

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 901 452**

(51) Int. Cl.:

C07D 239/22 (2006.01)
C07D 239/54 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2018 PCT/JP2018/020997**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2018 WO18221667**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2018 E 18732930 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.11.2021 EP 3630729**

(54) Título: Compuesto de pirimidina

(30) Prioridad:

31.05.2017 WO PCT/JP2017/020322

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.03.2022

(73) Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
2-9, Kanda Tsukasa-machi, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP**

(72) Inventor/es:

**SHINOHARA, TOMOICHI;
IWATA, SHIN;
ARAI, KENTA;
ITO, NOBUAKI y
SUZUKI, MASAKI**

(74) Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 901 452 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto de pirimidina

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de pirimidina y a una sal del mismo. La presente invención también se refiere a un medicamento que tiene un compuesto de pirimidina o una sal del mismo como principio activo y que es útil para tratar, prevenir y/o diagnosticar crisis y similares en una enfermedad que implica crisis epiléptica o crisis convulsiva.

10 **Técnica anterior**

15 La prevalencia de la epilepsia es de aproximadamente el 1% de la población. Se considera un trastorno neurológico habitual con aproximadamente 1 millón de pacientes en Japón y una tasa de morbilidad de por vida del 3% al 4%, y se estima que decenas de miles de personas desarrollan epilepsia cada año. Aproximadamente el 70% de estos pacientes pueden controlar sus crisis con los fármacos antiepilepticos existentes y seguir con su vida cotidiana sin problemas, pero el 30% restante de los pacientes epilépticos no pueden controlar adecuadamente sus crisis y están ansiosos porque se produzca una crisis sin previo aviso. La mayoría de los fármacos antiepilepticos existentes tienen como objetivo normalizar los desequilibrios de excitación/inhibición en la actividad neuronal suprimiendo la hiperexcitación y la sincronización excesiva de la actividad neuronal, pero las dosis superiores a la dosis óptima pueden alterar el equilibrio de la actividad neuronal e inducir disfunción motora y crisis epiléptica.

20 El documento PTL 1 divulga compuestos que tienen una pirimidina en su estructura como compuestos para su uso en el tratamiento y similares de enfermedades o estados que requieren moduladores del canal Kv3.1 y/o Kv3.2, incluyendo epilepsia.

25 Los documentos PTL 2 y 3 divulgán compuestos que tienen una estructura principal de pirimidina como inhibidores de quinurenina-3-monooxigenasa para tratar estados neurodegenerativos, incluyendo epilepsia.

30 El documento PTL 4 divulga compuestos de uracilo como compuestos que presentan acción antiepileptica.

35 Sin embargo, no se ha divulgado ni sugerido ningún compuesto que tenga una estructura que comprenda el carbono en la posición 5 de una pirimidina unido al nitrógeno en la posición 1 de una estructura principal de uracilo en ningún documento de patente.

Lista de referencias

Bibliografía de patentes

- 40 [PTL 1] Documento WO 2011/069951
 [PTL 2] Documento WO 2013/016488
 45 [PTL 3] Documento WO 2011/091153
 [PTL 4] Documento WO 2004/009559

Divulgación de la invención

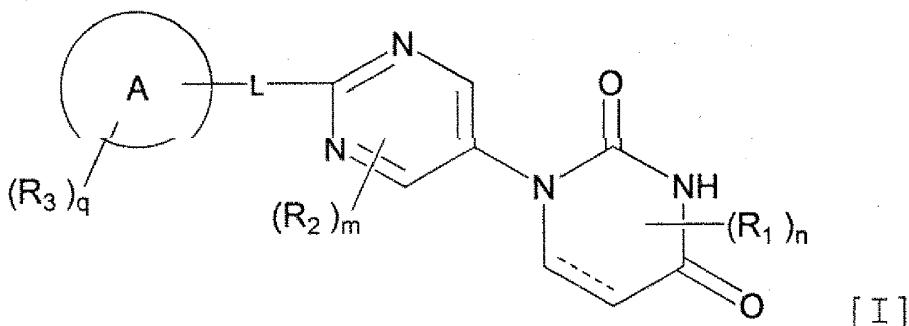
50 Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto de pirimidina o una sal del mismo útil para tratar, prevenir y/o diagnosticar crisis y similares en una enfermedad que implica crisis epiléptica o crisis convulsiva, junto con un uso médico para el mismo.

55 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un medicamento que tenga un amplio espectro de tratamiento en comparación con los fármacos antiepilepticos existentes, mediante el cual el equilibrio de excitación/inhibición neuronal pueda mantenerse incluso a dosis que suprinen completamente la crisis epiléptica.

60 Como resultado de una investigación exhaustiva con el objetivo de resolver los problemas mencionados anteriormente, los inventores lograron sintetizar un nuevo compuesto de pirimidina que tiene un amplio espectro de tratamiento en comparación con los fármacos antiepilepticos existentes. La presente invención se perfeccionó basándose en estos hallazgos.

65 Es decir, la presente invención incluye las siguientes realizaciones.

[1] Un compuesto representado por la fórmula [I]:



en la que

- 5 el anillo A es fenilo, naftilo o piridilo;
- 10 R_1 es alquilo inferior C_{1-6} ;
- 15 R_2 es -O-alquilo inferior C_{1-6} ;
 R_3 es halógeno, alquinilo C_{2-6} , alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno, -O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con deuterio o halógeno, -S-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno, fenilo, pentafluorotio, -CN, -O-bencilo o -Si-mono-, di o trialquilo C_{1-6} en el que di o tri pueden ser alquilos iguales o diferentes;
- 20 L es un enlace, alquíleno C_{1-6} , -O- o -S-;
- cada uno de m y n es 0 ó 1;
- 25 q es 0, 1 ó 2, y cuando q es 2, cada R_3 representa independientemente el mismo sustituyente o uno diferente; y

representa un enlace sencillo o doble,

- 25 o una sal del mismo.

[2] El compuesto o una sal del mismo según la realización [1], en el que

- 30 el anillo A es fenilo,

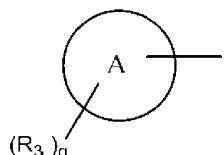
L es -O-, y

n es 0.

- 35 [3] El compuesto o una sal del mismo según la realización [1] o [2], en el que m es 0.

[4] El compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las realizaciones [1] a [3], en el que R_3 es halógeno, alquinilo C_{2-6} , alquilo C_{1-6} o -S-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno.

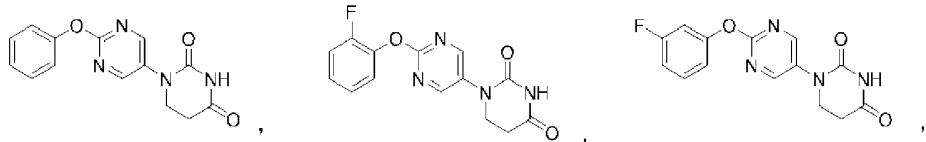
- 40 [5] El compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las realizaciones [1] a [4], en el que



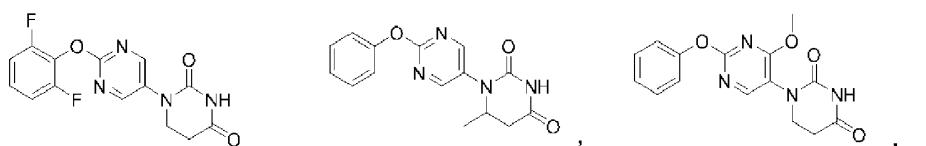
- 45 es fenilo, monohalofenilo, dihalofenilo, mono-alquinil C_{2-6} -fenilo o mono-alquil C_{1-6} -fenilo o fenilo sustituido con un halógeno y un grupo alquilo C_{1-6} .

[6] El compuesto o una sal del mismo según la realización [1], que se selecciona del grupo que consiste en los

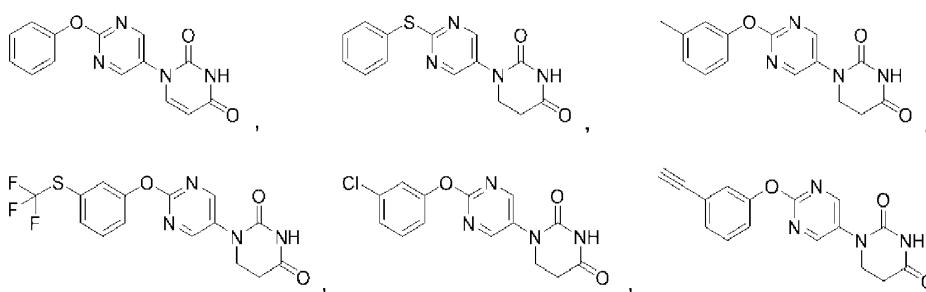
siguientes compuestos:



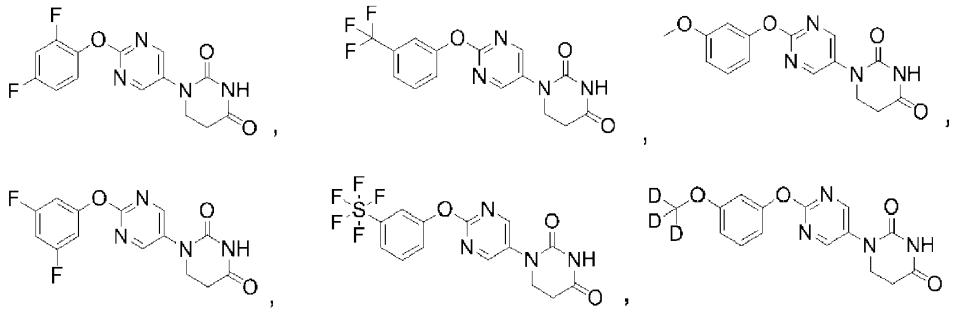
5



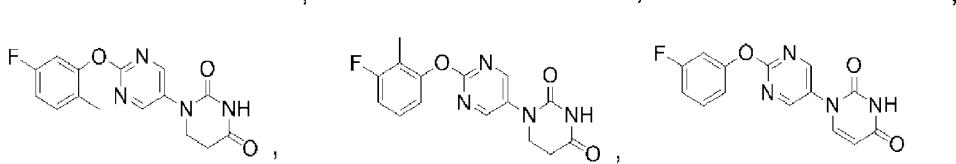
10

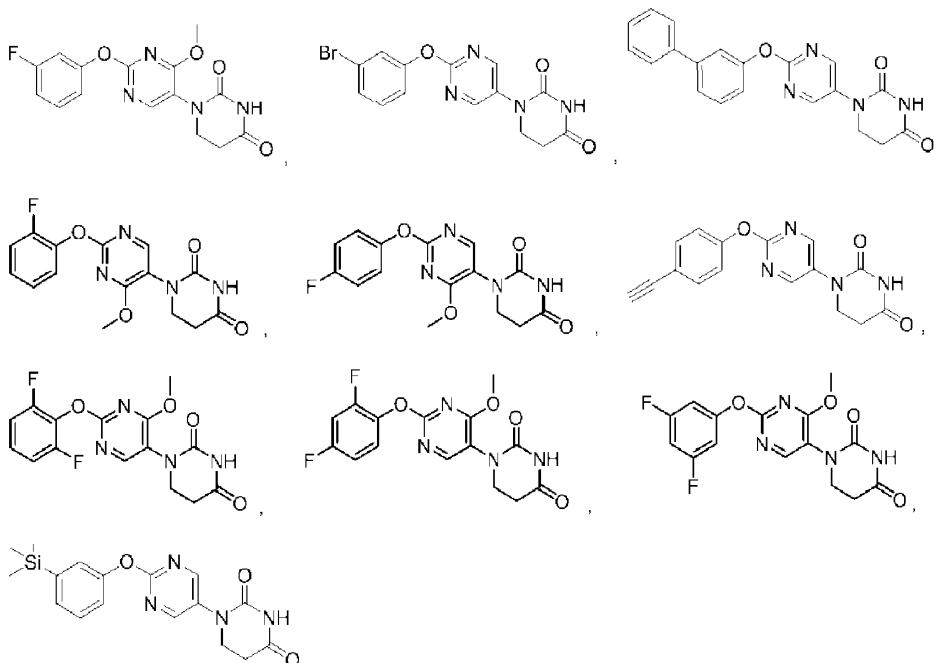


15



20





o una sal de los mismos.

- [7] Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las realizaciones [1] a [6] como principio activo y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- [8] Un agente terapéutico, preventivo y/o de diagnóstico para crisis en una enfermedad que implica crisis epiléptica o crisis convulsiva (incluyendo crisis resistente a múltiples fármacos, crisis refractaria, crisis sintomática aguda, convulsiones febriles y estado epiléptico), que comprende un compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las realizaciones [1] a [6].
- [9] El agente terapéutico, preventivo o de diagnóstico según la realización [8], en el que la crisis epiléptica se selecciona de crisis de inicio focal (también denominada crisis parcial) con inicio motor (incluyendo automatismo, crisis atónica, crisis clónica, espasmos epilépticos, crisis hipercinética, crisis mioclónica y crisis tónica) e inicio no motor (incluyendo crisis autónoma, crisis de paro conductual, crisis cognitiva, crisis emocional y crisis sensitiva), y crisis tónica-clónica de focal a bilateral (generalización secundaria de crisis parcial); crisis de inicio generalizado incluyendo crisis motora (incluyendo crisis tónica-clónica, crisis clónica, crisis tónica, crisis mioclónica, crisis mioclónica-tónica-clónica, crisis mioclónica-atónica, crisis atónica y espasmos epilépticos) y crisis no motora (incluyendo crisis de ausencia típica, crisis de ausencia atípica, crisis de ausencia mioclónica y crisis mioclónica palpebral); y crisis de inicio desconocido incluyendo crisis motora (incluyendo crisis tónica-clónica y espasmos epilépticos) y crisis no motora (incluyendo crisis de paro conductual).
- [10] El agente terapéutico, preventivo o de diagnóstico según la realización [8], en el que la enfermedad que implica crisis epiléptica o crisis convulsiva se selecciona de síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de West (epilepsia nutans), síndrome de Ohtahara, síndrome de Doose, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Rasmussen, síndrome de Aicardi, síndrome de Panayiotopoulos, síndrome de Kojewnikow, síndrome de Tassinari, síndrome de Geschwind, síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal mesial, epilepsia con causa estructural/metabólica (epilepsia después de accidente cerebrovascular, epilepsia traumática, epilepsia infecciosa, epilepsia asociada con trastorno cerebrovascular, epilepsia asociada con tumor encefálico, epilepsia asociada con enfermedad neurodegenerativa, epilepsia asociada con trastorno autoinmunitario, etc.), y malformación congénita, anomalía metabólica congénita (por ejemplo, fenilcetonuria, enfermedad mitocondrial, enfermedad lisosómica, síndrome de Sturge-Weber, etc.) y anomalía genética congénita (síndrome de Rett, síndrome de Angelman, síndrome 5p, síndrome 4p, síndrome de Down, etc.), etc.
- [11] Una composición farmacéutica terapéutica, preventiva y/o de diagnóstico para crisis en una enfermedad que implica crisis epiléptica o crisis convulsiva (incluyendo crisis resistente a múltiples fármacos, crisis refractaria, crisis sintomática aguda, convulsiones febriles y estado epiléptico), que comprende un compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las realizaciones [1] a [6] como principio activo.
- [12] La composición según la realización [11], en la que la crisis epiléptica se selecciona de crisis de inicio focal (también denominada crisis parcial) con inicio motor (incluyendo automatismo, crisis atónica, crisis clónica, espasmos epilépticos, crisis hipercinética, crisis mioclónica y crisis tónica) e inicio no motor (incluyendo crisis autónoma, crisis de

paro conductual, crisis cognitiva, crisis emocional y crisis sensitiva), y crisis tónica-clónica de focal a bilateral (generalización secundaria de crisis parcial); crisis de inicio generalizado incluyendo crisis motora (incluyendo crisis tónica-clónica, crisis clónica, crisis tónica, crisis mioclónica, crisis mioclónica-tónica-clónica, crisis mioclónica-atónica, crisis atónica y espasmos epilépticos) y crisis no motora (incluyendo crisis de ausencia típica, crisis de ausencia atípica, crisis de ausencia mioclónica y crisis mioclónica palpebral); y crisis de inicio desconocido incluyendo crisis motora (incluyendo crisis tónica-clónica y espasmos epilépticos) y crisis no motora (incluyendo crisis de paro conductual).

[13] La composición según la realización [11], en la que la enfermedad que implica crisis epiléptica o crisis convulsiva se selecciona de síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de West (epilepsia nutans), síndrome de Ohtahara, síndrome de Doose, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Rasmussen, síndrome de Aicardi, síndrome de Panayiotopoulos, síndrome de Kojewnikow, síndrome de Tassinari, síndrome de Geschwind, síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal mesial, epilepsia con causa estructural/metabólica (epilepsia después de accidente cerebrovascular, epilepsia traumática, epilepsia infecciosa, epilepsia asociada con trastorno cerebrovascular, epilepsia asociada con tumor encefálico, epilepsia asociada con enfermedad neurodegenerativa, epilepsia asociada con trastorno autoinmunitario, etc.), y malformación congénita, anomalía metabólica congénita (por ejemplo, fenilcetonuria, enfermedad mitocondrial, enfermedad lisosómica, síndrome de Sturge-Weber, etc.) y anomalía genética congénita (síndrome de Rett, síndrome de Angelman, síndrome 5p, síndrome 4p, síndrome de Down, etc.), etc.

[14] Un compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las realizaciones [1] a [6] para su uso en el tratamiento, la prevención y/o el diagnóstico de crisis en una enfermedad que implica crisis epiléptica o crisis convulsiva (incluyendo crisis resistente a múltiples fármacos, crisis refractaria, crisis sintomática aguda, convulsiones febriles y estado epiléptico).

[15] El compuesto o una sal del mismo según la realización [14], en el que la crisis epiléptica se selecciona de crisis de inicio focal (también denominada crisis parcial) con inicio motor (incluyendo automatismo, crisis atónica, crisis clónica, espasmos epilépticos, crisis hipercinética, crisis mioclónica y crisis tónica) e inicio no motor (incluyendo crisis autónoma, crisis de paro conductual, crisis cognitiva, crisis emocional y crisis sensitiva), y crisis tónica-clónica de focal a bilateral (generalización secundaria de crisis parcial); crisis de inicio generalizado incluyendo crisis motora (incluyendo crisis tónica-clónica, crisis clónica, crisis tónica, crisis mioclónica, crisis mioclónica-tónica-clónica, crisis mioclónica-atónica, crisis atónica y espasmos epilépticos) y crisis no motora (incluyendo crisis de ausencia típica, crisis de ausencia atípica, crisis de ausencia mioclónica y crisis mioclónica palpebral); y crisis de inicio desconocido incluyendo crisis motora (incluyendo crisis tónica-clónica y espasmos epilépticos) y crisis no motora (incluyendo crisis de paro conductual).

[16] El compuesto o una sal del mismo según la realización [14], en el que la enfermedad que implica crisis epiléptica o crisis convulsiva se selecciona de síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de West (epilepsia nutans), síndrome de Ohtahara, síndrome de Doose, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Rasmussen, síndrome de Aicardi, síndrome de Panayiotopoulos, síndrome de Kojewnikow, síndrome de Tassinari, síndrome de Geschwind, síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal mesial, epilepsia con causa estructural/metabólica (epilepsia después de accidente cerebrovascular, epilepsia traumática, epilepsia infecciosa, epilepsia asociada con trastorno cerebrovascular, epilepsia asociada con tumor encefálico, epilepsia asociada con enfermedad neurodegenerativa, epilepsia asociada con trastorno autoinmunitario, etc.), y malformación congénita, anomalía metabólica congénita (por ejemplo, fenilcetonuria, enfermedad mitocondrial, enfermedad lisosómica, síndrome de Sturge-Weber, etc.) y anomalía genética congénita (síndrome de Rett, síndrome de Angelman, síndrome 5p, síndrome 4p, síndrome de Down, etc.), etc.

El compuesto y una sal del mismo de la presente invención son muy eficaces para tratar, prevenir y/o diagnosticar una enfermedad y similares que implica crisis epiléptica, crisis convulsiva o similar. Además, el compuesto y una sal del mismo de la presente invención tienen excelentes características para su uso como principio activo en productos farmacéuticos, y por ejemplo tienen excelentes características tales como pocos efectos secundarios, tolerabilidad, estabilidad (estabilidad en almacenamiento, estabilidad metabólica, etc.) y similares. Además, el compuesto y una sal del mismo de la presente invención tienen un amplio espectro de tratamiento en comparación con los fármacos antiepilepticos existentes.

55 Descripción de las realizaciones

Las expresiones y los términos usados en esta memoria descriptiva se explican en detalle a continuación.

60 El "alquilo inferior" puede ser alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, y los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, 3-metilpentilo y similares. También se incluye alquilo inferior que tiene átomos de deuterio que sustituyen a de 1 a 3 átomos de hidrógeno.

65 El "halógeno" es flúor, cloro, bromo o yodo, y se prefiere flúor, cloro o yodo. Se prefiere más flúor o cloro.

El "alquinilo inferior" puede ser un alquinilo C₂₋₆ lineal o ramificado, y los ejemplos específicos incluyen etinilo, (1 ó 2)-propinilo, 1-metil-(1 ó 2)-propinilo, 1-etil-(1 ó 2)-propinilo, (1, 2 ó 3)-butinilo, (1, 2, 3 ó 4)-pentinilo, (1, 2, 3, 4 ó 5)-hexinilo y similares.

- 5 Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno" incluyen alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halógenos, y los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, 3-metilpentilo, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, yodometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, trifluorometilo, triclorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 4,4,4-triclorobutilo, 4-fluorobutilo, 5-cloropentilo, 3-cloro-2-metilpropilo, 5-bromohexilo, 5,6-dibromohexilo y similares.
- 10

Los ejemplos del "alquieno inferior" incluyen alquieno C₁₋₆ lineal o ramificado, y los ejemplos específicos incluyen metileno, etileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, trimetileno, 2-metiltrimetileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 1-metiltrimetileno, metilmetileno, etilmetileno, dimetilmetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno y similares.

- 15
- 15 Cada uno de los grupos definidos en esta memoria descriptiva puede unirse de manera apropiada a otro grupo a través de un grupo de unión tal como -O-, -CO-, -COO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -Si-, -O-CO- o similar.

- 20
- 20 Los diversos sustituyentes en el compuesto representado por la fórmula general [I] de la presente invención (denominado a continuación en el presente documento "compuesto [I] de la presente invención") se explican a continuación.

El anillo A en el compuesto [I] de la presente invención es fenilo, naftilo o piridilo, y es preferiblemente fenilo.

- 25 R₁ en el compuesto [I] de la presente invención es un alquilo C₁₋₆, o más preferiblemente metilo o etilo.

R₂ en el compuesto [I] de la presente invención es - O-alquilo C₁₋₆, o más preferiblemente metoxilo.

- 30 R₃ en el compuesto [I] de la presente invención es halógeno, alquinilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, -O-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con deuterio o halógeno, -S-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, fenilo, pentafluorotio, -CN, -O-bencilo o -Si-mono-, di o trialquilo C₁₋₆ en el que di o tri pueden ser alquilos iguales o diferentes, y es preferiblemente halógeno, alquinilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆ o trifluorometiltio, o más preferiblemente flúor, cloro, etinilo, metilo o trifluorometiltio, o todavía más preferiblemente flúor, etinilo o metilo.

- 35 L en el compuesto [I] de la presente invención es un enlace, alquieno C₁₋₆, -O- o -S, y es preferiblemente un enlace o -O-, o más preferiblemente -O-.

n en el compuesto [I] de la presente invención es 0 ó 1, y es preferiblemente 0.

- 40 m en el compuesto [I] de la presente invención es 0 ó 1, y es preferiblemente 0.

q en el compuesto [I] de la presente invención es 0, 1 ó 2, y cuando q es 2, cada R₃ representa independientemente el mismo sustituyente o uno diferente. Preferiblemente q es 1 ó 2, y más preferiblemente q es 1.

45 -----

en el compuesto [I] de la presente invención es un enlace sencillo o doble, y es preferiblemente un enlace sencillo.

- 50 En el compuesto [I] de la presente invención, las opciones y realizaciones preferidas para los sustituyentes anteriores tal como se presentan incluyen todas las combinaciones de estas formas siempre que sean combinaciones compatibles.

A continuación se proporcionan realizaciones preferidas del compuesto [I] de la presente invención.

- 55 (1) Aquellas en las que el anillo A en la fórmula [I] es fenilo, y L es -O-.

(2) Aquellas en las que R₂ en la fórmula [I] es -O-alquilo C₁₋₆.

- 60 (3) Aquellas en las que R₃ en la fórmula [I] es halógeno, alquinilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆ o -S-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno.

A continuación se proporcionan más realizaciones preferidas del compuesto [I].

(1) Aquellas en las que el anillo A en la fórmula [I] es fenilo, L es -O- y n es 0.

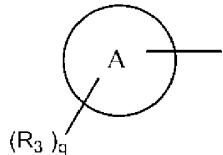
65

(2) Aquellas en las que R₂ en la fórmula [I] es metoxilo.

(3) Aquellas en las que R₃ en la fórmula [I] es halógeno o alquilo C₁₋₆.

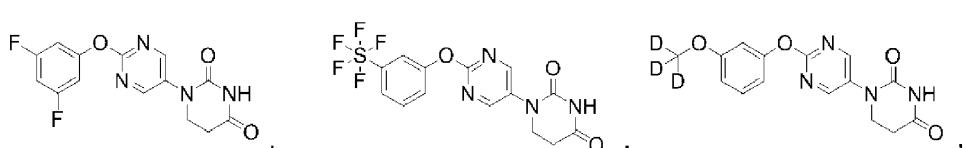
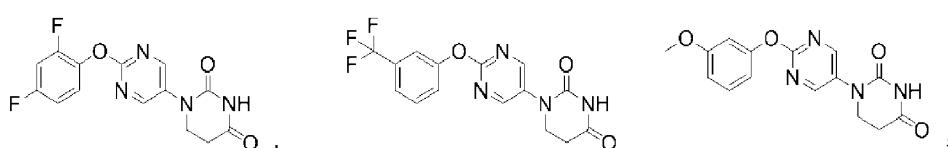
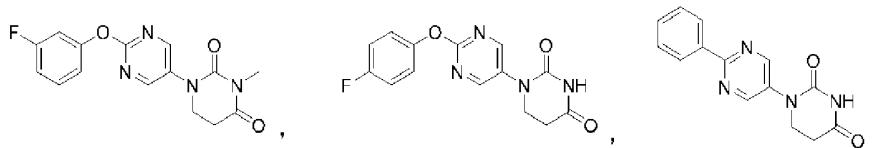
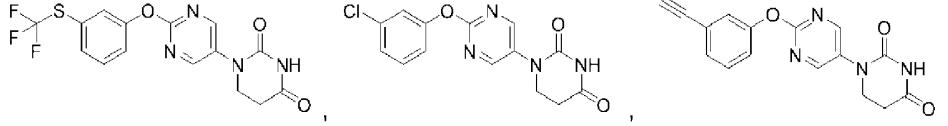
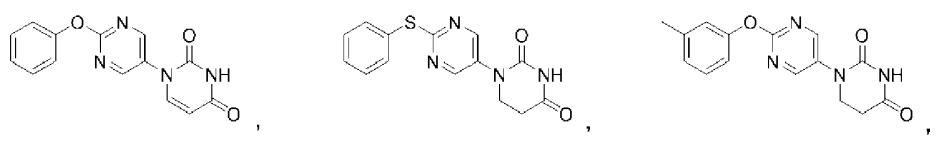
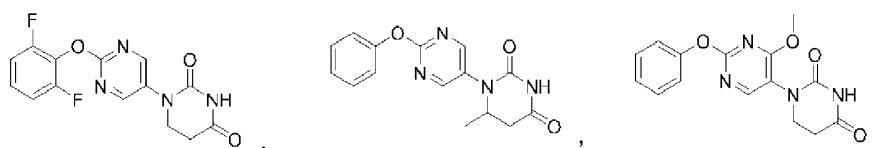
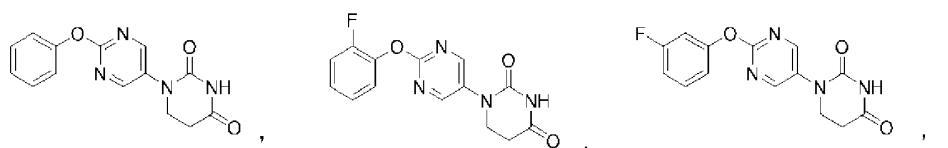
5 A continuación se proporcionan realizaciones todavía más preferidas del compuesto [I].

(1) Aquellas en las que L en la fórmula [I] es -O-, m y n son cada uno 0, y

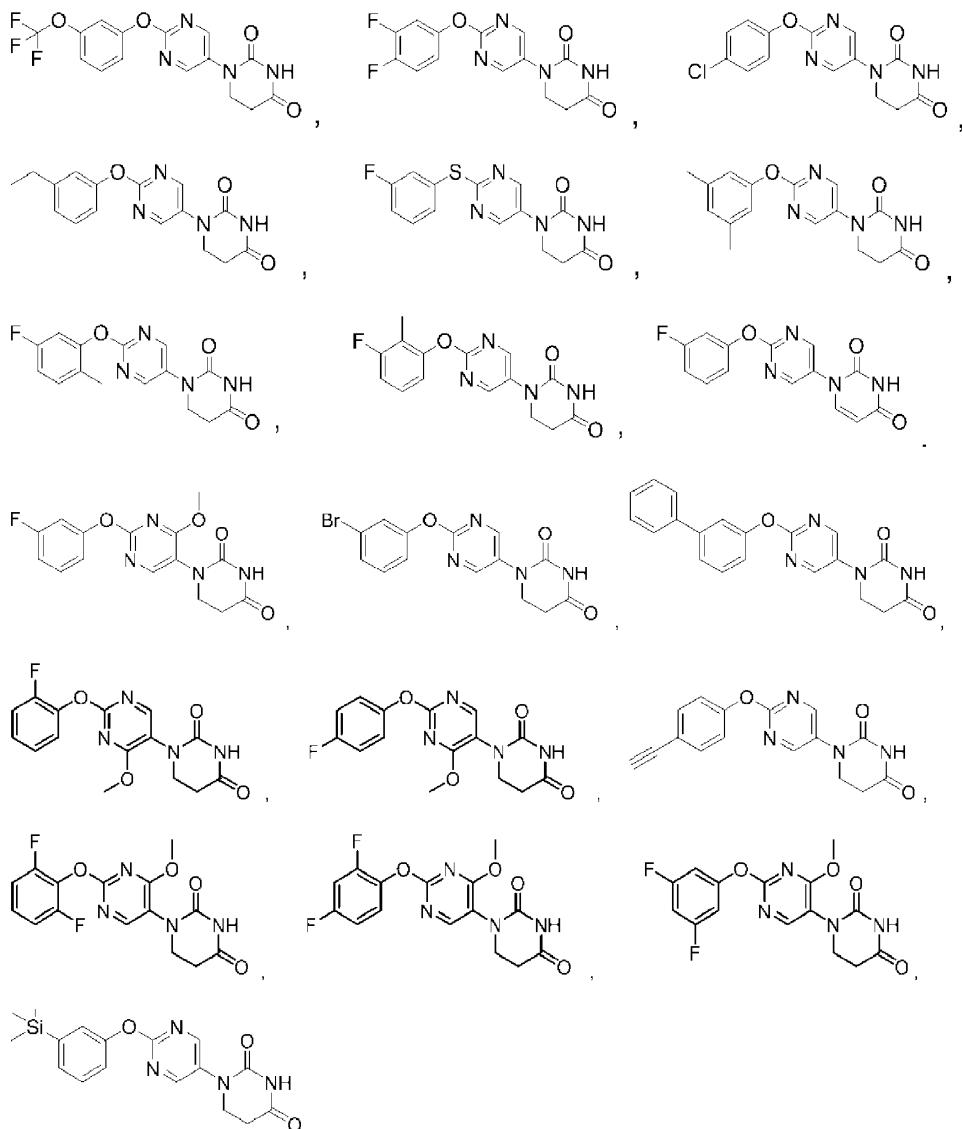


10 es fenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, clorofenilo, bromofenilo, etinilfenilo, metilfenilo, trifluorometiltio o fenilo sustituido con metilo y flúor.

15 En la presente invención, además, se prefiere un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los siguientes compuestos o sus sales.



30



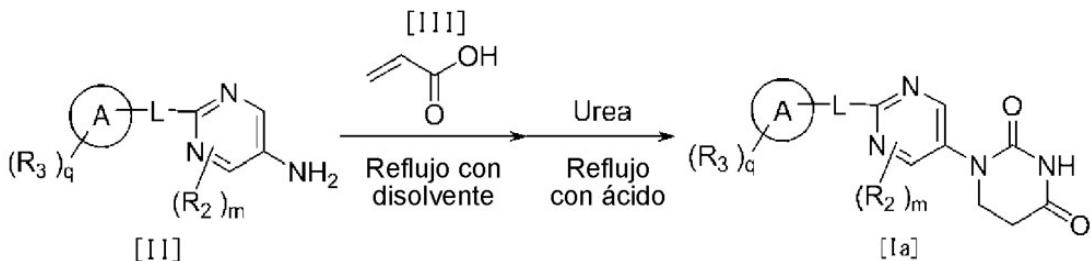
- 15 En esta memoria descriptiva, las opciones y realizaciones preferidas para las diferentes características del compuesto, del método y de la composición de la presente invención tal como se presentan incluyen todas las combinaciones posibles de las opciones y realizaciones preferidas para estas diferentes características siempre que sean combinaciones compatibles.

20 Los métodos para fabricar el compuesto [I] de la presente invención se explican a continuación. El compuesto [I] de la presente invención puede fabricarse basándose, por ejemplo, en los métodos de fabricación descritos a continuación. Los métodos de fabricación descritos a continuación son ejemplos, y el método para fabricar el compuesto [I] no está limitado por los mismos.

25 En las fórmulas de reacción a continuación, cuando se realiza una reacción de alquilación, reacción de hidrólisis, reacción de aminación, reacción de esterificación, reacción de amidación, reacción de eterificación, reacción de sustitución nucleófila, reacción de adición, reacción de oxidación, reacción de reducción o similar, estas reacciones se realizan por sí mismas mediante métodos conocidos. Los ejemplos de tales métodos incluyen los métodos descritos en *Experimental Chemistry* (quinta edición, editada por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.); *Organic Functional Group Preparations*, segunda edición, Academic Press, Inc., 1989; *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., 1989; y P.G.M. Wuts y T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (cuarta edición, 2006) y similares.

30

Fórmula de reacción 1



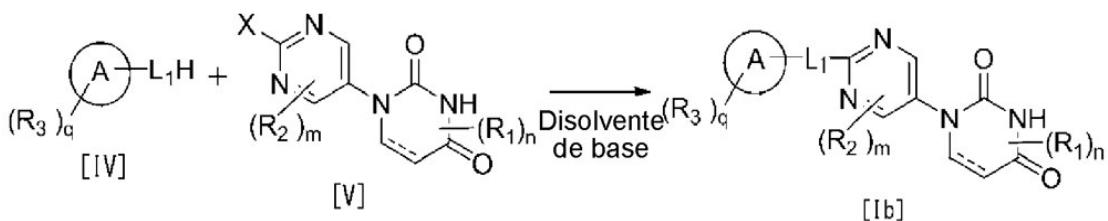
(En la fórmula, todos los símbolos son tal como se definieron anteriormente.)

- 5 Un compuesto [Ia] incluido en el compuesto [I] de la presente invención puede fabricarse mediante la reacción mostrada por la fórmula de reacción 1 anterior. Específicamente, se añade un compuesto [III] (ácido acrílico) mediante adición 1,4 al grupo amino del compuesto [II], y luego se convierte el grupo amino del producto con urea en un derivado de urea, que luego puede ciclarse (amidación intramolecular) para fabricar el compuesto [Ia].
- 10 El “disolvente” usado en esta reacción puede ser cualquier disolvente que sea inactivo en la reacción, y los ejemplos del mismo incluyen agua, éteres (tales como dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, dimetil éter de dietenglicol o dimetil éter de etilenglicol), hidrocarburos halogenados (tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano o tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos (tales como benceno, tolueno o xileno), alcoholes inferiores (tales como metanol, etanol o isopropanol) y disolventes polares (tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N-metiltrípolidina (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida de ácido hexametilfosfórico o acetonitrilo). Puede usarse uno de estos disolventes solo o una mezcla de dos o más clases.
- 15

El “ácido” usado en esta reacción puede ser un ácido inorgánico, ácido orgánico o similar, por ejemplo. Los ejemplos del “ácido inorgánico” incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico. Los ejemplos del “ácido orgánico” incluyen ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido 10-canforsulfónico.

- 20 Las otras condiciones de reacción (temperatura de reacción, tiempo de reacción, etc.) pueden seleccionarse de manera apropiada basándose en reacciones de adición 1,4 y reacciones de amidación conocidas.
- 25

Fórmula de reacción 2



- 30 (En la fórmula, X es un grupo saliente, L₁ es -O-, -S- o alquieno inferior, y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.)

Un compuesto [Ib] incluido en el compuesto [I] de la presente invención puede fabricarse mediante la reacción representada por la fórmula de reacción 2. Específicamente, se disocia el grupo saliente X del compuesto [V], y se reemplaza por el compuesto [IV] para fabricar el compuesto [Ib].

- 35 Los ejemplos del “grupo saliente” usado en la reacción anterior incluyen halógeno, alcanosulfonilo C₁₋₁₈, alcanosulfoniloxilo inferior, arenosulfoniloxilo, aralquilsulfoniloxilo, perhalometanosulfoniloxilo, sulfonio, toluenosulfoxilo y similares. Los ejemplos del grupo saliente preferido en la reacción incluyen halógeno.

- 40 Los ejemplos del “halógeno” anterior incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Los ejemplos del “alcanosulfonilo C₁₋₁₈” incluyen alcanosulfonilo C₁₋₁₈ lineal o ramificado, y los ejemplos específicos incluyen metanosulfonilo, 1-propanosulfonilo, 2-propanosulfonilo, butanosulfonilo, ciclohexanosulfonilo, dodecanosulfonilo, octadecanosulfonilo y similares.

- 45 Los ejemplos del “alcanosulfoniloxilo inferior” incluyen alcanosulfoniloxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, y los ejemplos específicos incluyen metanosulfoniloxilo, etanosulfoniloxilo, 1-propanosulfoniloxilo, 2-propanosulfoniloxilo, 1-

butanosulfoniloxilo, 3-butanosulfoniloxilo, 1-pentanosulfoniloxilo, 1-hexanosulfoniloxilo y similares.

Los ejemplos del "arenosulfoniloxilo" incluyen naftalenosulfoniloxilo y bencenosulfoniloxilo, que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos halógeno, nitrógeno, alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado y alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado en el anillo de fenilo. Los ejemplos específicos de estos "bencenosulfoniloxilo que puede tener sustituyentes" incluyen bencenosulfoniloxilo, 4-metilbencenosulfoniloxilo, 2-metilbencenosulfoniloxilo, 4-nitrobencenosulfoniloxilo, 4-metoxibencenosulfoniloxilo, 2-nitrobencenosulfoniloxilo, 3-clorobencenosulfoniloxilo y similares. Los ejemplos específicos de "naftalenosulfoniloxilo" incluyen α-naftalenosulfoniloxilo, β-naftalenosulfoniloxilo y similares.

Los ejemplos del "aralcanosulfoniloxilo" incluyen alcanosulfoniloxilo C₁₋₆ lineal o ramificado sustituido con naftilo y alcanosulfoniloxilo C₁₋₆ lineal o ramificado sustituido con fenilo que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado y alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado en el anillo de fenilo. Los ejemplos específicos de estos "alcanosulfoniloxilo sustituidos con fenilo" incluyen fenilmethanosulfoniloxilo, 2-feniletanatosulfoniloxilo, 4-fenilbutanosulfoniloxilo, 4-tolilmetanosulfoniloxilo, 2-tolilmetanosulfoniloxilo, (4-nitrofenil)metanosulfoniloxilo, (4-metoxifenil)metanosulfoniloxilo, (3-clorofenil)metanosulfoniloxilo y similares. Los ejemplos de "alcanosulfoniloxilo sustituido con naftilo" incluyen α-naftilmethanosulfoniloxilo, β-naftilmethanosulfoniloxilo y similares.

Un ejemplo específico del grupo "perhaloalcanosulfoniloxilo" es trifluorometanosulfoniloxilo.

Los ejemplos específicos del "sulfonio" incluyen dimetilsulfonio, diethylsulfonio, dipropylsulfonio, di-(2-cianoethyl)sulfonio, di-(2-nitroethyl)sulfonio, di-(aminoethyl)sulfonio, di-(2-methylaminoethyl)sulfonio, di-(2-dimethylaminoethyl)sulfonio, di-(2-hidroxietil)sulfonio, di-(3-hidroxipropil)sulfonio, di-(2-metoxietil)sulfonio, di-(2-carbamooiletil)sulfonio, di-(2-carboxietil)sulfonio, di-(2-metoxicarboniletil)sulfonio, difenilsulfonio y similares.

El "disolvente" usado en esta reacción puede ser cualquier disolvente que sea inactivo en la reacción, y los ejemplos del mismo incluyen agua, éteres (tales como dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, dimetil éter de dietilenglicol y dimetil éter de etilenglicol), hidrocarburos halogenados (tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos (tales como benceno, tolueno y xileno), alcoholes inferiores (tales como metanol, etanol e isopropanol) y disolventes polares (tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidina (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida del ácido hexametilfosfórico y acetonitrilo). Puede usarse uno de estos disolventes solo o una mezcla de dos o más clases.

La "base" usada en esta reacción puede ser una base inorgánica, base orgánica o similar, por ejemplo. Los ejemplos de la "base inorgánica" incluyen hidróxidos de metales alcalinos (tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio), carbonatos de metales alcalinos (tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio), carbonatos de metales alcalinotérreos (tales como carbonato de magnesio y carbonato de calcio), sales de bicarbonato de metales alcalinos (tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio) y similares. Los ejemplos de la "base orgánica" incluyen trialquilaminas (tales como trimetilamina y trietilamina), picolina y 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno y similares.

Las otras condiciones de reacción (temperatura de reacción, tiempo de reacción, etc.) pueden determinarse de manera apropiada basándose en reacciones nucleófilas conocidas.

En cada una de las reacciones en las fórmulas de reacción anteriores, el producto de reacción puede usarse en la siguiente reacción tal como está en la forma de la disolución de reacción o como un producto en bruto, pero también puede aislarse de la mezcla de reacción mediante métodos normales y purificarse fácilmente mediante técnicas de separación normales. Los ejemplos de técnicas de separación normales incluyen recristalización, destilación y cromatografía.

Los compuestos de materia prima de partida, compuestos intermedios y compuestos objeto en cada una de las etapas anteriores y el propio compuesto [I] de la presente invención incluyen, todos ellos, isómeros geométricos, estereoisómeros, isómeros ópticos y tautómeros. Los isómeros respectivos pueden separarse mediante métodos de resolución óptica habituales. También pueden fabricarse a partir de compuestos de materia prima que tengan una actividad óptica adecuada.

El compuesto [I] de la presente invención puede fabricarse mediante los métodos de síntesis mostrados en las fórmulas de reacción anteriores, o mediante métodos análogos.

A menos que se especifiquen métodos de producción específicos, los compuestos de materia prima usados en la fabricación del compuesto [I] de la presente invención pueden ser compuestos comerciales o pueden producirse mediante métodos conocidos o métodos análogos.

Los compuestos de materia prima de partida y los compuestos objeto en cada etapa anterior pueden usarse en forma

de sales apropiadas. Los ejemplos de tales sales incluyen sales similares a las que se dan como ejemplos de sales del compuesto [I] de la presente invención a continuación.

- 5 Cuando los compuestos obtenidos en cada etapa o los productos comerciales son compuestos libres, pueden convertirse en las sales objeto mediante métodos conocidos. Cuando los compuestos obtenidos en cada etapa o los productos comerciales son sales, pueden convertirse en forma libre o en otras sales objeto mediante métodos conocidos.
- 10 El compuesto [I] de la presente invención también incluye realizaciones que son sales farmacéuticamente aceptables, y en algunos casos los compuestos también pueden formar una sal de adición de ácido o una sal con una base dependiendo de las clases de sustituyentes. Los ejemplos del "ácido" en este caso incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido láctico y similares. Los ejemplos de la "base" incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; bases orgánicas tales como metilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, tris(hidroximetil)metilamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, guanidina y piridina; y sales de amonio y similares. El compuesto también puede formar una sal con un aminoácido tal como lisina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico o similares.
- 15
- 20 La presente invención también abarca diversos hidratos, solvatos y polimorfismos cristalinos del compuesto [I] y sales de los mismos.
- 25 El compuesto [I] de la presente invención también incluye compuestos en los que uno o más átomos de isótopo han sustituido a uno o más átomos. Los ejemplos de átomos de isótopo incluyen deuterio (^2H), tritio (^3H), ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O y similares.
- 30 El compuesto [I] de la presente invención incluye profármacos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sustituyentes que pueden modificarse para producir profármacos incluyen grupos funcionales reactivos tales como -OH, -COOH, amino y similares. Los grupos modificadores de estos grupos funcionales se seleccionan de manera apropiada de los "sustituyentes" en esta memoria descriptiva.
- 35 El compuesto [I] o una sal del mismo de la presente invención puede estar en forma de cocristales o sales de cocristales farmacéuticamente aceptables. Un cocristal o una sal de cocristal en este caso significa una sustancia cristalina compuesta, a temperatura ambiente, por dos o más sólidos independientes, cada uno con diferentes propiedades físicas (tales como estructura, punto de fusión, calor de fusión y similares). Los cocristales y las sales de cocristales pueden fabricarse de manera apropiada mediante métodos de cocristalización bien conocidos.
- 40 El compuesto [I] y una sal del mismo de la presente invención tiene excelentes efectos en el tratamiento, la prevención y/o el diagnóstico de crisis en una enfermedad que implica crisis epiléptica o crisis convulsiva. El término crisis epiléptica es aplicable a cualquiera de los tipos de crisis clasificados a continuación: crisis de inicio focal (también denominada crisis parcial) con inicio motor (incluyendo automatismo, crisis atónica, crisis clónica, espasmos epilépticos, crisis hipercinética, crisis mioclónica y crisis tónica) e inicio no motor (incluyendo crisis autónoma, crisis de paro conductual, crisis cognitiva, crisis emocional y crisis sensitiva), y crisis tónica-clónica de focal a bilateral (generalización secundaria de crisis parcial); crisis de inicio generalizado incluyendo crisis motora (incluyendo crisis tónica-clónica, crisis clónica, crisis tónica, crisis mioclónica, crisis mioclónica-tónica-clónica, crisis mioclónica-atónica, crisis atónica y espasmos epilépticos) y crisis no motora (incluyendo crisis de ausencia típica, crisis de ausencia atípica, crisis de ausencia mioclónica y crisis mioclónica palpebral); y crisis de inicio desconocido incluyendo crisis motora (incluyendo crisis tónica-clónica y espasmos epilépticos) y crisis no motora (incluyendo crisis de paro conductual).
- 45
- 50 Los ejemplos de la enfermedad que implica crisis epiléptica o crisis convulsiva incluyen síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de West (epilepsia nutans), síndrome de Ohtahara, síndrome de Doose, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Rasmussen, síndrome de Aicardi, síndrome de Panayiotopoulos, síndrome de Kojewnikow, síndrome de Tassinari, síndrome de Geschwind, síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal mesial, epilepsia con causa estructural/metabólica (epilepsia después de accidente cerebrovascular, epilepsia traumática, epilepsia infecciosa, epilepsia asociada con trastorno cerebrovascular, epilepsia asociada con tumor encefálico, epilepsia asociada con enfermedad neurodegenerativa, epilepsia asociada con trastorno autoinmunitario, etc.), y malformación congénita, anomalía metabólica congénita (por ejemplo, fenilketonuria, enfermedad mitocondrial, enfermedad lisosómica, síndrome de Sturge-Weber, etc.) y anomalía genética congénita (síndrome de Rett, síndrome de Angelman, síndrome 5p, síndrome 4p, síndrome de Down, etc.).
- 55
- 60 El compuesto [I] o una sal del mismo de la presente invención también es eficaz en el tratamiento, la prevención y/o el diagnóstico de crisis resistente a múltiples fármacos, crisis refractaria, crisis sintomática aguda, convulsiones febriles y estado epiléptico. En la presente invención, se definen crisis resistente a múltiples fármacos y crisis refractaria como crisis que no pueden controlarse porque uno o dos o más fármacos antiepilepticos son ineficaces o insuficientemente eficaces o similar, independientemente del tipo de crisis epiléptica tal como se describió anteriormente.

Además, el compuesto [I] y una sal del mismo de la presente invención tienen excelentes características para su uso como principios activos en productos farmacéuticos y, por ejemplo, tienen excelentes características tales como pocos efectos secundarios, tolerabilidad, estabilidad (estabilidad en almacenamiento, estabilidad metabólica, etc.) y similares. Estos grupos de compuestos de la presente invención también tienen efectos como agentes preventivos y/o terapéuticos contra crisis epiléptica refractaria en la que el tratamiento farmacológico convencional no tiene éxito.

A continuación, se explica una preparación médica (también denominada a continuación en el presente documento "composición farmacéutica") que contiene un compuesto [I] o una sal del mismo de la presente invención como principio activo.

La preparación médica se obtiene formulando un compuesto [I] o una sal del mismo de la presente invención en forma de una preparación médica habitual, y se prepara usando un compuesto [I] o una sal del mismo de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos del portador incluyen diluyentes o excipientes habitualmente usados tales como materiales de relleno, agentes de carga, aglutinantes, humectantes, disgregantes, tensioactivos, lubricantes y similares.

Una preparación médica de este tipo puede seleccionarse a partir de diversas formas según el objetivo terapéutico, y los ejemplos de las mismas incluyen comprimidos, píldoras, polvos, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (líquidos, suspensiones, etc.) y similares.

Puede usarse una amplia gama de portadores conocidos cuando se moldea la preparación en forma de comprimido, y los ejemplos de los mismos incluyen excipientes tales como lactosa; aglutinantes tales como polivinilpirrolidona; disgregantes tales como almidón; adyuvantes de absorción tales como laurilsulfato de sodio; humectantes tales como glicerina y almidón; adsorbentes tales como ácido silílico coloidal; y lubricantes tales como estearato de magnesio, polietilenglicol y similares.

Además, el comprimido puede convertirse, según sea necesario, en un comprimido con un recubrimiento habitual, tal como, por ejemplo, un comprimido recubierto de azúcar, un comprimido recubierto de gelatina, un comprimido con recubrimiento entérico, un comprimido recubierto con película, un comprimido doble o un comprimido de capas múltiples.

Puede usarse una amplia gama de portadores conocidos cuando se moldea la preparación en forma de píldora, y los ejemplos de los mismos incluyen excipientes tales como glucosa; aglutinantes tales como polvo de goma arábiga; y disgregantes tales como laminarano y similares.

Puede usarse una amplia gama de diluyentes conocidos cuando se forma la preparación como un líquido, una emulsión o una suspensión, y los ejemplos de los mismos incluyen agua y similares. También pueden incluirse agentes solubilizantes y tampones habituales, así como colorantes, conservantes, compuestos aromáticos, aromatizantes, edulcorantes y otros fármacos y similares según sea necesario.

Puede usarse una amplia gama de portadores conocidos cuando se forma la preparación como supositorio, y los ejemplos de los mismos incluyen manteca de cacao y similares.

Cuando la preparación es una inyección, preferiblemente se esteriliza el líquido, la emulsión o la suspensión, y preferiblemente también es isotónico con la sangre. Puede incluirse en la inyección una cantidad de cloruro de sodio suficiente para preparar una inyección isotónica, y también puede incluirse otro fármaco, agente calmante o similar.

La cantidad del compuesto [I] o una sal del mismo que está contenida en la preparación médica no está particularmente limitada y puede seleccionarse de manera apropiada de una amplia gama, pero normalmente el compuesto [I] o una sal del mismo de la presente invención está contenido preferiblemente en la cantidad del 1% al 70% de la preparación médica.

El método para administrar la preparación médica de la presente invención no está particularmente limitado y puede administrarse mediante un método adecuado a la forma de dosificación, la edad y el sexo del paciente, el estado de la enfermedad y otros estados. Por ejemplo, puede administrarse por vía oral si está en forma de comprimido, píldora, líquido, suspensión, emulsión, gránulos o cápsulas. Si es una inyección, puede administrarse por vía intravenosa solo o en una mezcla con un fluido de reemplazo habitual tal como glucosa o aminoácidos, o bien puede administrarse por sí mismo por vía intramuscular, intradérmica, subcutánea o intraperitoneal según sea necesario. En el caso de un supositorio, puede administrarse en el recto.

La dosis de la preparación médica puede seleccionarse según el método de administración, la edad y el sexo del paciente, la gravedad de la enfermedad y otros estados, pero normalmente puede administrarse de 0,01 a 100 mg o preferiblemente de 0,1 a 50 mg por 1 kg de peso corporal al día en una o más administraciones.

Esta dosis se ve afectada por diversas condiciones, y en algunos casos puede ser suficiente una dosis por debajo del

intervalo mencionado anteriormente, mientras que en otros puede ser necesaria una dosis por encima del intervalo mencionado anteriormente.

- 5 El compuesto [I] o una sal del mismo de la presente invención puede usarse en combinación con diversos agentes de tratamiento o preventivos para enfermedades para las que se cree que el compuesto [I] es eficaz. Tal uso combinado puede ser por administración simultánea, o también por administración separada, ya sea de manera continua o con un intervalo adecuado entre ellas. Las preparaciones que se administran simultáneamente pueden formularse por separado o en combinación.
- 10 Una realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto [I] o una sal del mismo de la presente invención junto con un portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- Otra realización proporciona un agente terapéutico, preventivo y/o de diagnóstico para crisis en una enfermedad que implica crisis epiléptica o crisis convulsiva (incluyendo crisis resistente a múltiples fármacos, crisis refractaria, crisis sintomática aguda, convulsiones febres y estado epiléptico), que contiene el compuesto [I] o una sal del mismo de la presente invención junto con un portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 Aún otra realización proporciona una composición farmacéutica terapéutica, preventiva y/o de diagnóstico para crisis en una enfermedad que implica crisis epiléptica o crisis convulsiva (incluyendo crisis resistente a múltiples fármacos, crisis refractaria, crisis sintomática aguda, convulsiones febres y estado epiléptico), que contiene el compuesto [I] o una sal del mismo de la presente invención junto con un portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 Aún otra realización proporciona el compuesto [I] o una sal del mismo de la presente invención para su uso en el tratamiento, la prevención y/o el diagnóstico de crisis en una enfermedad que implica crisis epiléptica o crisis convulsiva (incluyendo crisis resistente a múltiples fármacos, crisis refractaria, crisis sintomática aguda, convulsiones febres y estado epiléptico)
- 25 Aún otra realización proporciona el compuesto [I] o una sal del mismo de la presente invención para su uso en el tratamiento, la prevención y/o el diagnóstico de crisis en una enfermedad que implica crisis epiléptica o crisis convulsiva (incluyendo crisis resistente a múltiples fármacos, crisis refractaria, crisis sintomática aguda, convulsiones febres y estado epiléptico)

Ejemplos

- 30 La presente invención se explica con más detalle a continuación a través de los siguientes ejemplos de prueba, ejemplos de referencia y ejemplos, pero estos no limitan la presente invención y pueden cambiarse en la medida en que no se desvén del alcance de la presente invención.
- En esta descripción se usan las siguientes abreviaturas.
- 35 E.J. R.: número de ejemplo de referencia
- E.J.: número de ejemplo
- 40 EST: fórmula estructural (en la fórmula, la etiqueta "Quiral" indica la configuración absoluta de una estructura)
- RProp: método de fabricación (los números indican que el compuesto se fabricó usando las materias primas correspondientes de la misma manera que el compuesto del ejemplo de referencia que tiene ese número como número de ejemplo de referencia)
- 45 Prop: método de fabricación (los números indican que el compuesto se fabricó usando las materias primas correspondientes de la misma manera que el compuesto del ejemplo que tiene ese número como número de ejemplo)
- Datos: datos de propiedades físicas (RMN1: δ (ppm) en ^1H -RMN en dimetilsulfóxido-d₆; RMN2: δ (ppm) en ^1H -RMN en CDCl₃)
- 50 Ph: fenilo
- 9-BBN: 9-borabiciclo[3.3.1]nonano
- 55 CDI: 1,1'-carbonildiimidazol
- DBU: 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno
- 60 DIBOC: dicarbonato de di-t-butilo
- WSC: 3-etil-1-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
- 65 DEAD: azodicarboxilato de dietilo
- DPPA: azida de difenilfosforilo

	HOBt: 1-hidroxibenzotriazol
5	NCS: N-clorosuccinimida
	DCC: diciclohexilcarbodiimida
	DHP: 3,4-dihidro-2H-pirano
10	DMAP: 4-(dimetilamino)piridina
	ZCl: cloroformiato de bencilo
15	PPTS: p-toluenosulfonato de piridinio
	MCPBA: ácido m-cloroperbenzoico
	BBr ₃ : tribromuro de boro
20	n-BuLi: n-butil-litio
	NaH: hidruro de sodio
25	DPEA: diisopropiletilamina
	KOtBu: t-butóxido de potasio
	LDA: diisopropilamida de litio
30	LHMDS: hexametildisilazida de litio
	NaOtBu: t-butóxido de sodio
35	DIBAL: hidruro de diisobutilaluminio
	LAH: hidruro de litio y aluminio
	NaBH ₄ : borohidruro de sodio
40	Pd/C: paladio sobre carbono
	AcOEt: acetato de etilo
45	DCE: 1,2-dicloroetano
	DCM: diclorometano
	DMA: N,N-dimetilacetamida
50	DME: dimetoxietano
	DMF: N,N-dimetilformamida
55	DMSO: dimetilsulfóxido
	Et ₂ O: dietil éter
	MeOH: metanol
60	EtOH: etanol
	Hexano: n-hexano
65	IPA: 2-propanol
	IPE: diisopropil éter

MeCN: acetonitrilo

5 MEK: 2-butanona

NMP: N-metilpirrolidona

PEG: polietilenglicol

10 TEA: trietilamina

TFA: ácido trifluoracético

15 THF: tetrahidrofurano

15 AcOH: ácido acético

HCl: ácido clorhídrico

20 KOH: hidróxido de potasio

LiOH: hidróxido de litio

25 NaOH: hidróxido de sodio

K₃PO₄: fosfato de tripotasio

Cs₂CO₃: carbonato de cesio

30 K₂CO₃: carbonato de potasio

KHCO₃: bicarbonato de potasio

35 NaHCO₃: bicarbonato de sodio

35 AcONa: acetato de sodio

En los ejemplos a continuación, "temperatura ambiente" indica normalmente desde aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 35°C. Las razones indicadas para disolventes mixtos son razones en volumen a menos que se especifique lo contrario. Los porcentajes indican % en peso a menos que se especifique lo contrario.

40 Los espectros de ¹H-RMN (resonancia magnética nuclear de protón) se midieron mediante RMN de tipo transformada de Fourier (usando cualquier dispositivo AVANCE 300 (300 MHz) de Bruker, AVANCE 500 (500 MHz) de Bruker, AVANCE III 400 (400 MHz) de Bruker o AVANCE III 500 (500 MHz) de Bruker).

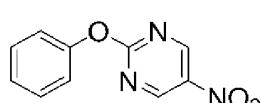
45 Cuando se describe un gel básico para la cromatografía en columna de gel de sílice, se usa un gel de sílice unido a aminopropilsilano.

50 La configuración absoluta del compuesto se determinó mediante análisis de estructura cristalina por rayos X (por ejemplo, Shigeru Oba y Shigenobu Yano, "Basic Course for Chemists 12, X-ray Crystal Structure Analysis" (primera edición, 1999)), o se estimó a partir de reglas empíricas de la epoxidación asimétrica de Shi (Waldemar Adam, Rainer T. Fell, Chantu R. Saha-Moller y Cong-Gui Zhao: Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 397-401. Yuanming Zhu, Yong Tu, Hongwu Yu, Yian Shi :Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2437-2440).

55 Ejemplos de referencia

Ejemplo de referencia 1

5-Nitro-2-fenoxipirimidina



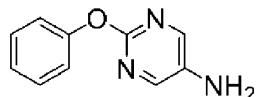
60 Se suspendieron fenol (6,61 ml) y K₂CO₃ (12,99 g) en DMF (80 ml), se añadió 2-cloro-5-nitropirimidina (10 g), y se

agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la disolución de reacción, y se lavó el sólido resultante con agua para obtener el compuesto objeto (6,55 g).

5 RMN2: 7,17-7,24(2H, m), 7,31-7,39(1H, m), 7,45-7,53(2H, m), 9,33(2H, s).

Ejemplo de referencia 2

2-Fenoxipirimidin-5-amina

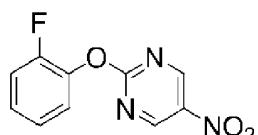


10 Se suspendieron 5-nitro-2-fenoxipirimidina (7,45 g) y Pd al 10%/C acuoso al 50% (3 g) en EtOH (100 ml), y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la disolución de reacción a través de Celite, se concentró el filtrado, y se lavó el sólido resultante con IPE para obtener el compuesto objeto (4,73 g).

15 RMN2: 3,50(2H, sa), 7,13-7,24(3H, m), 7,35-7,45(2H, m), 8,07(2H, s).

Ejemplo de referencia 3

20 2-(2-Fluorofenoxy)-5-nitropirimidina

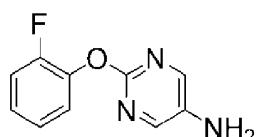


25 Se suspendieron o-fluorofenol (6,71 ml) y K2CO3 (12,99 g) en DMF (100 ml), después de lo cual se añadió 2-cloro-5-nitropirimidina (10 g) y se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la disolución de reacción, y se lavó el sólido resultante con agua para obtener el compuesto objeto (13,67 g).

RMN2: 7,20-7,38(4H, m), 9,33(2H, s).

30 Ejemplo de referencia 4

2-(2-Fluorofenoxy)pirimidin-5-amina

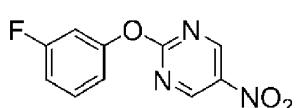


35 Se suspendieron 2-(2-fluorofenoxy)-5-nitropirimidina (13,67 g) y Pd al 10%/C acuoso al 50% (3 g) en EtOH (130 ml), y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la disolución de reacción a través de Celite, se concentró el filtrado, y se lavó el sólido resultante con IPE para obtener el compuesto objeto (8,25 g).

40 RMN2: 3,51(2H, sa), 7,13-7,30(4H, m), 8,05(2H, s).

Ejemplo de referencia 5

45 2-(3-Fluorofenoxy)-5-nitropirimidina

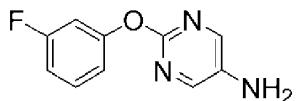


50 Se suspendieron m-fluorofenol (5,45 ml) y K2CO3 (10,40 g) en DMF (80 ml), se añadió 2-cloro-5-nitropirimidina (8 g), y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua al residuo, que luego se extrajo con AcOEt, y se separó la fase orgánica, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de sodio y se concentró para obtener el compuesto objeto (8,63 g).

RMN2: 6,93-7,12(3H, m), 7,38-7,48(1H, m), 9,34(2H, s).

Ejemplo de referencia 6

- 5 2-(3-Fluorofenoxy)pirimidin-5-amina

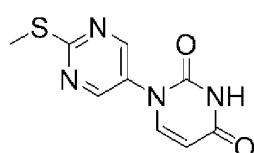


10 Se suspendieron 2-(3-fluorofenoxy)-5-nitropirimidina (8,65 g) y Pd al 10%/C acuoso al 50% (3 g) en EtOH (100 ml), y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la disolución de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado para obtener un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante chromatografía de líquidos preparativa de media presión (DMC/AcOEt = 10:1→1:1), y luego se lavó el sólido resultante con hexano para obtener el compuesto objeto (3,77 g).

- 15 RMN2: 3,55(2H, sa), 6,86-7,00(3H, m), 7,30-7,39(1H, m), 8,08(2H, s).

Ejemplo de referencia 7

- 20 1-[2-(Metiltio)pirimidin-5-il]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

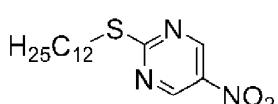


25 Se suspendió una mezcla de 5-bromo-2-(metiltio)pirimidina (2,77 g), uracilo (2,27 g), yoduro de cobre (0,257 g), ácido picolínico (0,33 g) y K₃PO₄ (5,73 g) en DMSO (30 ml), y se agitó durante la noche a 150°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una disolución acuosa de ácido cítrico a la disolución de reacción, que luego se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de sodio y se concentró para obtener un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante chromatografía de líquidos preparativa de media presión (hexano:AcOEt = 10:1→0:1) para obtener el compuesto objeto (577 mg).

- 30 RMN1: 2,56(3H, s), 5,77(1H, d, J=7,9Hz), 7,80(1H, d, J=7,9Hz), 8,76(2H, s), 11,62(1H, sa).

Ejemplo de referencia 8

- 35 2-(Dodeciltio)-5-nitropirimidina

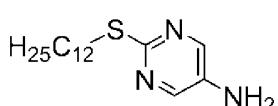


40 Se disolvió dodecilmercaptano (24,77 ml) en DMF (150 ml) y se enfrió hasta 0°C, se añadió NaH al 60% (4,14 g) y se agitó durante 10 minutos, y se añadió 2-cloro-5-nitropirimidina (15 g) a la mezcla, que luego se agitó durante 1 hora a 0°C. Se añadió agua a la disolución de reacción, y se lavó el sólido resultante con agua para obtener el compuesto objeto (26,01 g).

45 RMN2: 0,88(3H, t, J=7,0Hz), 1,18-1,38(16H, m), 1,38-1,50(2H, m), 1,64-1,76(2H, m), 3,23(2H, t, J=7,5Hz), 9,23(2H, s).

Ejemplo de referencia 9

- 50 2-(Dodeciltio)pirimidin-5-amina



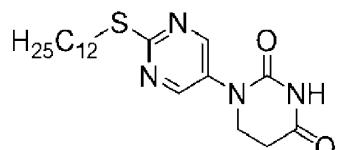
55 Se disolvió 2-(dodeciltio)-5-nitropirimidina (26,01 g) en EtOH (250 ml), se añadió una disolución acuosa (100 ml) de cloruro de amonio (25,6 g) y polvo de zinc (52,2 g), y se agitó la mezcla a reflujo durante 5 horas. Se añadió AcOEt a la disolución de reacción y se agitó durante la noche, después de lo cual se filtró la disolución de reacción a través de

Celite, y se concentró el filtrado. Se añadió agua al residuo, que luego se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de sodio y se concentró para obtener un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de líquidos preparativa de media presión (hexano:AcOEt = 4:1→1:1), y se lavó con hexano para obtener el compuesto objeto (20,17 g).

5 RMN2: 0,88(3H, t, J=7,0Hz), 1,15-1,40(16H, m), 1,40-1,51(2H, m), 1,62-1,81(2H, m), 3,10(2H, t, J=7,4Hz), 3,49(2H, sa), 8,08(2H, s).

10 Ejemplo de referencia 10

1-[2-(Dodeciltio)pirimidin-5-il]-5,6-dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona

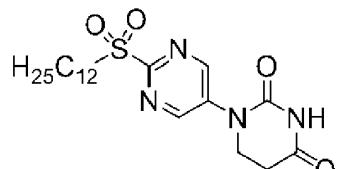


15 Se disolvió 2-(dodeciltio)pirimidin-5-amina (11 g) en tolueno (100 ml), se añadió ácido acrílico (3,83 ml), y se agitó la mezcla durante la noche a 110°C. Se concentró la disolución de reacción, se disolvió el residuo en AcOH (100 ml), se añadió urea (3,35 g), y se agitó la mezcla durante 2 días a 110°C. Se concentró la disolución de reacción y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó por filtración el cristal resultante. Se disolvió el sólido resultante en una disolución mixta de MeOH al 10%/DCM, se secó con sulfato de sodio y se filtró, y se concentró el filtrado. Se lavó el sólido resultante con EtOH para obtener el compuesto objeto (5,67 g).

20 RMN2: 0,88(3H, t, J=7,0Hz), 1,17-1,38(16H, m), 1,38-1,50(2H, m), 1,68-1,79(2H, m), 2,89(2H, t, J=6,7Hz), 3,14(2H, t, J=7,4Hz), 3,88(2H, t, J=6,7Hz), 7,48(1H, sa), 8,52(2H, s).

25 Ejemplo de referencia 11

1-[2-(Dodecilsulfonil)pirimidin-5-il]-5,6-dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona

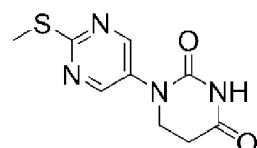


30 Se suspendieron 1-[2-(dodeciltio)pirimidin-5-il]-5,6-dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (7,17 g) en DCM (80 ml) y se enfrió, después de lo cual se añadió MCPBA acuoso al 77% (10,23 g), y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió sulfuro de dimetilo a la disolución de reacción y se agitó, después de lo cual se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se separó por destilación el DCM a presión reducida. Se lavó el sólido resultante con agua para obtener el compuesto objeto (7,15 g).

35 RMN1: 0,85(3H, t, J=7,1Hz), 1,15-1,45(18H, m), 1,60-1,73(2H, m), 2,78(2H, t, J=6,6Hz), 3,53-3,61(2H, m), 4,01(2H, t, J=6,6Hz), 9,08(2H, s), 10,83(1H, sa).

40 Ejemplo de referencia 12

1-[2-(Metiltio)pirimidin-5-il]-5,6-dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona



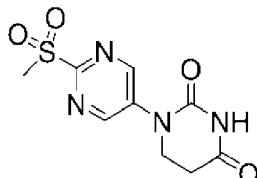
45 Se suspendió 2-(metiltio)pirimidin-5-amina (4,61 g) en agua (25 ml), se añadió ácido acrílico (4,48 ml), y se agitó la mezcla durante 2 días a 70°C en una atmósfera de nitrógeno. Se concentró la disolución de reacción, se disolvió el residuo en AcOH (25 ml), se añadió urea (2,94 g), y se agitó la mezcla durante 3 días a 90°C. Se concentró la disolución de reacción, y se neutralizó el residuo mediante adición de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de sodio y se concentró para obtener un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de líquidos preparativa de media presión (hexano:AcOEt = 4:1→0:1), y se lavó con EtOH para obtener el compuesto

objeto (478 mg).

RMN2: 2,58(3H, s), 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,89(2H, t, J=6,7Hz), 7,61(1H, sa), 8,54(2H, s).

5 Ejemplo de referencia 13

1-[2-(Metilsulfonil)pirimidin-5-il]-5,6-dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona

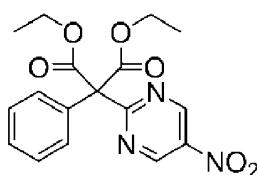


10 Se suspendió 1-[2-(metiltio)pirimidin-5-il]-5,6-dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (520 mg) en DCM (10 ml), se añadió MCPBA acuoso al 77% (1174 mg), y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió sulfuro de dimetilo a la disolución de reacción y se agitó, y se lavó el sólido con DCM para obtener el compuesto objeto (449 mg).

15 RMN1: 2,78(2H, t, J=6,6Hz), 3,42(3H, s), 4,01(2H, t, J=6,6Hz), 9,08(2H, s), 10,82(1H, sa).

Ejemplo de referencia 14

20 2-(5-Nitropirimidin-2-il)-2-fenilmalonato de dietilo

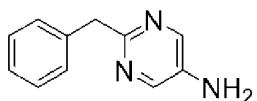


25 Se suspendió malonato de dietilfenilo (21,64 ml) en una disolución de DMF (100 ml) y se enfrió con hielo, y se añadió NaH al 60% (4,02 g) y se agitó durante 30 minutos, después de lo cual se añadió 2-cloro-5-nitropirimidina (8,0 g) y se agitó durante 1 hora a 80°C. Se añadió agua a la disolución de reacción, que luego se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de sodio y se concentró para obtener un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de líquidos preparativa de media presión (hexano:AcOEt = 95:5→75:25) para obtener el compuesto objeto (10,04 g).

30 RMN2: 1,29(6H, t, J=7,1Hz), 4,37(4H, q, J=7,1Hz), 7,31-7,40(3H, m), 7,43-7,50(2H, m), 9,46(2H, s).

Ejemplo de referencia 15

35 2-Bencilpirimidin-5-amina



40 Se disolvió 2-(5-aminopirimidin-2-il)-2-fenilmalonato de dietilo (1,13 g) en etilenglicol (10 ml), y se añadió disolución acuosa de NaOH 5 M (3,43 ml) y se agitó durante 2 días a 120°C. Se añadió disolución acuosa de ácido cítrico para neutralizar la disolución de reacción, que luego se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de sodio y se concentró para obtener un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de líquidos preparativa de media presión (hexano:AcOEt = 1:1→0:1) para obtener el compuesto objeto (502 mg).

45 RMN2: 3,59(2H, sa), 4,18(2H, s), 7,16-7,24(1H, m), 7,26-7,35(4H, m), 8,14-8,19(2H, m).

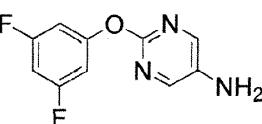
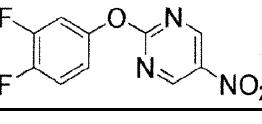
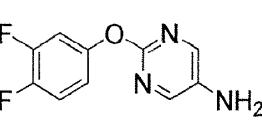
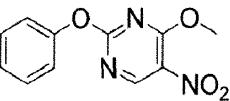
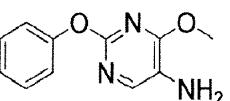
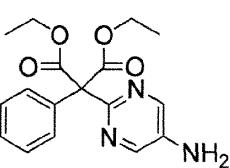
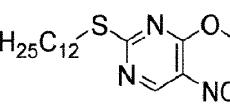
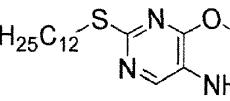
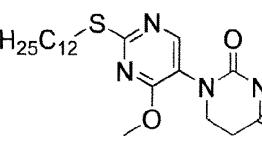
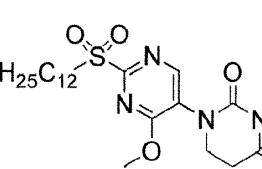
50 Los compuestos de los ejemplos de referencia 16 a 36 se fabricaron cada uno como en los ejemplos de referencia 1 y 2.

Las fórmulas estructurales y los datos fisicoquímicos para los compuestos de los ejemplos de referencia 16 a 36 se muestran cada uno en las tablas 1-1 y 1-2.

[Tabla 1-1]

EJ. R.	EST.	Datos
16		RMN2; 7,38-7,45(1H, m), 7,47-7,53(1H, m), 7,58-7,65(2H,m), 9,34(2H, s).
17		RMN2; 3,56(2H, sa), 7,32-7,39(1H, m), 7,41-7,55(3H, m), 8,07(2H, s).
18		RMN2; 7,10-7,25(3H, m), 7,51(1H, t, J=8,3Hz), 9,34(2H, s).
19		RMN2; 3,55(2H, sa), 7,03-7,09(2H, m), 7,09-7,14(1H, m), 7,40(1H, t, J=8,7Hz), 8,08(2H, s).
20		RMN2; 7,12-7,22(4H, m), 9,33(2H, s).
21		RMN2; 3,51(2H, sa), 7,03-7,17(4H, m), 8,06(2H, s).
22		RMN2; 6,93-7,06(2H, m), 7,22-7,31(1H, m), 9,33(2H, s).
23		RMN2; 3,52(2H, sa), 6,85-6,99(2H, m), 7,22(1H, dt J=5,6Hz, 8,9Hz), 8,04(2H, s).
24		RMN2; 7,02-7,12(2H, m), 7,23-7,34(1H, m), 9,35(2H, s).
25		RMN2; 3,53(2H, sa), 6,95-7,05(2H, m), 7,11-7,21(1H, m), 8,04(2H, s).
26		RMN2; 6,76-6,88(3H, m), 9,35(2H, s).

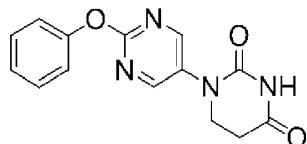
[Tabla 1-2]

EJ. R.	EST.	Datos
27		RMN2; 3,59(2H, sa), 6,61-6,77(3H, m), 8,08(2H, s).
28		RMN2; 6,93-7,02(1H, m), 7,06-7,14(1H, m), 7,23-7,32(1H, m), 9,34(2H, s).
29		RMN2; 3,56(2H, sa), 6,87-6,95(1H, m), 7,00-7,07(1H, m), 7,12-7,22(1H, m), 8,06(2H, s).
30		RMN2; 4,09(3H, s), 7,16-7,23(2H, m), 7,28-7,36(1H, m), 7,41-7,51(2H, m), 9,08(2H, s).
31		RMN2; 3,45(2H, sa), 4,03(3H, s), 7,14-7,24(3H, m), 7,34-7,43(2H, m), 7,69(2H, s).
32		RMN2; 1,26(6H, t, J=7,1Hz), 3,73(2H, sa), 4,32(4H, q, J=7,1Hz), 7,24-7,34(3H, m), 7,41-7,47(2H, m), 8,18(2H, s).
33		RMN2: 0,85-0,91(3H, m), 1,18-1,40(16H, m), 1,40-1,51(2H, m), 1,70-1,80(2H, m), 3,18(2H, t, J=7,3Hz), 4,17(3H, s), 9,01(1H, s).
34		RMN2: 0,85-0,91(3H, m), 1,21-1,36(16H, m), 1,35-1,49(2H, m), 1,66-1,76(2H, m), 3,08(2H, t, J=7,4Hz), 3,48(2H, sa), 4,01(3H, s), 7,80(1H, s).
35		RMN2: 0,84-0,91(3H, m), 1,22-1,36(16H, m), 1,36-1,49(2H, m), 1,69-1,79(2H, m), 2,84(2H, t, J=6,7Hz), 3,12(2H, t, J=7,4Hz), 3,68(2H, t, J=6,7Hz), 4,03(3H, s), 7,46(1H, sa), 8,23(1H, s).
36		RMN2: 0,84-0,92(3H, m), 1,20-1,40(16H, m), 1,40-1,53(2H, m), 1,85-1,96(2H, m), 2,89(2H, t, J=6,6Hz), 3,46-3,55(2H, m), 3,77(2H, t, J=6,6Hz), 4,19(3H, s), 7,52(1H, sa), 8,61(1H, s).

5 Ejemplos

Ejemplo 1

1-(2-Fenoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona

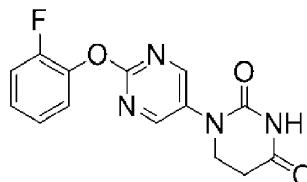


5 Se disolvieron 2-fenoxipirimidin-5-amina (1,00 g) y ácido acrílico (1,10 ml) en tolueno (10 ml), y se agitó durante 3 días a 80°C. Se concentró la disolución de reacción, se disolvió el residuo en AcOH (10 ml), se añadió urea (642 mg) y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 días. Se concentró la disolución de reacción, se purificó el producto en bruto mediante chromatografía de líquidos preparativa de media presión (AcOEt/MeOH = 1:0→9:1), y se lavó el sólido resultante con EtOH para obtener el compuesto objeto (233 mg).

10 RMN2: 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,88(2H, t, J=6,7Hz), 7,17-7,24(2H, m), 7,26-7,33(1H, m), 7,40-7,49(2H, m), 7,54(1H, sa), 8,55(2H, s).

15 Ejemplo 2

1-[2-(2-Fluorofenoxy)pirimidin-5-il]-5,6-dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona

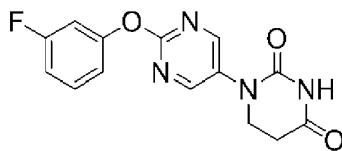


20 Se disolvieron 2-(2-fluorofenoxy)pirimidin-5-amina (1,00 g) y ácido acrílico (0,67 ml) en propionitrilo (10 ml), y se agitó durante 2 días a 110°C. Se concentró la disolución de reacción, se disolvió el residuo en AcOH (10 ml), se añadió urea (585 mg), y se calentó la mezcla a reflujo durante la noche. Se concentró la disolución de reacción, se purificó el producto en bruto mediante chromatografía de líquidos preparativa de media presión (hexano/AcOEt = 1:1→0:1), y se lavó el sólido resultante con EtOH para obtener el compuesto objeto (289 mg).

25 RMN2: 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,89(2H, t, J=6,7Hz), 7,12-7,34(4H, m), 7,59(1H, sa), 8,55(2H, s).

30 Ejemplo 3

1-[2-(3-Fluorofenoxy)pirimidin-5-il]-5,6-dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona



35 Se disolvieron 2-(3-fluorofenoxy)pirimidin-5-amina (500 mg) y ácido acrílico (0,50 ml) en tolueno (2,5 ml), y se agitó durante la noche a 80°C. Se concentró la disolución de reacción, se disolvió el residuo en AcOH (2,5 ml), se añadió urea (293 mg), y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 días. Se concentró la disolución de reacción, se purificó el producto en bruto mediante chromatografía de líquidos preparativa de media presión (DCM/AcOEt = 4:1→1:1), y se lavó el sólido resultante con IPE para obtener el compuesto objeto (63 mg).

40 RMN2: 2,91(2H, t, J=6,7Hz), 3,90(2H, t, J=6,7Hz), 6,92-7,08(3H, m), 7,34-7,48(1H, m), 7,58(1H, sa), 8,57(2H, s).

45 Ejemplo 4

1-(2-Fenoxipirimidin-5-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

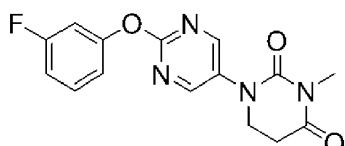


Se suspendió 1-[2-(metiltio)pirimidin-5-il]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (440 mg) en DCM (10 ml), se añadió MCPBA acuoso al 77% (1002 mg), y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió sulfuro de dimetilo a la disolución de reacción, que luego se agitó y se concentró a presión reducida, después de lo cual se disolvió el residuo en DMF (4 ml), se añadieron fenol (0,33 ml) y K_2CO_3 (772 mg), y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Luego se agitó esto durante 3 horas a 70°C. Se añadió agua a la disolución de reacción, que luego se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de sodio y se concentró para obtener un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de líquidos preparativa de media presión (hexano/AcOEt = 1:1→0:1), y se lavó el sólido resultante con IPE y se recristalizó a partir de EtOH acuoso para obtener el compuesto objeto (270 mg).

RMN2: 5,93(1H, dd, $J=2,2\text{Hz}$, 8,0Hz), 7,19-7,27(3H, m), 7,27-7,35(1H, m), 7,42-7,51(2H, m), 8,46(1H, sa), 8,59(2H, s).

15 Ejemplo 5

1-[2-(3-Fluorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-metil-5,6-dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona

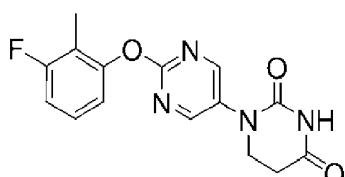


20 Se suspendieron 1-[2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-5-il]-5,6-dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (500 mg) y K_2CO_3 (343 mg) en DMF (5 ml), se añadió yoduro de metilo (0,11 ml), y se agitó la mezcla durante 1 hora a 70°C. Se añadió agua a la disolución de reacción, que luego se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de sodio y se concentró para obtener el compuesto objeto (197 mg).

25 RMN2: 2,94(2H, t, $J=6,7\text{Hz}$), 3,25(3H, s), 3,83(2H, t, $J=6,7\text{Hz}$), 6,92-7,08(3H, m), 7,35-7,45(1H, m), 8,55(2H, s).

30 Ejemplo 6

30 1-[2-(3-Fluoro-2-metilfenoxi)pirimidin-5-il]-5,6-dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona

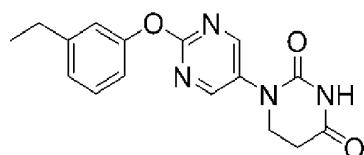


35 Se suspendieron 1-[2-(dodecilsulfonil)pirimidin-5-il]-5,6-dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (500 mg), 3-fluoro-2-metilfenol (193 mg) y K_2CO_3 (244 mg) en DMF (7 ml), se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y luego se agitó durante 3 horas a 80°C. Se añadió agua a la disolución de reacción, y se lavó el sólido resultante con agua para obtener el compuesto objeto (143 mg).

40 RMN2: 2,12(3H, d, $J=1,8\text{Hz}$), 2,90(2H, t, $J=6,7\text{Hz}$), 3,89(2H, t, $J=6,7\text{Hz}$), 6,93(1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 6,95-7,03(1H, m), 7,18-7,27(1H, m), 7,61(1H, sa), 8,55(2H, s).

45 Ejemplo 7

1-[2-(3-Etilfenoxi)pirimidin-5-il]-5,6-dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona

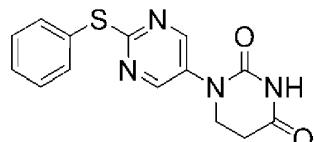


50 Se disolvió 1-[2-(3-etinilfenoxi)pirimidin-5-il]-5,6-dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (312 mg) en una disolución mixta de EtOH/THF (5/5 ml), y se añadió Pd al 10%/C acuoso (108 mg) y se agitó durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la disolución de reacción a través de Celite y se lavó con AcOEt, y se concentró el filtrado para obtener un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de líquidos preparativa de media presión (hexano:AcOEt = 1:1→0:1), y se lavó el sólido resultante con EtOH para obtener el compuesto objeto (99 mg).

RMN2: 1,26(3H, t, J=7,6Hz), 2,69(2H, q, J=7,6Hz), 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,88(2H, t, J=6,7Hz), 6,97-7,08(2H, m), 7,09-7,16(1H, m), 7,35(1H, t, J=7,8Hz), 7,60(1H, sa), 8,54(2H, s).

5 Ejemplo 8

1-[2-(Feniltio)pirimidin-5-il]-5,6-dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona



10 Se suspendieron 1-[2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il]-5,6-dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (224 mg), K₂CO₃ (172 mg) y tiofenol (0,10 ml) en DMF (5 ml), se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y luego se agitó durante 10 horas a 70°C. Se añadió agua al residuo, que luego se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de sodio y se concentró para obtener un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de líquidos preparativa de media presión (hexano:AcOEt = 1:1→0:1), y luego se lavó con EtOH para obtener el compuesto objeto (47 mg).

RMN2: 2,88(2H, t, J=6,6Hz), 3,85(2H, t, J=6,6Hz), 7,40-7,50(3H, m), 7,58(1H, sa), 7,60-7,68(2H, m), 8,50(2H, s).

20 Los compuestos de los ejemplos 9 a 56 se fabricaron cada uno como en los ejemplos 1 a 8. Las fórmulas estructurales y los datos fisicoquímicos para los compuestos de los ejemplos 9 a 56 se muestran cada uno en las tablas 2-1 a 2-6.

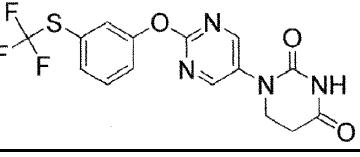
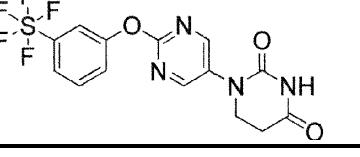
[Tabla 2-1]

EJ.	EST.	Datos
9		RMN2; 2,91(2H, t, J=6,7Hz), 3,90(2H, t, J=6,7Hz), 7,37-7,45(1H, m), 7,47-7,64 (4H, m), 8,57(2H, s).
10		RMN2; 2,91(2H, t, J=6,6Hz), 3,90(2H, t, J=6,6Hz), 7,07-7,22(3H, m), 7,46(1H, t, J=8,3Hz), 7,54(1H, sa), 8,57(2H, s).
11		RMN2; 2,91(2H, t, J=6,7Hz), 3,89(2H, t, J=6,7Hz), 7,06-7,22(4H, m), 7,48(1H, sa), 8,55(2H, s).
12		RMN2; 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,90(2H, t, J=6,7Hz), 6,90-7,02(2H, m), 7,20-7,29(1H, m), 7,54(1H, sa), 8,55(2H, s).
13		RMN2; 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,90(2H, t, J=6,7Hz), 6,98-7,08(2H, m), 7,17-7,26(1H, m), 7,54(1H, sa), 8,56(2H, s).

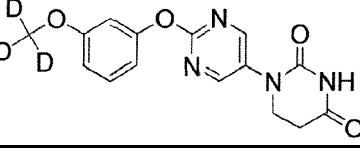
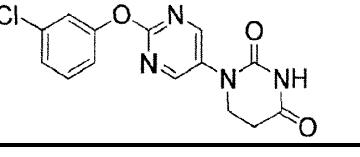
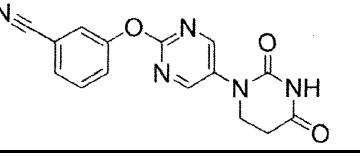
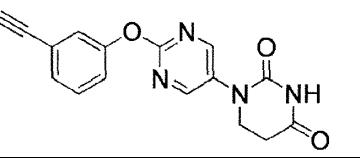
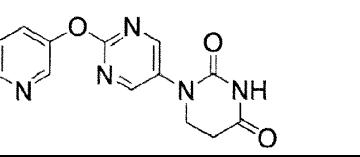
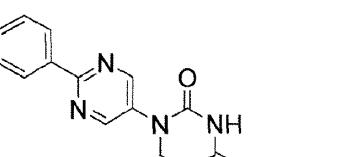
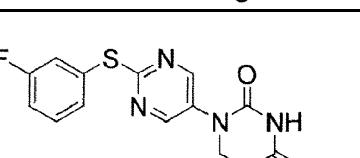
14		RMN2; 2,92(2H, t, J=6,7Hz), 3,91(2H, t, J=6,7Hz), 6,70-6,85(3H, m), 7,56(1H, sa), 8,58(2H, s).
15		RMN2; 2,91(2 H, t, J=6,7Hz), 3,90(2H, t, J=6,7Hz), 6,92-7,02(1H, m), 7,04-7,14(1H, m), 7,17-7,26(1H, m), 7,56(1H, sa), 8,56(2H, s).
16		RMN2; 1,35(3H, d, J=6,7Hz), 2,63-2,73(1H, m), 3,10(1H, dd, J=5,9Hz, 16,7Hz), 3,95-4,08(1H, m), 7,17-7,25(2H, m), 7,26-7,34(1H, m), 7,41-7,52(2H, m), 7,61(1H, sa), 8,51(1H, s).

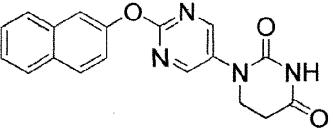
[Tabla 2-2]

EJ.	EST.	Datos
17		RMN2; 0,94(3H, t, J=7,4Hz), 1,61-1,84(2H, m), 2,76-2,86(1H, m), 3,06(1H, dd, J=6,2Hz, 16,8Hz), 3,72-3,82(1H, m), 7,18-7,34(3H, m), 7,41-7,50(2H, m), 7,54(1H, sa), 8,53(2H, s).
18		RMN2; 2,85(2H, t, J=6,7Hz), 3,69(2H, t, J=6,7Hz), 4,00(3H, s), 7,17-7,24(2H, m), 7,24-7,31(1H, m), 7,37-7,50(3H, m), 8,20(1H, s).
19		RMN2; 2,88(2H, t, J=6,7Hz), 3,90(2H, t, J=6,7Hz), 4,31(2H, s), 7,20-7,40(5H, m), 7,56(1H, sa), 8,69(2H, s).
20		RMN2; 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,88(2H, t, J=6,7Hz), 5,06(2H, s), 6,79-6,86(2H, m), 6,88-6,93(1H, m), 7,30-7,46(6H, m), 7,54(1H, sa), 8,55(2H, s).
21		RMN2; 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,82(3H, s), 3,88(2H, t, J=6,7Hz), 6,73-6,87(3H, m), 7,34(1H, t, J=8,2Hz), 7,58(1H, sa), 8,55(2H, s).
22		RMN2; 2,39(3H, s), 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,88(2H, t, J=6,7Hz), 6,96-7,05(2H, m), 7,06-7,13(1H, m), 7,32(1H, t, J=7,8Hz), 7,66(1H, sa), 8,54(2H, s).

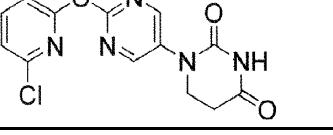
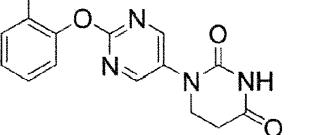
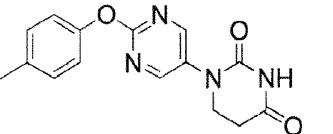
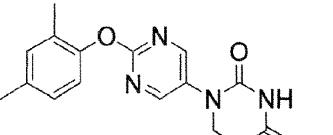
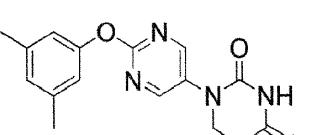
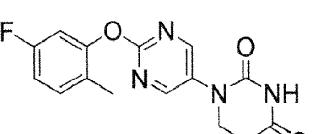
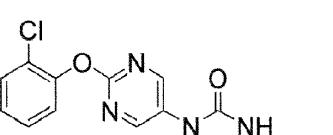
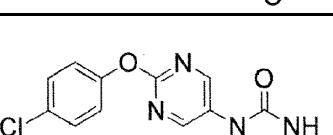
23		RMN2; 2,91(2H, t, J=6,7Hz), 3,90(2H, t, J=6,7Hz), 7,33-7,39(1H, m), 7,47-7,60(4H, m), 8,57(2H, s).
24		RMN2; 2,91(2H, t, J=6,7Hz), 3,91(2H, t, J=6,7Hz), 7,36-7,42(1H, m), 7,50-7,60(2H, m), 7,62-7,72(2H, m), 8,58(2H, s).

[Tabla 2-3]

EJ.	EST.	Datos
25		RMN2; 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,88(2H, t, J=6,7Hz), 6,72-6,87(3H, m), 7,34(1H, t, J=8,2Hz), 7,58(1H, sa), 8,55(2H, s).
26		RMN2; 2,91(2H, t, J=6,7Hz), 3,90(2H, t, J=6,7Hz), 7,08-7,14(1H, m), 7,22-7,29(2H, m), 7,37(1H, t, J=8,1Hz), 7,56(1H, sa), 8,56(2H, s).
27		RMN2; 2,92(2H, t, J=6,7Hz), 3,91(2H, t, J=6,7Hz), 7,43-7,62(5H, m), 8,58(2H, s).
28		RMN2; 2,91(2H, t, J=6,7Hz), 3,11(1H, s), 3,89(2H, t, J=6,7Hz), 7,17-7,24(1H, m), 7,32-7,35(1H, m), 7,36-7,43(2H, m), 7,63(1H, sa), 8,56(2H, s).
29		RMN2; 2,91(2H, t, J=6,7Hz), 3,90(2H, t, J=6,7Hz), 7,37-7,43(1H, m), 7,55-7,66(2H, m), 8,54(1H, dd, J=1,4Hz, 4,8Hz), 8,55-8,60(3H, m).
30		RMN2; 2,93(2H, t, J=6,6Hz), 3,99(2H, t, J=6,6Hz), 7,46-7,54(3H, m), 7,59(1H, sa), 8,41-8,48(2H, m), 8,83(2H, s).
31		RMN2; 2,89(2H, t, J=6,7Hz), 3,87(2H, t, J=6,7Hz), 7,10-7,20(1H, m), 7,33-7,46(3H, m), 7,50(1H, sa), 8,52(2H, s).

32		RMN2; 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,89(2H, t, J=6,7Hz), 7,34(1H, dd, J=2,4Hz, 8,9Hz), 7,43-7,57(3H, m), 7,65(1H, d, J=2,4Hz), 7,80-7,90(2H, m), 7,91(1H, d, J=8,9Hz), 8,56(2H, s).
----	---	--

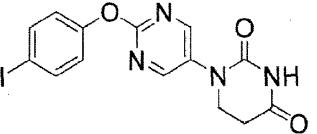
[Tabla 2-4]

EJ.	EST.	Datos
33		RMN2; 2,91(2H, t, J=6,7Hz), 3,92(2H, t, J=6,7Hz), 7,06-7,10(1H, m), 7,25-7,29(1H, m), 7,48(1H, sa), 7,80(1H, t, J=7,9Hz), 8,60(2H, s).
34		RMN2; 2,21(3H, s), 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,88(2H, t, J=6,7Hz), 7,07-7,14(1H, m), 7,17-7,24(1H, m), 7,24-7,34(2H, m), 7,55(1H, sa), 8,54(2H, s).
35		RMN2; 2,38(3H, s), 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,87(2H, t, J=6,7Hz), 7,05-7,12(2H, m), 7,21-7,26(2H, m), 7,60(1H, sa), 8,54(2H, s).
36		RMN2; 2,16(3H, s), 2,34(3H, s), 2,89(2H, t, J=6,7Hz), 3,88(2H, t, J=6,7Hz), 6,98(1H, d, J=8,1Hz), 7,03-7,13(2H, m), 7,57(1H, sa), 8,53(2H, s).
37		RMN2; 2,34(6H, s), 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,88(2H, t, J=6,7Hz), 6,78-6,84(2H, m), 6,89-6,94(1H, m), 7,50(1H, sa), 8,54(2H, s).
38		RMN2; 2,16(3H, s), 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,89(2H, t, J=6,7Hz), 6,82-6,95(2H, m), 7,21-7,27(1H, m), 7,64(1H, sa), 8,56(2H, s).
39		RMN2; 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,90(2H, t, J=6,7Hz), 7,21-7,31(2H, m), 7,33-7,40(1H, m), 7,47-7,56(2H, m), 8,56(2H, s).
40		RMN2; 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,89(2H, t, J=6,7Hz), 7,11-7,19(2H, m), 7,37-7,43(2H, m), 7,68(1H, sa), 8,55(2H, s).

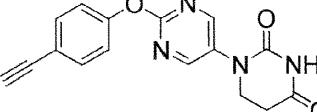
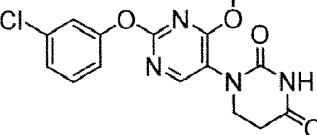
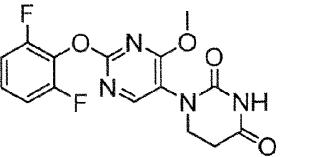
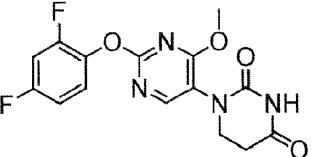
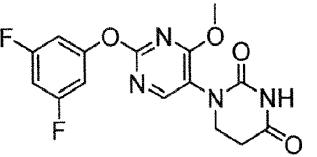
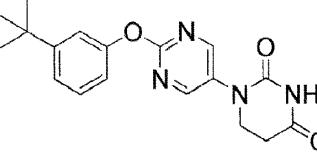
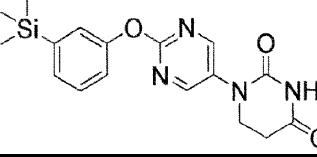
41		RMN2; 5,94(1H, dd, J=2,2Hz, 8,0Hz), 6,95-7,08(3H, m), 7,23-7,28(1H, m), 7,38-7,46(1H, m), 8,39(1H, sa), 8,61(2H, s).
----	--	--

[Tabla 2-5]

EJ.	EST.	Datos
42		RMN2; 2,85(2H, t, J=6,7Hz), 3,70(2H, t, J=6,7Hz), 4,00(3H, s), 6,90-7,05(3H, m), 7,33-7,44(1H, m), 7,52(1H, sa), 8,22(1H, s).
43		RMN2; 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,90(2H, t, J=6,7Hz), 7,01-7,08(1H, m), 7,21(1H, dd, J=1,5Hz, 8,1Hz), 7,40-7,48(1H, m), 7,58(1H, sa), 7,80(1H, dd, J=1,5Hz, 7,9Hz), 8,56(2H, s).
44		RMN2; 2,91(2H, t, J=6,7Hz), 3,90(2H, t, J=6,7Hz), 7,13-7,19(1H, m), 7,31(1H, t, J=8,0Hz), 7,37-7,45(2H, m), 8,56(2H, s).
45		RMN2; 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,88(2H, t, J=6,7Hz), 7,13-7,23(1H, m), 7,33-7,72(9H, m), 8,56(2H, s).
46		RMN2; 2,84(2H, t, J=6,7Hz), 3,78(2H, t, J=6,7Hz), 7,18-7,56(10H, m), 8,39(2H, s).
47		RMN2; 2,85(2H, t, J=6,7Hz), 3,69(2H, t, J=6,7Hz), 3,99(3H, s), 7,17-7,34(4H, m), 7,46(1H, sa), 8,20(1H, s).
48		RMN2; 2,85(2H, t, J=6,7Hz), 3,69(2H, t, J=6,7Hz), 4,00(3H, s), 7,06-7,20(4H, m), 7,50(1H, sa), 8,20(1H, s).

49		RMN2; 2,90(2H, t, J=6,7Hz), 3,89(2H, t, J=6,7Hz), 6,94-7,02(2H, m), 7,64(1H, sa), 7,72-7,78(2H, m), 8,55(2H, s).
----	---	--

[Tabla 2-6]

EJ.	EST.	Datos
50		RMN2; 2,91(2H, t, J=6,7Hz), 3,08(1H, s), 3,89(2H, t, J=6,7Hz), 7,13-7,21(2H, m), 7,48-7,63(3H, m), 8,56(2H, s).
51		RMN2: 2,85(2H, t, J=6,7Hz), 3,69(2H, t, J=6,7Hz), 4,01(3H, s), 7,09-7,15(1H, m), 7,22-7,29(2H, m), 7,33-7,39(1H, m), 7,49(1H, sa), 8,22(1H, s).
52		RMN2: 2,85(2H, t, J=6,7Hz), 3,70(2H, t, J=6,7Hz), 4,01(3H, s), 6,98-7,08(2H, m), 7,16-7,25(1H, m), 7,44(1H, sa), 8,21(1H, s).
53		RMN2: 2,85(2H, t, J=6,7Hz), 3,69(2H, t, J=6,7Hz), 4,00(3H, s), 6,88-7,01(2H, m), 7,18-7,25(1H, m), 7,45(1H, sa), 8,20(1H, s).
54		RMN2: 2,86 (2H, t, J=6,7Hz), 3,70(2H, t, J=6,7Hz), 4,02(3H, s), 6,70-6,85(3H, m), 7,48(1H, sa), 8,23(1H, s).
55		RMN1; 1,29(9H, s), 2,74(2H, t, J=6,7Hz), 3,82(2H, t, J=6,7Hz), 6,99-7,02 (1H, m), 7,19-7,20(1H, m), 7,28-7,30(1H, m), 7,35-7,38(1H, m), 8,64(2H, s), 10,6(1H, s).
56		RMN1; 0,26(9H, s), 2,74(2H, t, J=6,64Hz), 3,82(2H, t, J=6,64Hz), 7,18-7,21 (1H, m), 7,30(1H, da, J=2,30Hz), 7,39-7,47(m, 2H), 8,64(2H, s), 10,6(1H, sa).

5 Ejemplos de prueba

A continuación se proporcionan los resultados de las pruebas farmacológicas para compuestos típicos de la presente invención y se explican las acciones farmacológicas de estos compuestos, pero la presente invención no está limitada

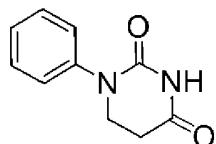
por estos ejemplos de prueba.

Ejemplo de prueba 1

5 Modelo de crisis audiogénica

El modelo animal usado en esta prueba es un modelo de fenotipo para crisis parcial (incluyendo crisis generalizada secundaria) y crisis tónica-clónica generalizada, y tiene una alta predictibilidad clínica. Esta prueba se realizó según el informe de De Sarro *et al* (Br J Pharmacol. Feb. de 1988; 93(2): 247-56. Anticonvulsant effects of some calcium entry blockers in DBA/2 mice. De Sarro GB, Meldrum BS, Nistico G.).

10 En este ejemplo de prueba, se usaron los compuestos de ejemplo que se muestran en la tabla 3 a continuación como compuestos de prueba. Se usó el siguiente compuesto (compuesto 5 del documento WO 2004/009559), que es el compuesto más similar cuando se tiene en cuenta la posición del sustituyente, como compuesto de ejemplo comparativo.



15 Se suspendieron los compuestos de prueba en goma arábiga al 5%/agua destilada (p/v) y se administraron mediante administración oral forzada a ratones DBA/2 machos y hembras (Japan SLC, Inc., 3 semanas de edad, 8 por grupo) a una dosis de 30 mg/kg. Despues de una hora de la administración oral del compuesto de prueba, se colocó cada ratón en un cilindro acrílico transparente de 30 cm de alto y 23 cm de diámetro, y se dejaron 30 segundos para la habituación. Luego, se los expuso a estimulación auditiva (12,6 kHz, 100-110 dB) durante 1 minuto o hasta que se produjo una crisis tónica.

20 Se evaluó la respuesta a la crisis usando la siguiente escala, 0: sin crisis, 1: ejecución descontrolada, 2: crisis clónica, 3: crisis tónica y 4: parada respiratoria. La respuesta máxima se registró como la puntuación de gravedad de crisis.

25 La tasa de supresión de crisis para cada grupo de administración de compuesto se calculó según la siguiente fórmula.

30 [Fórm. mat. 1]

$$\text{tasa de supresión de crisis } (\%) = \left(1 - \frac{\text{puntuación de gravedad de crisis del grupo de administración de compuesto}}{\text{puntuación de gravedad de crisis del grupo de administración de disolvente}} \right) \times 100$$

35 Los resultados se muestran en la tabla 3.

[Tabla 3]

EJ.	Tasa de supresión de crisis (%)
1	100
2	100
3	100
4	100
5	100
6	89
7	88
8	100
9	94
10	86
11	97
12	96
13	100

14	92
15	83
16	100
18	100
21	93
22	100
23	100
24	90
25	89
26	100
28	100
30	97
31	79
37	77
38	100
40	81
41	96
42	96
44	85
45	92
47	87
48	96
50	82
52	93
53	83
54	93
56	82
Ejemplo comparativo*	27**

*: Compuesto 5 del documento WO 2004/009559

**: Se requirió una dosis 10x (300 mg/kg) para alcanzar una tasa de supresión de crisis del 100%.

5

Ejemplo de prueba 2

Modelo de crisis por electrochoque máximo (MES)

- 10 Esta prueba se realiza para evaluar la actividad anticonvulsiva del compuesto. El modelo de ratón usado en esta prueba es un modelo de fenotipo de crisis tónica-clónica generalizada y crisis parcial generalizada secundaria. Esta prueba se realizó según el informe de AJ Hill *et al* (Br J Pharmacol. Dic. de 2012; 167 (8): 1629-42. Cannabidivarín is anticonvulsant in mouse and rat, Hill AJ, et al.).
- 15 En este ejemplo de prueba, se usaron los compuestos de ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 37, 38, 40, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 50, 52, 53, 54 y 56 como compuestos de prueba.
- 20 Se suspendió el compuesto de prueba en goma arábiga al 5%/agua destilada (p/v) y se administró por vía oral forzada a ratones ICR macho (Japan SLC, Inc., de 5 a 6 semanas de edad, 8 por grupo) a una dosis de 30 mg/kg. Después de una hora de la administración oral del compuesto de prueba, se estimularon los ratones mediante una aplicación de corriente eléctrica (30 mA, 100 Hz, 0,2 segundos) a través de electrodos auriculares usando un dispositivo electroconvulsivo (UGO BASILE SRL). Luego, se registró la incidencia de crisis tónica por extensión de las patas

traseras.

En esta prueba, se indujeron crisis tónicas por extensión de las patas traseras en todos los ratones del grupo de administración de disolvente, pero la tasa de supresión de crisis fue del 75% o más con los compuestos de ejemplo 1, 2, 3, 5, 8, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 22, 26, 28, 30, 31, 38, 42, 47, 48 y 54, y la tasa de supresión fue del 50% o más con los compuestos de ejemplo 4, 6, 9, 11, 23, 41 y 45.

Ejemplo de prueba 3

10 Modelo de pentilenotetrazol subcutáneo (scPTZ)

Esta prueba se realiza para evaluar la actividad anticonvulsiva del compuesto como en el ejemplo de prueba 2. A diferencia del fenotipo del ejemplo de prueba 2, el modelo animal usado en esta prueba es un modelo de fenotipo de crisis de ausencia generalizada y crisis mioclónica.

15 En este ejemplo de prueba, se usaron los compuestos de ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 37, 38, 40, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 52, 53, 54 y 56 como compuestos de prueba.

20 Se suspendió el compuesto de prueba en goma arábiga al 5%/agua destilada (p/v) y se administró por vía oral forzada a ratones ICR macho (Japan SLC, Inc., de 5 a 6 semanas de edad, 10 por grupo) a una dosis de 30 mg/kg. Después de 1 hora, se les administró por vía subcutánea 85 mg/kg de pentilenotetrazol disuelto en solución salina y se evaluó la aparición de convulsiones clónicas durante 30 minutos.

25 En esta prueba, se indujeron convulsiones clónicas en todos los ratones del grupo de administración de disolvente, pero la tasa de supresión contra convulsiones clónicas fue del 75% o más con los compuestos de ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 11, 13, 14, 22, 23 y 28, y la tasa de supresión fue del 50% o más con los compuestos de ejemplo 12, 26, 41, 42, 44 y 56.

Ejemplo de prueba 4

30 Prueba del cilindro giratorio

Esta prueba se realiza para evaluar el efecto del compuesto sobre la coordinación motora.

35 En esta prueba, se usaron los compuestos de ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 37, 38, 40, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 50, 52, 53, 54 y 56 como compuestos de prueba.

Se entrenaron ratones ICR macho (Japan SLC, Inc., 5-6 semanas, 8 por grupo) para que permanecieran en un cilindro giratorio de velocidad fija (15 rpm) de un aparato de cilindro giratorio (Muromachi Kikai Co., Ltd.) durante 2 minutos.

40 Se suspendió el compuesto de prueba en goma arábiga al 5%/agua destilada (p/v) y se administró mediante administración oral forzada a una dosis de 30 mg/kg. Después de 1 hora de administración oral, se colocaron de nuevo los ratones en el cilindro acelerado desde 4 rpm hasta 40 rpm durante 5 minutos y se registró la latencia de caída del cilindro durante 200 segundos. Se calculó la latencia de caída del grupo de administración de compuesto como un valor relativo en relación con el valor promedio de la latencia de caída en el grupo de administración de disolvente.

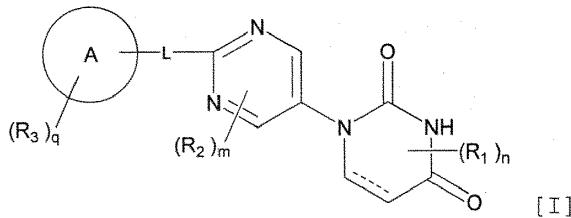
45 En esta prueba, la tasa de disfunción motora con los compuestos de ejemplo 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 37, 38, 40, 41, 42, 44, 47, 48, 50, 52, 53, 54 y 56 fue del 25% o menos.

Aplicabilidad industrial

50 Por tanto, debido a que el compuesto de la presente invención presenta acción anticonvulsiva en todos los casos en múltiples modelos animales usados para evaluar fármacos antiepilepticos, es útil como fármaco antiepileptico con un amplio espectro de tratamiento (compuesto para prevenir y/o tratar crisis en una enfermedad que implica crisis epiléptica o crisis convulsiva (incluyendo crisis resistente a múltiples fármacos, crisis refractaria, crisis sintomática aguda, convulsiones febriles y estado epiléptico)). Además, el compuesto de la presente invención es útil como compuesto de diagnóstico para una enfermedad que implica crisis epiléptica o crisis convulsiva (incluyendo crisis resistente a múltiples fármacos, crisis refractaria, crisis sintomática aguda, convulsiones febriles y estado epiléptico).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula [I]:



5

en la que

el anillo A es fenilo, naftilo o piridilo;

10

R_1 es alquilo C_{1-6} ;

R_2 es -O-alquilo C_{1-6} ;

15

R_3 es halógeno, alquinilo C_{2-6} , alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno, -O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con deuterio o halógeno, -S-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno, fenilo, pentafluorotio, -CN, -O-bencilo o -Si-mono-, di o trialquilo C_{1-6} en el que di o tri pueden ser alquilos iguales o diferentes;

20

L es un enlace, alquíleno C_{1-6} , -O- o -S-;

cada uno de m y n es 0 ó 1;

25

q es 0, 1 ó 2, y cuando q es 2, cada R_3 representa independientemente el mismo sustituyente o uno diferente; y



representa un enlace sencillo o doble,

o una sal del mismo.

30

2. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que

el anillo A es fenilo,

35

L es -O-, y

n es 0.

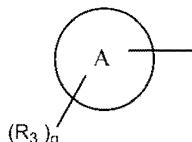
3. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1 ó 2, en el que m es 0.

40

4. Compuesto o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_3 es halógeno, alquinilo C_{2-6} , alquilo C_{1-6} o -S-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno.

5. Compuesto o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

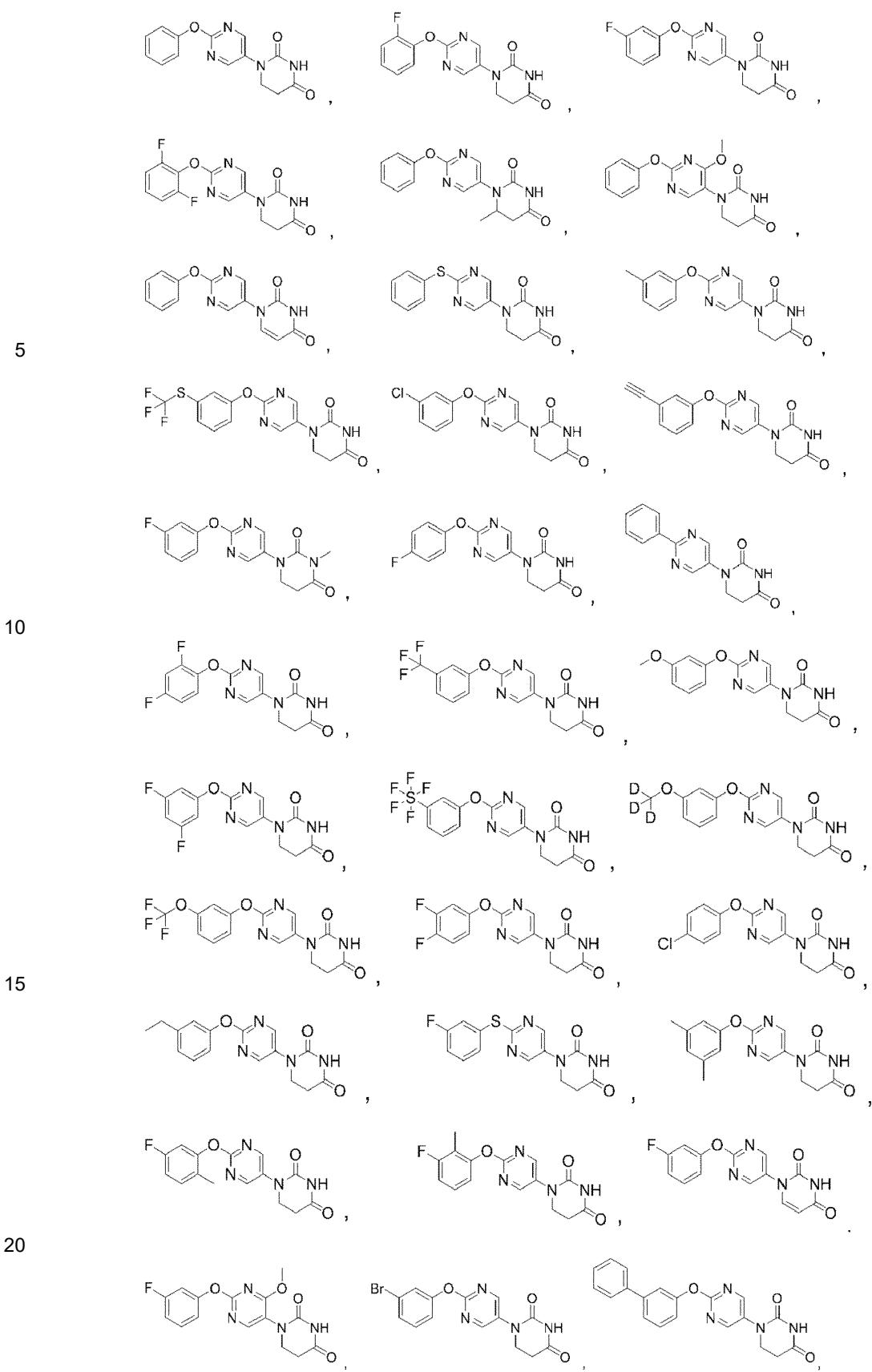
45

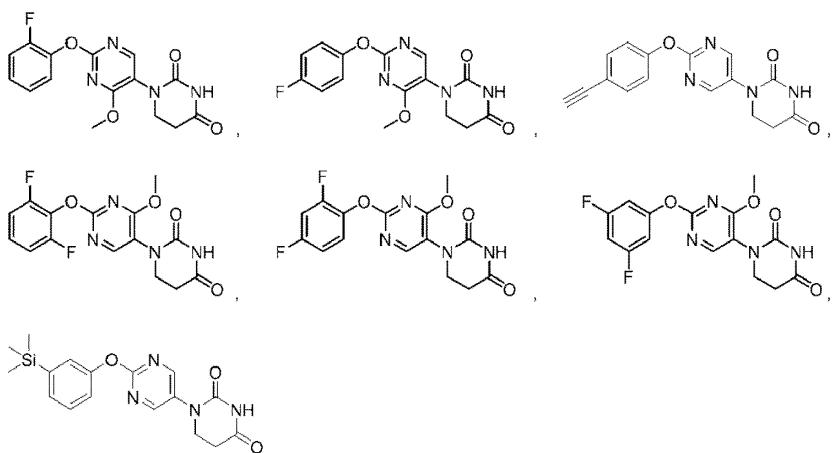


es fenilo, monohalofenilo, dihalofenilo, mono-alquinil C_{2-6} -fenilo o mono-alquil C_{1-6} -fenilo o fenilo sustituido con un halógeno y un grupo alquilo C_{1-6} .

50

6. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:





5

o una sal de los mismos.

- 10 7. Composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 como principio activo y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 8. Compuesto o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento, la prevención y/o el diagnóstico de crisis en una enfermedad que implica crisis epiléptica o crisis convulsiva (incluyendo crisis resistente a múltiples fármacos, crisis refractaria, crisis sintomática aguda, convulsiones febriles y estado epiléptico).