistas de EP₄; antagonistas de EP₂ e antagonistas de EP₃; ligantes de receptores canabinoides; ligantes do receptor de bradicinina; ligantes do receptor de vaniloide ou do potencial transitório do receptor (TRP); e ligantes do receptor purinérgico, incluindo antagonistas em P2X₃, P2X_{2/3}, P2X₄, P2X₇ ou P2X_{4/7}; abridores de canais KCNQ/Kv7, como retigabina; inibidores de COX-2 adicionais são revelados nas patentes US N°s 5.474.995, US 5.633.272, US 5.466.823, US 6.310.099 e US 6.291.523; e em WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO 99/12930, WO 00/26216, WO 00/52008, WO 00/38311, WO 01/58881 e WO 02/18374.

[077] Os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com

os seguintes agentes para tratar ou prevenir distúrbios psicóticos: i) antipsicóticos; ii) medicamentos para efeitos colaterais extrapiramidais, por exemplo anticolinérgicos (como benztrapina, biperideno, prociclidina e trihexifenidil), anti-histamínicos (como difenidramina) e dopaminérgicos (como amantadina); iii) antidepressivos; iv) ansiolíticos; e v) melhoradores cognitivos, por exemplo, inibidores da colinesterase (como tacrina, donepezil, rivastigmina e galantamina).

[078] Os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir distúrbios psicóticos: i) antipsicóticos; ii) medicamentos para efeitos colaterais extrapiramidais, por exemplo anticolinérgicos (como benztrapina, biperideno, prociclidina e trihexifenidil), anti-histamínicos (como difenidramina) e dopaminérgicos (como amantadina); iii) antidepressivos; iv) ansiolíticos; e v) melhoradores cognitivos, por exemplo, inibidores da colinesterase (como tacrina, donepezil, rivastigmina e galantamina).

[079] Os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com antidepressivos para tratar ou prevenir depressão e distúrbios de humor.

[080] Os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir a doença bipolar: i) estabilizadores de humor; ii) antipsicóticos; e iii) antidepressivos.

[081] Os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir distúrbios de ansiedade: i) ansiolíticos; e ii) antidepressivos.

[082] Os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com os seguintes agentes para melhorar a abstenção de nicotina e reduzir o desejo de nicotina: i) terapia de substituição de nicotina, por exemplo, uma formulação sublingual de beta-ciclodextrina e adesivos de nicotina; e ii) bupropiona.

[083] Os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com os seguintes agentes para melhorar a abstinência do álcool e reduzir o desejo por

álcool: i) antagonistas do receptor NMDA, por exemplo acamprosato; ii) agonistas do receptor GABA, por exemplo tetrabamato; e iii) antagonistas do receptor opioide, por exemplo naltrexona.

[084] Os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com os seguintes agentes para melhorar a abstenção de opiáceos e reduzir o desejo de opiáceos: i) agonista do receptor mu opioide/antagonista do receptor kappa opioide, por exemplo buprenorfina; ii) antagonistas dos receptores opioides, por exemplo naltrexona; e iii) anti-hipertensivos vasodilatadores, por exemplo lofexidina.

[085] Os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir distúrbios do sono: i) benzodiazepinas, por exemplo, temazepam, lormetazepam, estazolam e triazolam; ii) hipnóticos não benzodiazepínicos, por exemplo zolpidem, zopiclona, zaleplon e indiplon; iii) barbitúricos, por exemplo, aprobarbital, butabarbital, pentobarbital, secobarbital e fenobarbital; iv) antidepressivos; v) outros sedativos-hipnóticos, por exemplo hidrato de cloral e clormetiazol.

[086] Os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com os seguintes agentes para tratar a anorexia: i) estimulantes do apetite, por exemplo, cipro-heptidina; ii) antidepressivos; iii) antipsicóticos; iv) zinco; e v) agentes pré-menstruais, por exemplo piridoxina e progesterona.

[087] Os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir bulimia: i) antidepressivos; ii) antagonistas do receptor opioide; iii) antieméticos por exemplo ondansetron; iv) antagonistas do receptor de testosterona, por exemplo flutamida; v) estabilizadores de humor; vi) zinco; e vii) agentes pré-menstruais.

[088] Os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir o autismo: i) antipsicóticos; ii) antidepressivos; iii) ansiolíticos; e iv) estimulantes, por exemplo, metilfenidato,

formulações de anfetamina e pemolina.

[089] Os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir o TDAH: i) estimulantes, por exemplo, metilfenidato, formulações de anfetamina e pemolina; e ii) não estimulantes, por exemplo, inibidores da recaptação de noradrenalina (como atomoxetina), agonistas dos receptores alfa 2 adrenérgicos (como clonidina), antidepressivos, modafinil e inibidores de colinesterase (como galantamina e donezepil).

[090] Os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com os seguintes agentes para tratar distúrbios de personalidade: i) antipsicóticos; ii) antidepressivos; iii) estabilizadores de humor; e iv) ansiolíticos.

[091] Os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com os seguintes agentes para tratar ou prevenir a disfunção sexual masculina: i) inibidores da fosfodiesterase V, por exemplo vardenafil e sildenafil; ii) agonistas da dopamina/inibidores do transporte da dopamina, por exemplo apomorfina e buproprion; iii) antagonistas dos adrenoceptores alfa, por exemplo, fentolamina; iv) agonistas da prostaglandina, por exemplo alprostadil; v) agonistas de testosterona, como testosterona; vi) inibidores de transporte de serotonina, por exemplo, inibidores de recaptação de serotonina; v) inibidores do transporte de noradrenalina, por exemplo, reboxetina e vii) agonistas de 5-HT1A, por exemplo, flibanserina.

[092] Os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com os mesmos agentes especificados para a disfunção sexual masculina para tratar ou prevenir a disfunção sexual feminina e, além disso, um agonista de estrogênio, como o estradiol.

[093] Os fármacos antipsicóticos incluem: Antipsicóticos típicos (por exemplo, clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina, tiotixina, haloperidol, molindona e loxapina); e antipsicóticos atípicos (por exemplo, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona e

amisulprida).

[094] Fármacos antidepressivos incluem inibidores da recaptação de serotonina (como citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina); inibidores duplos da recaptação de serotonina/noradrenalina (como venlafaxina, duloxetina e milnaciprano); inibidores da recaptação de noradrenalina (como reboxetina); antidepressivos tricíclicos (como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina e trimipramina); inibidores de monoamina oxidase (tais como isocarboxazida, moclobemida, fenelzina e trancipromina); e outros (como bupropiona, mianserina, mirtazapina, nefazodona e trazodona).

[095] Os fármacos estabilizadores do humor incluem lítio, valproato de sódio/ácido valproico/divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato e tiagabina.

[096] Ansiolíticos incluem benzodiazepínicos, como alprazolam e lorazepam.

[097] Será apreciado que as referências a "tratamento" neste documento se estendem à profilaxia, prevenção de recorrência e supressão ou melhoria de sintomas (leves, moderados ou graves), bem como o tratamento de condições estabelecidas.

[098] O composto da invenção pode ser administrado como produto químico bruto, mas o ingrediente ativo é preferencialmente apresentado como uma formulação farmacêutica.

[099] De acordo com um aspecto adicional, a invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção, em associação com um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis, diluentes e/ou excipientes. O carreador, diluente e/ou excipiente deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da composição e não prejudicial para o seu receptor.

[0100] Os compostos da invenção podem ser administrados em formas de dosagem convencionais preparadas combinando um composto da invenção com veículos ou diluentes farmacêuticos padrão de acordo com procedimentos

convencionais bem conhecidos na técnica. Estes procedimentos podem envolver mistura, granulação e compressão, ou dissolução dos ingredientes como adequado para a desejada preparação.

[0101] As composições farmacêuticas da invenção podem ser formuladas para administração por qualquer rota e incluem aquelas em uma forma adaptada para administração oral, tópica ou parentérica a mamíferos, incluindo humanos.

[0102] As composições podem estar na forma de comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, pastilhas, cremes ou preparações líquidas, tais como soluções ou suspensões parentéricas orais ou estéreis.

[0103] As formulações tópicas da presente invenção podem ser apresentadas como, por exemplo, pomadas, cremes ou loções, pomadas para os olhos e colírios ou gotas para os ouvidos, curativos impregnados e aerossóis, e podem conter aditivos convencionais apropriados, tais como conservantes, solventes para auxiliar a penetração do medicamento e emolientes em pomadas e cremes.

[0104] As formulações tópicas podem também conter carreadores convencionais compatíveis, tal como, bases de creme ou pomada, e etanol ou álcool oleílico para loções. Tais carreadores podem estar presentes desde cerca de 1% até cerca de 98% da formulação. Mais geralmente, eles formarão até cerca de 80% da formulação.

[0105] Os comprimidos e cápsulas para administração oral podem estar na forma de apresentação de dose unitária e podem conter excipientes convencionais tais como agentes de ligação, por exemplo xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanta ou polivinilpirrolidona; preenchedores, por exemplo lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes para comprimidos, por exemplo estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica; desintegrantes, por exemplo amido de batata; ou agentes molhantes aceitáveis tais como lauril sulfato de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal. As preparações líquidas orais podem

estar na forma de, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem ser apresentadas como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais, tais como agentes de suspensão, por exemplo sorbitol, metilcelulose, xarope de glicose, gelatina, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, gel de estearato de alumínio ou gorduras comestíveis hidrogenadas, agentes emulsificantes, por exemplo lecitina, mono-oleato de sorbitano ou acácia; veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo óleo de amêndoas, ésteres oleosos como glicerina, propileno glicol ou álcool etílico; conservantes, por exemplo *p*-hidroxibenzoato de metil ou propil ou ácido sórbico e, se desejado, agentes aromatizantes ou corantes convencionais.

[0106] Os supositórios conterão bases convencionais de supositórios, por exemplo, manteiga de cacau ou outro glicerídeo.

[0107] Para administração parentérica, são preparadas formas de dosagem unitárias fluidas utilizando o composto e um veículo estéril, sendo a água preferida. O composto, dependendo do veículo e da concentração utilizada, pode ser suspenso ou dissolvido no veículo. Na preparação de soluções, o composto pode ser dissolvido em água para injeção e esterilizado por filtro antes de preencher um frasco ou ampola adequada e selar.

[0108] Vantajosamente, agentes como anestésico local, conservante e agentes tampão podem ser dissolvidos no veículo. Para melhorar a estabilidade, a composição pode ser congelada após o preenchimento no frasco e a água removida sob vácuo. O pó liofilizado seco é então vedado no frasco para injetáveis e um frasco para injetáveis de água para injeção pode ser fornecido para reconstituir o líquido antes do uso. As suspensões parentéricas são preparadas substancialmente da mesma maneira, exceto que o composto é suspenso no veículo em vez de ser dissolvido e a esterilização não pode ser realizada por filtração. O composto pode ser

esterilizado por exposição ao óxido de etileno antes da suspensão no veículo estéril. Vantajosamente, um surfactante ou agente umectante é incluído na composição para facilitar a distribuição uniforme do composto.

[0109] As composições podem conter desde 0,1% em peso, por exemplo de 10 a 60% em peso, do material ativo, dependendo do método de administração. Onde as composições compreendem unidades de dosagem, cada unidade conterá, por exemplo, de 5 a 1000 mg do ingrediente ativo. A dosagem empregue no tratamento humano adulto pode variar de 10 a 3000 mg por dia, dependendo da via e da frequência da administração. Para administração oral, uma dose típica pode estar na faixa de 50 a 1500 mg por dia, por exemplo 120 a 1000 mg por dia.

[0110] Será reconhecido por um versado na técnica que a quantidade e o espaçamento ideais de dosagens individuais de um composto da invenção serão determinados pela natureza e extensão da condição a ser tratada, a forma, via e local de administração e o mamífero particular que está sendo tratado e que tais ótimos podem ser determinados por técnicas convencionais. Também será apreciado por um versado na técnica que o curso ideal de tratamento, isto é, o número de doses de um composto da invenção administrado por dia por um número definido de dias, pode ser verificado pelos versados na técnica usando testes convencionais de determinação de tratamento.

[0111] Todas as publicações, incluindo, mas não se limitando a patentes e pedidos de patente, citadas neste relatório descritivo são incorporadas neste documento como referência, como se cada publicação individual fosse especificamente e individualmente indicada para ser incorporada por referência neste documento como se totalmente descrita.

[0112] Será apreciado que a invenção inclui os seguintes aspectos adicionais. As modalidades descritas para o primeiro aspecto aplicam-se de maneira semelhante a esses aspectos adicionais. As doenças e condições descritas acima se estendem,

quando apropriado, a esses outros aspectos:

i)Um composto da invenção para uso no tratamento ou prevenção de uma doença ou condição mediada por modulação de canais de sódio dependentes de voltagem.

ii)Um método de tratamento ou prevenção de uma doença ou condição mediada por modulação de canais de sódio dependentes de voltagem em um mamífero compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção.

iii)Utilização de um composto da invenção na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença ou condição mediada por modulação de canais de sódio dependentes da voltagem.

iv)Utilização de um composto da invenção para tratar ou prevenir uma doença ou condição mediada por modulação de canais de sódio dependentes de voltagem.

Experimental

Disposições Gerais

Solução de NMR de próton

[0113] Os espectros de ^1H NMR foram coletados usando um espectrômetro JEOL ECX 400MHz equipado com um amostrador automático. As amostras foram dissolvidas em um solvente deuterado adequado para análise. Os dados foram adquiridos utilizando o software Delta NMR Processing and Control versão 4.3.

Difração em pó de raios-X (XRPD)

[0114] Os padrões de difração de pó de raios X foram coletados em um difratômetro PANalytical usando radiação Cu K α (45kV, 40mA), goniômetro $\theta - \theta$, espelho de focagem, fenda de divergência (1/2"), fendas soller no feixe incidente e divergente (4mm) e um detector PIXcel. O software utilizado para a coleta de dados foi o X'Pert Data Collector, versão 2.2f, e os dados foram apresentados no X'Pert Data Viewer, versão 1.2d.

[0115] Os padrões de XRPD foram adquiridos em condições ambientais por meio de um estágio de amostra de película de transmissão (poli-imida - Kapton, película de 12,7 µm de espessura) sob condições ambientais usando um PANalytical X'Pert PRO. O intervalo de coleta de dados foi de 2,994 - 35°2θ com uma velocidade de triagem contínua de 0,202004°s⁻¹.

Parâmetros de difração de raios X de cristal único:

[0116] As análises de cristal único foram realizadas usando um difratômetro Bruker APEX-II CCD (173K). As amostras foram montadas em um laço de nylon com óleo de paratona para coleta de dados usando uma fonte de radiação MoKα. Usando Olex2 (Dolomanov et al., 2009), a estrutura foi resolvida com o programa de solução de estrutura ShelXS (Sheldrick, 2008), usando o método de solução Direct Methods. O modelo foi refinado com a versão 2014/6 da XL (Sheldrick, 2008) usando a minimização de mínimos quadrados.

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

[0117] Os dados do DSC foram coletados em um DSC PerkinElmer Pyris 6000 equipado com um suporte de amostra de 45 posições. O instrumento foi verificado quanto à calibração de energia e temperatura usando índio certificado. Uma quantidade predefinida da amostra, 0,5-3,0 mg, foi colocada em uma panela de alumínio perfurada e aquecida a 20°C.min⁻¹ de 30 a 300°C, ou uma temperatura mais alta, se necessário. Uma purga de nitrogênio seco a 20ml.min⁻¹ foi mantida sobre a amostra. O controle do instrumento, aquisição de dados e análise foram realizados com o Pyris Software v11.1.1 revisão H.

Análise Termogravimétrica (TGA)

[0118] Os dados de TGA foram coletados em um TGA PerkinElmer Pyris 1 equipado com um amostrador automático de 20 posições. O instrumento foi calibrado usando um peso certificado e Alumel e Perkalloy certificados para temperatura. Uma quantidade predefinida da amostra, 1-5 mg, foi carregada em um cadrinho de alumínio

pré-tarado e aquecida a 20°C.min⁻¹ da temperatura ambiente a 400°C. Uma purga de nitrogênio a 20ml.min⁻¹ foi mantida sobre a amostra. O controle do instrumento, aquisição de dados e análise foi realizado com o Pyris Software v11.1.1 revisão H.

Solubilidade

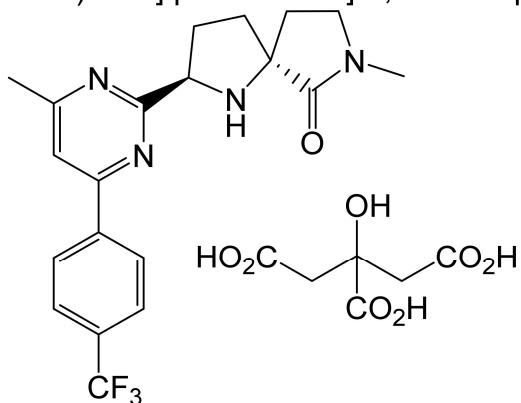
[0119] As amostras de cada sal foram equilibradas (agitação magnética) a uma temperatura constante de 20°C em um volume de 1,2 ml de água desionizada por um total de 24 horas. Os sólidos foram isolados por filtração para fornecer licores claros que foram analisados quanto ao conteúdo de API por HPLC vs. um padrão conhecido de base livre (diluição típica de 50 x usando água desionizada para candidatos a sal para fornecer uma concentração de trabalho alinhada com o padrão em 0,5 mg/ml). Os sólidos foram secos a 50°C e reanalisados por XRPD para confirmar a retenção da forma - a mesilato e a forma de retenção de citrato.

Exemplos

[0120] A invenção é ilustrada pelos exemplos descritos abaixo.

Exemplo 1

Sal de ácido cítrico (citrato) (E1) de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil] pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona



[0121] Para uma solução de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil] pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona (que pode ser preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1 do documento WO 2013/175205) (4,45 g, 0,0114 mol) dissolvida em etanol absoluto (66,82 ml, 15 vol) a 45°C foi

adicionada uma solução de ácido cítrico ácido em etanol (1 M, 1,05 equiv. 12 ml) durante um período de 2-3 minutos. A solução foi envelhecida a 45°C por um período de 1 hora. Após 30 minutos, foi adicionada uma semente de sal citrato (0,1% em peso) e a mistura foi deixada arrefecer durante aproximadamente 2 horas e amadurecer durante 18 horas à temperatura ambiente (aproximadamente 10-15°C). Após a maturação, observou-se que o sal era uma suspensão muito espessa (branca) que requeria mobilização com 20 ml de etanol adicional e um período de maturação adicional de 2 horas à temperatura ambiente. A filtração foi realizada sob vácuo e o vaso e o bolo foram enxaguados com 15 ml de etanol. O bolo sem licor foi seco ainda mais em um forno a vácuo a 50°C para fornecer 6,0 g de sólido branco cristalino (91% de rendimento).

[0122] ^1H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ_{H} 1,90-2,05 (2H, m), 2,10-2,20 (2H, m,), 2,20-2,30 (1H, m), ~2,50 (1H, m, parcialmente mascarado por solvente)), 2,55-2,68 (4H, m), 2,56 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,28-3,40 (2H, m), 4,79 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,03 (1H, s), 8,45 (2H, d, J = 8,8Hz) ppm, (permutáveis não reportados)

Caracterização do Exemplo 1

[0123] O XRPD do exemplo 1 é apresentado na FIG. 1 e o DSC/TGA do Exemplo 1 é apresentado na FIG. 2. O sal de citrato do Exemplo 1 exibia as seguintes características:

1 início endotérmico: 171,82°C

pico máximo: 174,55°C

[0124] Houve um endotérmico após o endotérmico principal.

[0125] Não houve redução de peso até ca 168°C terem sido alcançados. A redução de peso começou com o início do endotérmico principal e coincidiu com o endotérmico após o endotérmico principal, indicando que esse evento térmico foi o início da decomposição do composto e a perda de ácido cítrico. Eventos térmicos >

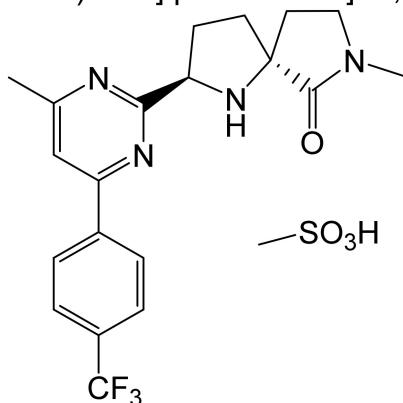
220°C foram devidos à decomposição do composto.

[0126] Os dados XPRD na FIG. 1 demonstrou que, sob diferentes extremos de umidade, indica uma forma cristalina estável do sal de citrato do Exemplo 1, sem tendência a formar hidratos. Isto é apoiado pelos dados DSC/TGA na FIG. 2, que mostram transições claras e nenhuma evidência de solvatos.

Solubilidade aquosa do sal de citrato (Exemplo 1) = 22 mg/ml (25°C).

Exemplo 2

Sal (mesilato) do ácido metanossulfônico (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil] pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona (E2)



[0127] Para uma solução de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil] pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona (que pode ser preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1 do documento WO 2013/175205) (4,45 g, 0,0114 mol) dissolvida em etanol absoluto (66,82 ml, 15 vol) a 45°C foi adicionada uma solução de ácido metanossulfônico em etanol (1 M, 1,05 equiv. 12 ml) durante um período de 2-3 minutos. A solução foi envelhecida a 45°C por um período de 1 hora. Após 10 minutos, observou-se nucleação e cristalização gradual para proporcionar uma mistura espessa. Foi adicionado etanol adicional (10 ml) para mobilizar a suspensão que foi então deixada arrefecer durante aproximadamente 2 horas e amadurecer durante 18 horas à temperatura ambiente (aproximadamente 10-15°C). Após a maturação, observou-se que o sal era uma suspensão fina e móvel (branca) que foi filtrada sob vácuo e o vaso e o bolo foram enxaguados com 15 ml de

etanol. O bolo sem licor foi seco ainda mais em um forno a vácuo a 50°C para fornecer 4,0 g de sólido branco cristalino (72% de rendimento).

[0128] ^1H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ_{H} 2,1-2,45 (4H, m), 2,27 (3H, s), 2,50-2,75 (2H, m), 2,61 (3H, s), 2,86 (3H, s), 3,35-3,50 (2H, m), 5,20 (1H, t, J = 8 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,17 (1H, s), 8,51 (2H, d, J = 8,4Hz), 9,45 (1H, br), 10,16 (1H, br) ppm.

Caracterização do Exemplo 2

[0129] O XRPD do exemplo 2 é apresentado na FIG. 3 e o DSC/TGA do Exemplo 2 é apresentado na FIG. 4. O termógrafo DSC do metanossulfonato (mesilato) (Exemplo 2) exibiu as seguintes características:

Um início endotérmico distinto: 247,34°C

pico máximo: 250,34°C

[0130] O termógrafo TGA não mostrou redução de peso até ca 250°C terem sido alcançados. A redução de peso começou com o início da endotérmica principal e indicou que esse evento térmico foi o início da decomposição do composto. Não há evidências de solventes retidos ou água.

[0131] Os dados XPRD na FIG. 3 demonstrou que, sob diferentes extremos de umidade, indica uma forma cristalina estável do sal de mesilato do Exemplo 2, sem tendência a formar hidratos. Isto é suportado pelos dados DSC/TGA na FIG. 4, que mostram transições claras e nenhuma evidência de solvatos.

Solubilidade aquosa do sal de mesilato (Exemplo 2) = 65 mg/ml (25°C).

Exemplo 3

Preparação de cristais simples de hidrossulfato de (2R,5S)-7-metil-2-(4-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-on: 25,0 mg de hidrossulfato de (2R,5S)-7-metil-2-(4-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-on foram adicionados ao frasco de 4 mL. Foi adicionado 1,000 mL de EtOH anidro e a amostra foi filtrada. Hexanos anidros foram adicionados

gota a gota até a solução se aproximar do ponto de precipitação. O frasco foi vedado e deixado inalterado por 24 horas, após o que foi evidente uma coleta de cristais únicos. A amostra foi enviada para análise de cristal único e confirmada como a forma de hidrossulfato de (2R,5S)-7-metil-2-(4-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-oná (FIGs. 5A-5B).

Exemplo 4

Preparação de base livre de (2R,5S)-7-metil-2-(4-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-oná: 8,00 g de hidrosulfato de (2R,5S)-7-metil-2-(4-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-oná (JM Lote R-2017-4323 D 301) foram adicionados a um frasco de Erlenmeyer de 1 L e suspensos e agitados vigorosamente em 400 mL de THF. Foi adicionado K₂CO₃ a 20% (250 mL) e dissolvido. A mistura foi transferida para 1 L de funil de separação. Foram adicionados 100 mL de EtOAc e as camadas aquosa e orgânica foram separadas. A camada aquosa foi re-extraída com 50 mL de EtOAc e os orgânicos combinados foram extraídos novamente com salmoura (100 mL) e água (100 mL). Devido à separação bastante pobre, foi necessária uma quantidade significativa de MgSO₄ para secar a solução. A solução foi reduzida via Rotavap (45°C) para ~50 mL, transferida para um balão RB de 100 mL, reduzida para ~10 mL, transferida para um frasco de cintilação de 20 mL e continuou a ser reduzida para um óleo espesso. O óleo foi deixado no Rotavap por mais uma hora e foi obtido um sólido "úmido". Os sólidos soltos no fundo do frasco foram deixados no Rotavap por 1 hora sem aplicação de calor para obter um sólido robusto. O conteúdo foi transferido para um almofariz e pilão, moído para pó e grânulos finos, recolocado em um frasco de cintilação de 20 mL e deixado em um Rotavap durante a noite para obter um sólido seco (5,1 g). O padrão XRPD de base livre de (2R,5S)-7-metil-2-(4-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-oná é mostrada na FIG. 6.

Exemplo 5

Preparação de sacarina de (2R,5S)-7-metil-2-(4-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona: 199,7 mg de base livre de (2R,5S)-7-metil-2-(4-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona (0,5115 mmol) foi dissolvida em 4,2 mL de 2-Me-THF. 98,1 mg de sacarina (0,5106 mmol) foram dissolvidos em 4,2 mL de 2-Me-THF. Adicionou-se sacarina à base livre e, após 15 segundos, a mistura começou a precipitar e solidificar. Foram adicionados 10 mL de 2-Me-THF e agitados a rpm máx., de modo a proporcionar uma suspensão branca espessa em 10 min. A suspensão foi filtrada, seca ao ar sob vácuo por 10 min em frita, depois seca sob uma corrente de nitrogênio por 30 min, resultando em 215 mg de produto sólido branco. O padrão XRPD para sacarina de (2R,5S)-7-metil-2-(4-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona é mostrado na FIG. 7.

Exemplo 6

Preparação de oxalato de (2R,5S)-7-metil-2-(4-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona: 403 mg de base livre de (2R,5S)-7-metil-2-(4-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona foram dissolvidos em 4,03 mL de EtOH. 1,000 mL desta solução foi adicionado a um frasco de 4 mL. 23,8 mg de ácido oxálico foram dissolvidos em 1,000 mL de EtOH e adicionados gota a gota à agitação de solução de base livre de (2R,5S)-7-metil-2-(4-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona. Após 5 min, era evidente um precipitado branco e foram adicionados 2,000 mL de EtOH à suspensão para ajudar na agitação. A suspensão resultante foi agitada durante a noite. No dia seguinte, a suspensão foi filtrada e seca numa frita sob vácuo durante 10 min, produzindo 106 mg de sólido branco. O padrão XRPD para oxalato de (2R,5S)-7-metil-2-(4-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona é mostrado na FIG. 8.

Exemplo 7

As informações estruturais de cristal único e os parâmetros de refinamento para hidrossulfato de (2R,5S)-7-metil-2-(4-metil-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona são mostrados na Tabela 1.

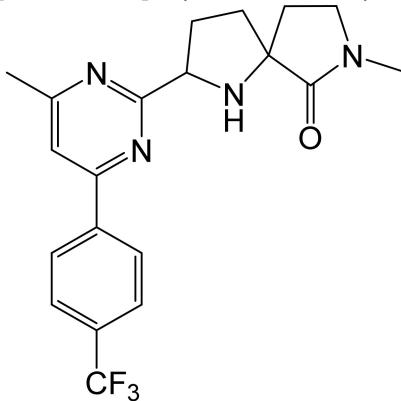
Tabela 1.

Fórmula empírica	C ₂₀ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₅ S
M/g·mol ⁻¹	448,48
T/K	173(2)
Cor	Incolor
Sistema cristalográfico	Monoclínico
Grupo espacial	C2
a/Å	24,8814 (11)
b/Å	7,0450 (2)
c/Å	14,1375 (6)
β/°	119,032 (3)
U/Å ³	2166,77 (16)
Z/Z'	4/1
D _c /g cm ⁻³	1,497
μ/mm ⁻¹	1,936
Tamanho do cristal/mm	0,34x0,06x0,02
Reflexões coletadas	8294
R(int)	0,0626
Dados/restricções/parâmetros	2760/1 /309
R1 [$I > 2(I)$]	0,560
wR2 (todos os dados)	0,1226
Maior pico, orifício/e Å ⁻³	0,363, -0,264

Os picos de difração de XRPD mais proeminentes foram (2θ): $7,8 \pm 0,2^\circ$, $8,1 \pm 0,2^\circ$, $12,6 \pm 0,2^\circ$, $14,3 \pm 0,2^\circ$, $16,5 \pm 0,2^\circ$, $18,5 \pm 0,2^\circ$, $19,6 \pm 0,2^\circ$, $24,8 \pm 0,2^\circ$ e $25,3 \pm 0,2^\circ$.

REIVINDICAÇÕES

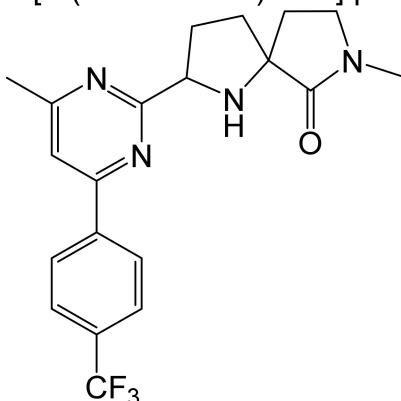
1. Sal farmaceuticamente aceitável **CARACTERIZADO** pelo fato de que 7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona:



(I)

em que o referido sal farmaceuticamente aceitável é selecionado a partir do sal de ácido cítrico (citrato), sal de ácido metanossulfônico (mesilato), sal de ácido sulfúrico (hidrosulfato), sal de sacarina (sacarinato) e sal de ácido oxálico (oxalato).

2. Sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável de 7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona:

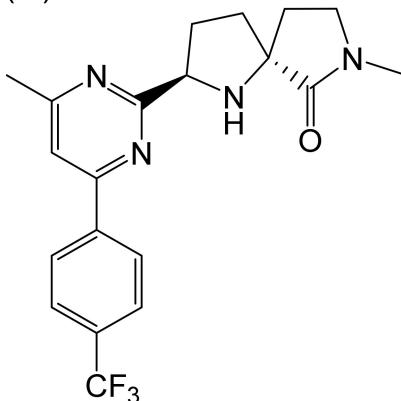


(I)

em que o referido sal farmaceuticamente aceitável é selecionado a partir do sal de ácido cítrico (citrato) e sal do ácido metanossulfônico (mesilato).

3. Sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula (I) é um composto de

fórmula (Ia):



(Ia).

4. Composto de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é sal de ácido cítrico (citrato) (E1) de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto está na forma cristalina.

6. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter um padrão XRPD com picos nos valores de 2θ de $15,2 \pm 0,2^\circ$, $23,7 \pm 0,2^\circ$ e $24,8 \pm 0,2^\circ$.

7. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter um padrão XRPD com picos nos valores de 2θ de $12,0 \pm 0,2^\circ$, $15,2 \pm 0,2^\circ$, $15,7 \pm 0,2^\circ$, $21,7 \pm 0,2^\circ$, $23,7 \pm 0,2^\circ$ e $24,8 \pm 0,2^\circ$.

8. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter um padrão XRPD substancialmente como mostrado na FIG. 1.

9. Composto de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é sal (mesilato) do ácido metanossulfônico (E2) de (2R,5S)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato

de que o composto está na forma cristalina.

11. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter um padrão XRPD com picos nos valores de 2 θ de $17,9 \pm 0,2^\circ$, $24,5 \pm 0,2^\circ$ e $26,3 \pm 0,2^\circ$.

12. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter um padrão XRPD com picos nos valores de 2 θ de $15,8 \pm 0,2^\circ$, $17,9 \pm 0,2^\circ$, $19,1 \pm 0,2^\circ$, $24,5 \pm 0,2^\circ$, $25,1 \pm 0,2^\circ$ e $26,3 \pm 0,2^\circ$.

13. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter um padrão XRPD substancialmente como mostrado na FIG. 3.

14. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é sal de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona ácido sulfúrico (hidrosulfato) (E3).

15. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto está na forma cristalina.

16. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter um padrão XRPD com picos em quatro ou mais valores de 2 θ , escolhidos entre $8,1 \pm 0,2^\circ$, $12,6 \pm 0,2^\circ$, $14,3 \pm 0,2^\circ$, $16,5 \pm 0,2^\circ$, $18,5 \pm 0,2^\circ$ e $24,8 \pm 0,2^\circ$.

17. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter um padrão XRPD com picos em cinco ou mais valores de 2 θ escolhidos entre $7,8 \pm 0,2^\circ$, $8,1 \pm 0,2^\circ$, $12,6 \pm 0,2^\circ$, $14,3 \pm 0,2^\circ$, $16,5 \pm 0,2^\circ$, $18,5 \pm 0,2^\circ$, $19,6 \pm 0,2^\circ$, $24,8 \pm 0,2^\circ$ e $25,3 \pm 0,2^\circ$.

18. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter um padrão XRPD substancialmente como mostrado na FIG. 5B.

19. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é base livre (E4) de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto está na forma cristalina.

21. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter um padrão XRPD com picos nos valores de 2θ de $4,1 \pm 0,2^\circ$, $17,0 \pm 0,2^\circ$ e $22,5 \pm 0,2^\circ$.

22. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter um padrão XRPD com picos nos valores de 2θ de $4,1 \pm 0,2^\circ$, $12,5 \pm 0,2^\circ$, $14,9 \pm 0,2^\circ$, $17,0 \pm 0,2^\circ$, $20,8 \pm 0,2^\circ$ e $22,5 \pm 0,2^\circ$.

23. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter um padrão XRPD substancialmente como mostrado na FIG. 6.

24. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é sal de (E5) de (2R,5S)-7-Metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona sacarina (sacarinato).

25. Composto, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto está na forma cristalina.

26. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 25, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter valores de 2θ de $6,4 \pm 0,2^\circ$, $12,8 \pm 0,2^\circ$ e $15,4 \pm 0,2^\circ$.

27. Composto cristalino da reivindicação 25, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter os valores de 2θ de $6,4 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$, $12,8 \pm 0,2^\circ$, $15,4 \pm 0,2^\circ$, $19,8 \pm 0,2^\circ$ e $26,3 \pm 0,2^\circ$.

28. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 27,

CARACTERIZADO pelo fato de ter um padrão XRPD substancialmente como mostrado na FIG. 7.

29. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é o sal de (2R,5S)-7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona ácido oxálico (oxalato) (E6).

30. Composto, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto está na forma cristalina.

31. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 30, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter um padrão XRPD com picos em valores de 2θ de $7,9 \pm 0,2^\circ$, $16,0 \pm 0,2^\circ$ e $16,7 \pm 0,2^\circ$.

32. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 30, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter um padrão XRPD com picos em valores de 2θ de $7,9 \pm 0,2^\circ$, $14,8 \pm 0,2^\circ$, $16,0 \pm 0,2^\circ$, $16,7 \pm 0,2^\circ$, $17,8 \pm 0,2^\circ$, $24,3 \pm 0,2^\circ$ e $26,4 \pm 0,2^\circ$.

33. Composto cristalino, de acordo com a reivindicação 32, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter um padrão XRPD substancialmente como mostrado na FIG. 8.

34. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender um composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste com um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis, diluentes e/ou excipientes.

35. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender um composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33 e um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis, diluentes e/ou excipientes.

36. Composto de fórmula (I) **CARACTERIZADO** pelo fato de que é como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33 ou um sal farmaceuticamente

aceitável deste para uso em terapia.

37. Composto de fórmula (I) **CARACTERIZADO** pelo fato de que é como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33, para uso em terapia.

38. Composto de fórmula (I) **CARACTERIZADO** pelo fato de que é como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para uso no tratamento de uma doença ou condição mediada por modulação de canais de sódio dependentes de voltagem.

39. Composto de fórmula (I), **CARACTERIZADO** pelo fato de que é como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33, para uso no tratamento de uma doença ou condição mediada por modulação de canais de sódio dependentes de voltagem.

40. Uso de um composto de fórmula (I) **CARACTERIZADO** pelo fato de que é como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou condição mediada pela modulação de canais de sódio dependentes de voltagem.

41. Uso de um composto de fórmula (I) **CARACTERIZADO** pelo fato de que é como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33 na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou condição mediada por modulação de canais de sódio dependentes de voltagem.

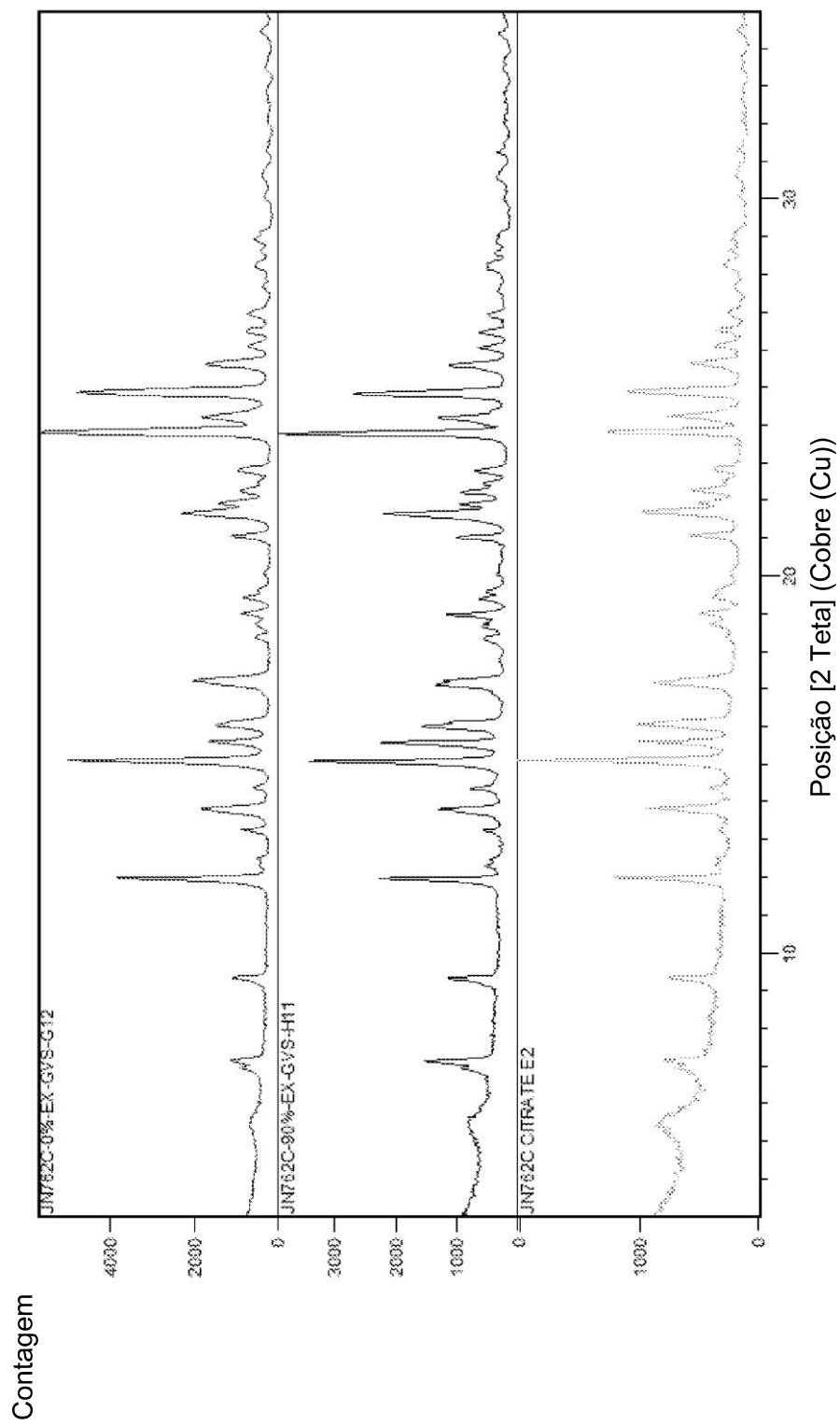


FIG. 1

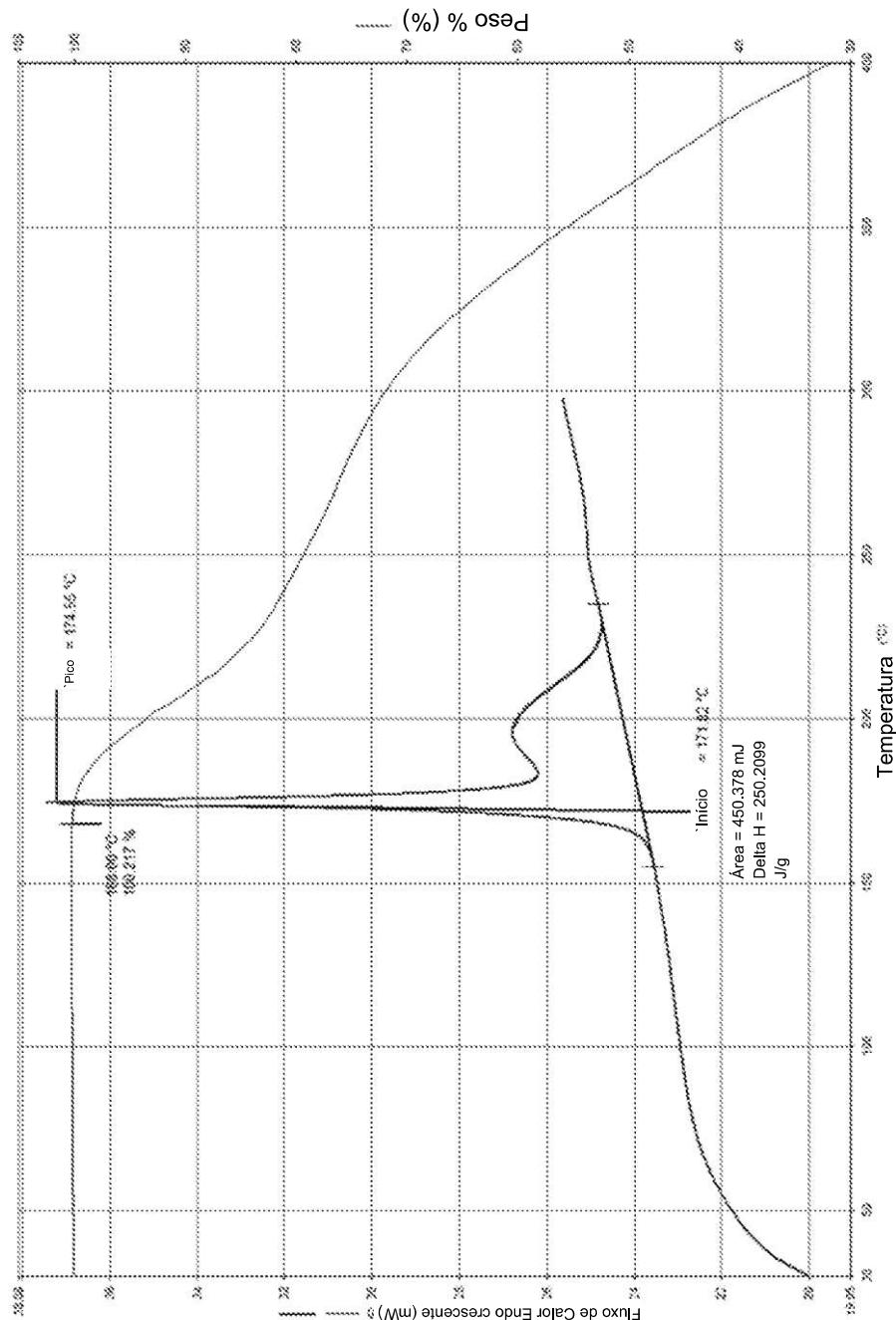


FIG. 2

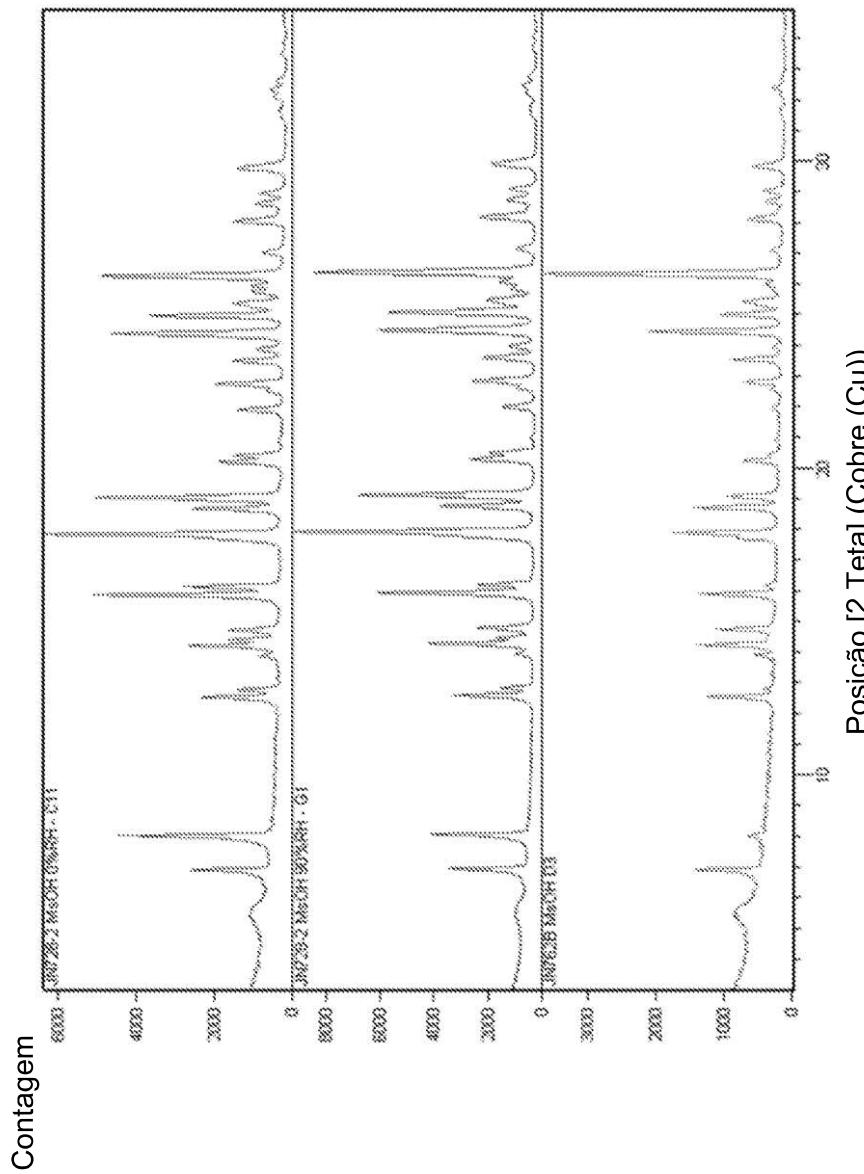


FIG. 3

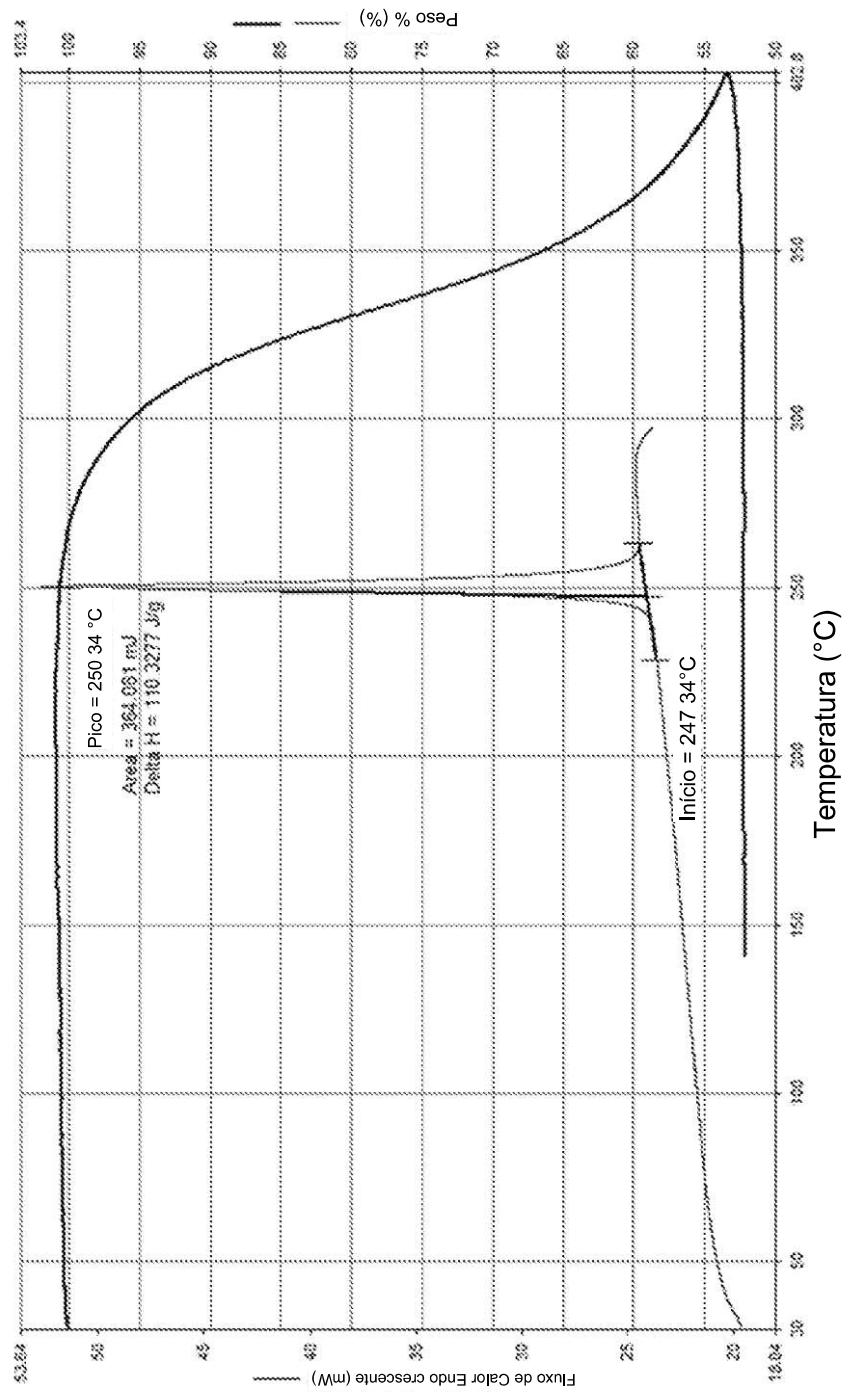


FIG. 4

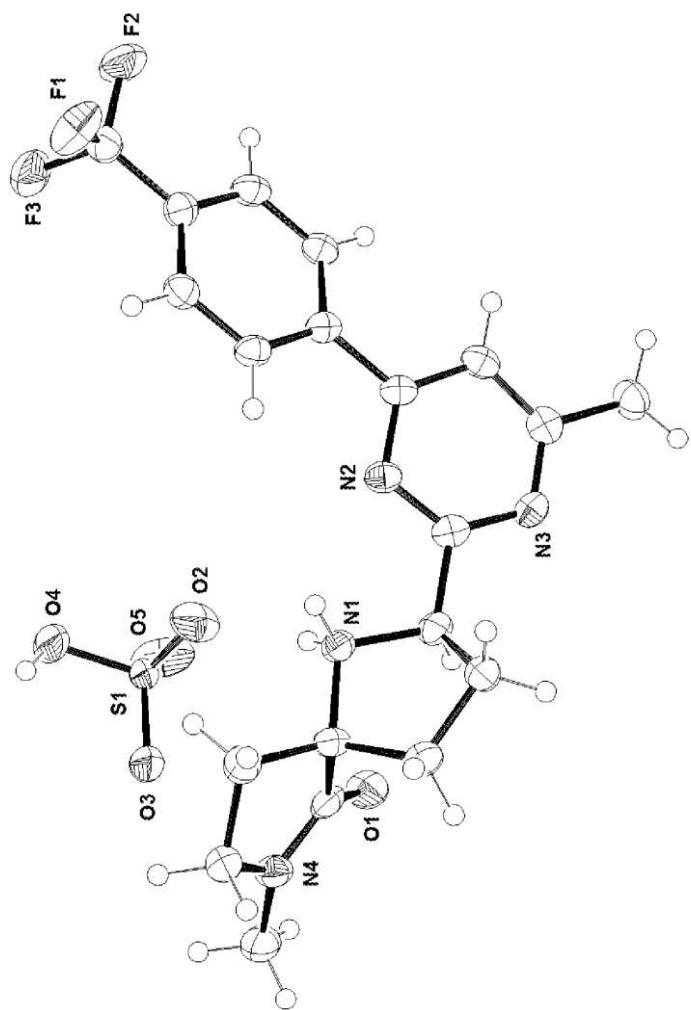


FIG. 5A

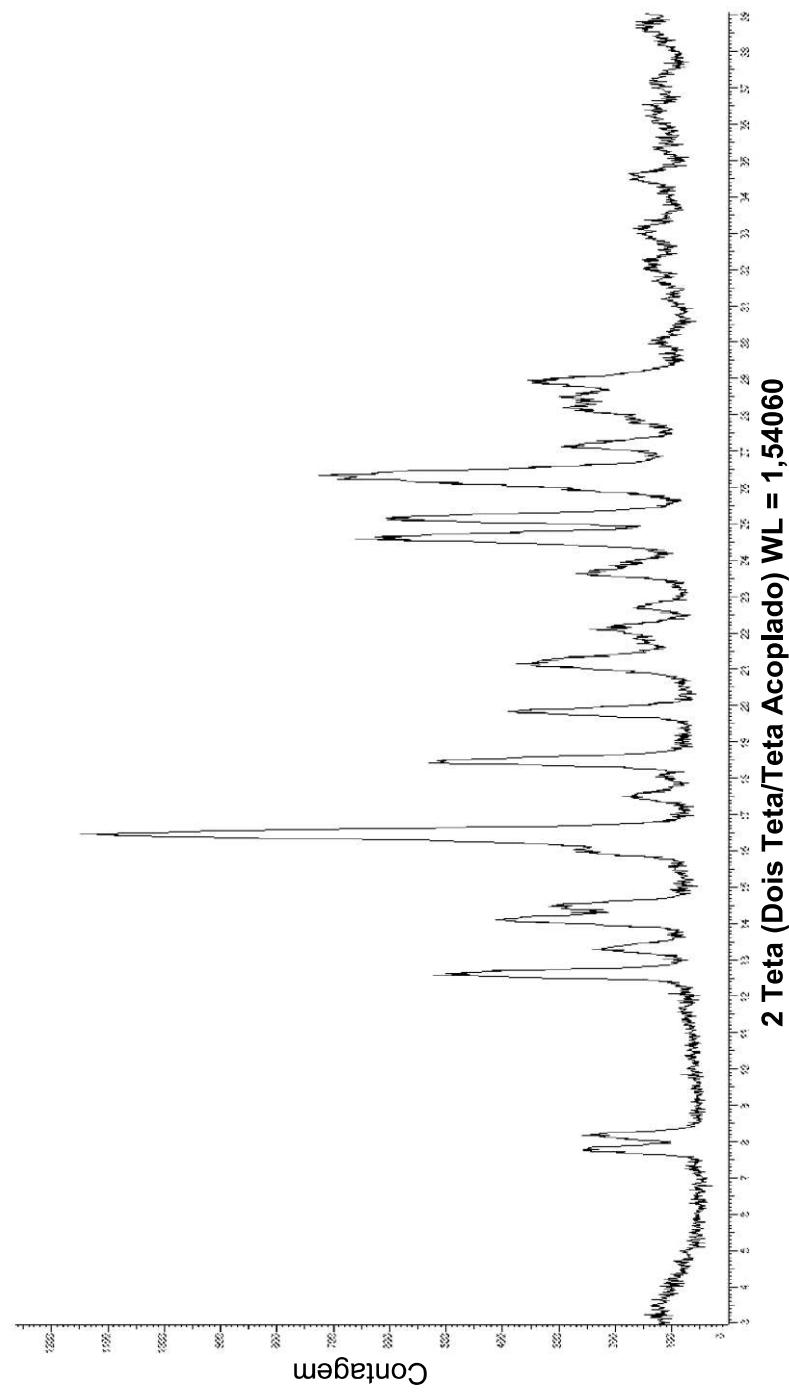


FIG. 5B

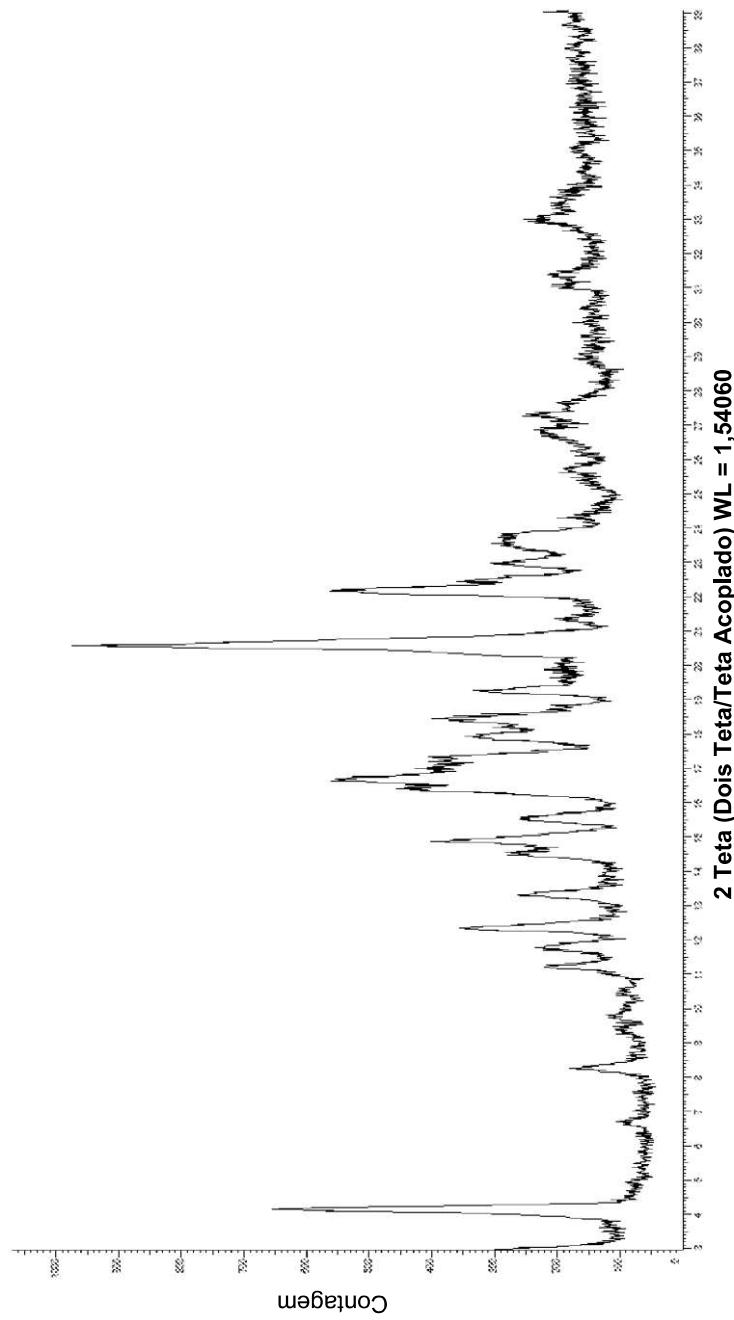


FIG. 6

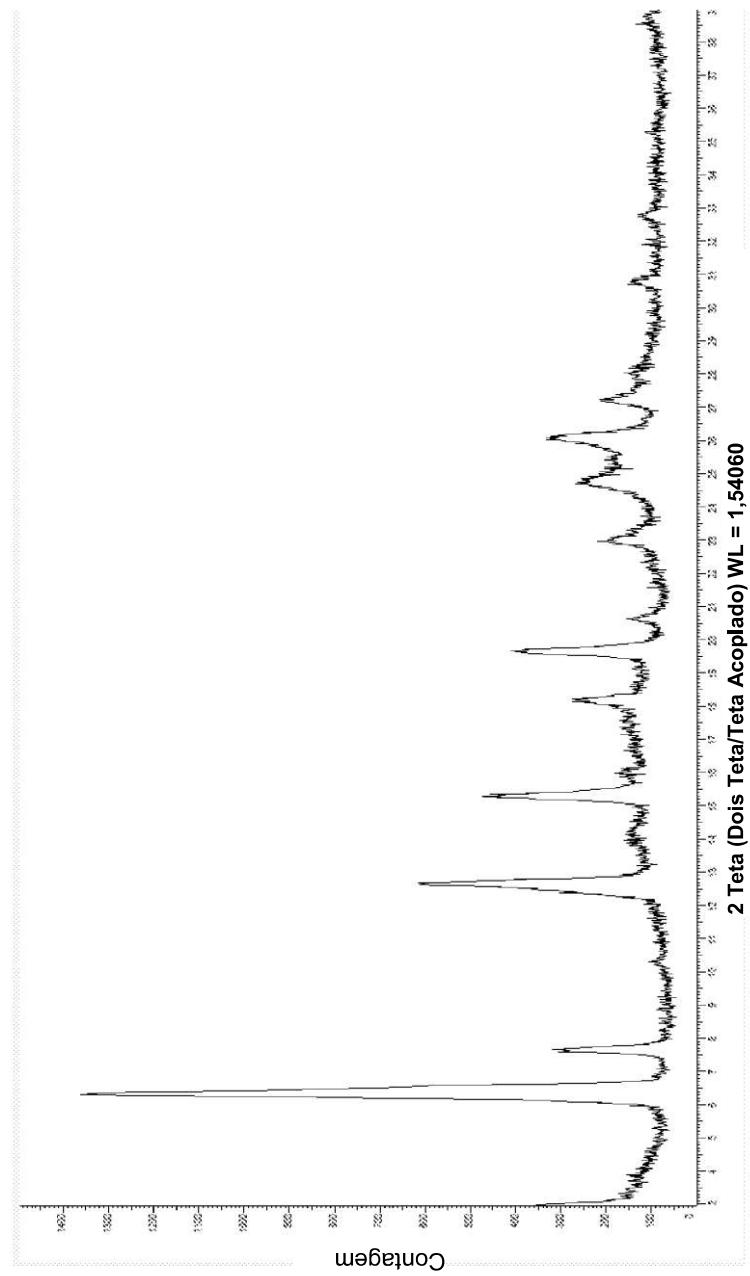


FIG. 7

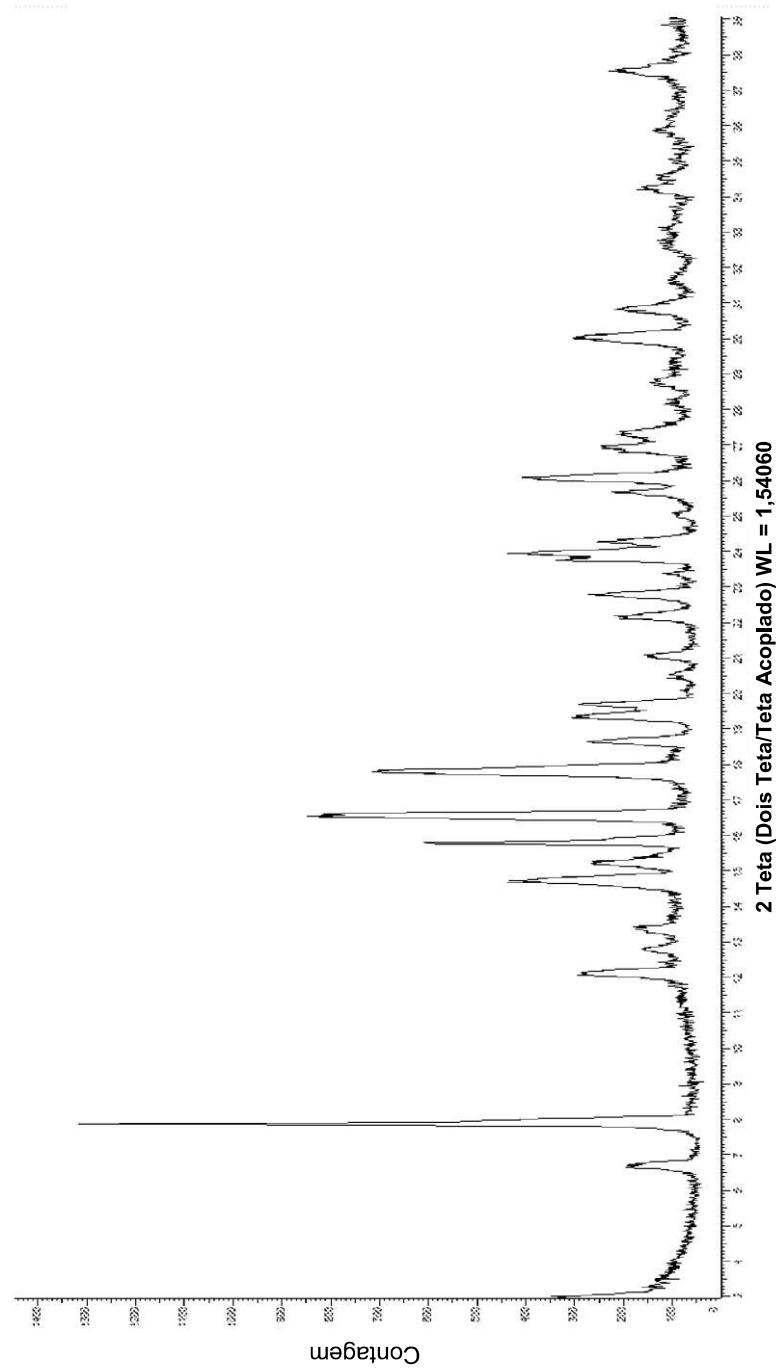


FIG. 8

RESUMO

“NOVOS SAIS”

A invenção refere-se a novos sais de 7-metil-2-[4-metil-6-[4-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-2-il]-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona, a composições contendo os referidos sais, e a uso dos referidos sais no tratamento de doenças e condições mediadas por modulação de canais de sódio dependentes de voltagem.