

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nueva

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

SOLICITUD DE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº 11-070889-00000-0000

Fecha: 11-06-08 14:16:45

Tra. PATENTE I/II

Act. 4 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 89

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

11-70889

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: **ESPIRO AZEPAN OXAZOLIDINONAS COMO BLOQUEADORES DEL CANAL DE POTASIO Kv1.3**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: **C07D 498/10, A61P 29/00, A61P 3/10, A61K 31/55**

71. SOLICITANTES: **ABBOTT HELTHCARE PRODUCTS B.V.**

DOMICILIO: **C.J. van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp - HOLANDA**

74. APODERADO: **Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.**

22. BOGOTA, D.C., _____

12-07-2011

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-070889- -00000-0000

ivo de radicación

Fecha: 2011-06-08 14:16:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: ABBOTT HEALTHCARE
PRODUCTS B.V.Dirección: C.J. van Houtenlaan 36
NL-1381 CP Weesp
HOLANDADomicilio: NL-1381 CP Weesp
HOLANDA

Lugar de Constitución: HOLANDA

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 7560770 Fax: 7550158

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39'779.654 TPA 70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/066836

Fecha 10/12/2009

Publicación Internacional No. WO 2010/066840 A1

Fecha 17/06/2010

⑥

Título (54)

ESPIRO AZEPAN OXAZOLIDINONAS COMO BLOQUEADORES DEL CANAL DE
POTASIO Kv1.3

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 498/10, A61P 29/00, A61P 3/10, A61K 31/55

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

12/12/2008

08171421,4

US

12/12/2008

61/121,913

⑨

Comprobantes de pago Nos.

11-0051672 y 11-0051675

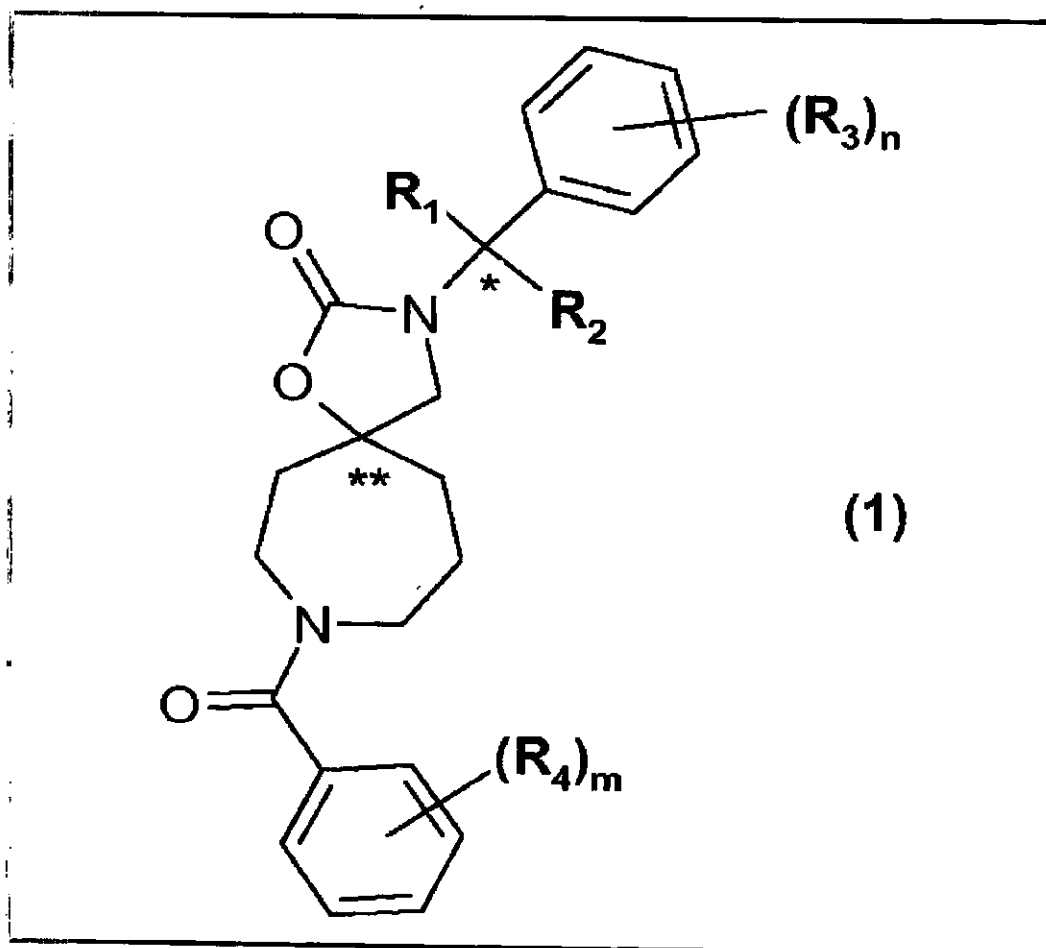
Fecha Mayo 30 de 2011

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación, Forma PCT/IB/306 (notificación de cambio de nombre)

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

CASTELLANOS & CO LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

**ANEXO # 1
INVENTORES**

1. **PIETER SMID** ✓
SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.
C.J. van Houtenlaan 36
NL-1381 CP Weesp
HOLANDA
2. **MICHAEL MLINARIC** ✓
SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.
C.J. van Houtenlaan 36
NL-1381 CP Weesp
HOLANDA
3. **JOSEPHUS H.M. LANGE**
SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.
C.J. van Houtenlaan 36
NL-1381 CP Weesp
HOLANDA
4. **KONRAD F. KOEHLER** ✓
SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.
C.J. van Houtenlaan 36
NL-1381 CP Weesp
HOLANDA
5. **SARA NUNEZ-GARCIA** ✓
SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.
C.J. van Houtenlaan 36
NL-1381 CP Weesp
HOLANDA
6. **ELMAR WEGENER**
SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.
C.J. van Houtenlaan 36
NL-1381 CP Weesp
HOLANDA

600004

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0051675

Bogotá D.C., Mayo 30 de 2011 - 14:11:17

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325116540	30/05/2011	3.147.800.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
5 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	135.000.00
			\$135.000.00

SON: **CIENTO TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-070889- -00000-0000

Fecha: 2011-06-08 14:16:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 30 de 2011 - 14:11:18

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

000005

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0051672

Bogotá D.C., Mayo 30 de 2011 - 14:11:17

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325116540	30/05/2011	3.147.800.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-070889-00000-0000

Fecha: 2011-06-08 14:16:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 30 de 2011 - 14:11:18

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
17 June 2010 (17.06.2010)(10) International Publication Number
WO 2010/066840 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 498/10 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/066836

(22) International Filing Date:

10 December 2009 (10.12.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

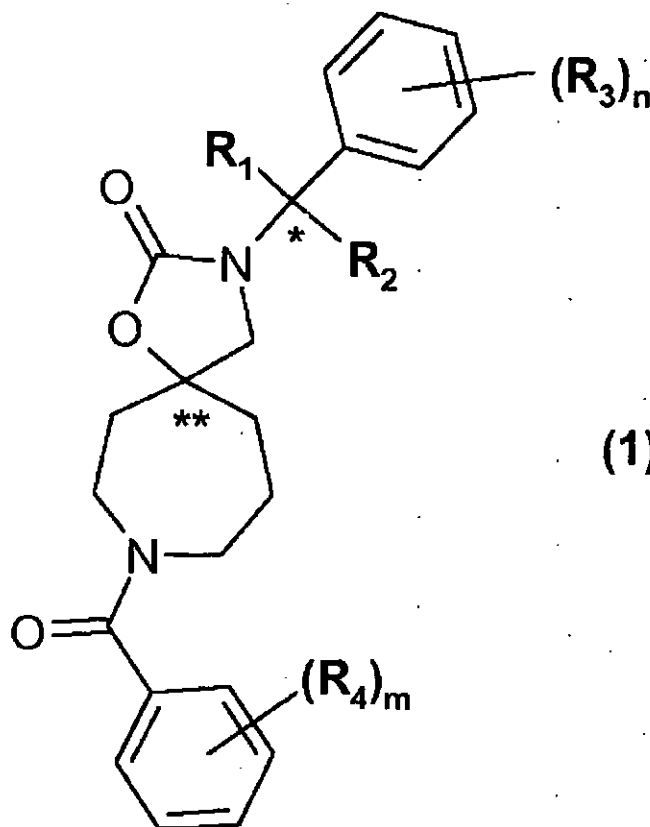
08171421.4 12 December 2008 (12.12.2008) EP
61/121,913 12 December 2008 (12.12.2008) US(71) Applicant (for all designated States except US):
SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V. [NL/NL]; C.J.
van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp (NL).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SMID, Pieter [NL/
NL]; c/o Solvay Pharmaceuticals B.V., C.J. van Houten-
laan 36, NL-1381 CP Weesp (NL). MLINARIC,
Michael [DE/DE]; c/o Solvay Pharmaceuticals B.V., C.J.
van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp (NL). LANGE,
Josephus H.M. [NL/NL]; c/o Solvay Pharmaceuticals
B.V., C.J. van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp (NL).
KOEHLER, Konrad F. [US/SE]; c/o Solvay Pharma-
ceuticals B.V., C.J. van Houtenlaan 36, NL-1381 CP
Weesp (NL). NUNEZ-GARCIA, Sara [ES/NL]; c/o
Solvay Pharmaceuticals B.V., C.J. van Houtenlaan 36,
NL-1381 CP Weesp (NL). WEGENER, Elmar
[DE/DE]; c/o Solvay Pharmaceuticals B.V., C.J. van
Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp (NL).(74) Agent: TULP, Martinus Th.M.; P.O. Box 140, NL-1380
AC Weesp (NL).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,

[Continued on next page]

(54) Title: SPIRO AZEPANE-OXAZOLIDINONES AS Kv1.3 POTASSIUM CHANNEL BLOCKERS



(57) Abstract: This invention concerns spiro azepane-oxazolidinones as voltage gated Kv1.3 potassium channel blockers, pharmaceutical compositions containing these compounds, methods for preparing the compounds, methods for preparing novel intermediates useful for their synthesis, and methods for preparing compositions. The invention also relates to the uses of such compounds and compositions, particularly their use in administering them to patients to achieve a therapeutic effect in the treatment of diabetes, psoriasis, obesity, transplant rejection and inflammatory neuropathies, including T-cell mediated autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. The compounds have formula (1); wherein the symbols have the meanings given in the specification.

WO 2010/066840 A1



CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,

— with international search report (Art. 21(3))

SPIRO AZEPANE-OXAZOLIDINONES AS Kv1.3 POTASSIUM CHANNEL BLOCKERS**TECHNICAL FIELD**

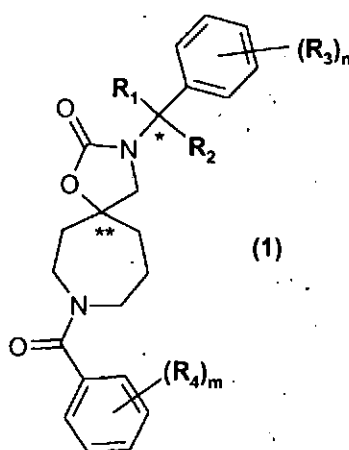
This invention relates to the fields of pharmaceutical and organic chemistry. Embodiments of the present invention relate to, and provide spiro azepane-oxazolidinones (1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undecan-2-ones) as voltage gated Kv1.3 potassium channel blockers, and intermediates, formulations and methods.

BACKGROUND

Blockers of voltage gated Kv1.3 potassium channels based on the benzamidomethylene-cyclohexyl scaffold were disclosed in WO 00/25786 (Merck & Co., 2000), by Schmalhofer *et al.* (Biochemistry, 41, 7781-7794, 2002), by Baell (Expert Opin. Ther. Patents, 15(9), 1209-1220, 2005) and Harvey (J. Med. Chem., 49(4), 1433-1441, 2006).

DISCLOSURE

It was found that substituted spiro azepane-oxazolidinones (1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undecan-2-ones) are novel voltage gated Kv1.3 potassium channel blockers. This invention relates to a compound of formula (1), or a tautomer, stereoisomer, or a pharmacologically acceptable salt of any of the foregoing,



wherein:

- R_1 and R_2 independently are hydrogen, deuterium, fluorine, CF_3 or alkyl(C_{1-3}), unsubstituted or substituted with one or more fluorine atoms,
- n is 0 (zero), 1 or 2,
- R_3 is chosen from halogen, alkyl(C_{1-3}), CF_3 , CN, NH_2 , $NHAc$, OH, OCH_3 , or OCF_3
- m is 0 (zero), 1, 2 or 3,
- R_4 is chosen from halogen, alkyl(C_{1-3}), CF_3 , CN, NH_2 , $NHAc$, OH, OCH_3 , or OCF_3 , or $(R_4)_m$ and the phenyl ring to which it is attached form a naphthyl group.

WO 2010/066840

PCT/EP2009/066836

The invention also relates, in some embodiments, to a compound of formula (1), or a tautomer, stereoisomer, or a pharmacologically acceptable salt of any of the foregoing, wherein R_1 and R_2 independently are hydrogen or methyl, n is 0 (zero) or 1, R_3 is halogen, m is 1 or 2, and R_4 is chosen from halogen, CF_3 , CN , OCH_3 , or OCF_3 , or $(R_4)_m$ and the phenyl ring to which it is attached form a naphthyl group.

Other embodiments provide one or more compounds of formula (1) or a tautomer, stereoisomer, or a pharmacologically acceptable salt of any of the foregoing, wherein R_1 and R_2 independently are hydrogen, deuterium, fluorine, CF_3 or alkyl(C_{1-3}), unsubstituted or substituted with one or more fluorine atoms; n is 0 (zero), 1 or 2; R_3 is chosen from halogen, alkyl(C_{1-3}), CF_3 , CN , NH_2 , $NHAc$, OH , OCH_3 , or OCF_3 ; m is 0 (zero), 1, 2 or 3; R_4 is chosen from halogen, alkyl(C_{1-3}), CF_3 , CN , NH_2 , $NHAc$, OH , OCH_3 , or OCF_3 , or $(R_4)_m$ and the phenyl ring to which it is attached form a naphthyl group.

The invention also relates, in some embodiments, to a compound of formula (1), or a tautomer, stereoisomer, or a pharmacologically acceptable salt of any of the foregoing, wherein R_1 and R_2 independently are hydrogen or methyl, n is 0 (zero) or 1, R_3 is halogen, m is 1 or 2, and R_4 is chosen from halogen, CF_3 , CN , OCH_3 , or OCF_3 , or $(R_4)_m$ and the phenyl ring to which it is attached form a naphthyl group.

Further embodiments provide compounds of formula (1) or a tautomer, stereoisomer, or a pharmacologically acceptable salt of any of the foregoing, selected from:

(5S)-8-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl]-3-[(1S)-1-phenylethyl]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]-undecan-2-one

(5R)-8-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl]-3-[(1S)-1-phenylethyl]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]-undecan-2-one

(5R)-8-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl]-3-[(1R)-1-phenylethyl]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]-undecan-2-one

(5S)-8-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl]-3-[(1R)-1-phenylethyl]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]-undecan-2-one

(5S)-8-[3-cyanobenzoyl]-3-[(1S)-1-phenylethyl]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undecan-2-one

(5R)-8-[3-cyanobenzoyl]-3-[(1S)-1-phenylethyl]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undecan-2-one

(5R)-8-[3-cyanobenzoyl]-3-[(1R)-1-phenylethyl]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undecan-2-one

(5S)-8-[3-cyanobenzoyl]-3-[(1R)-1-phenylethyl]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undecan-2-one

WO 2010/066840

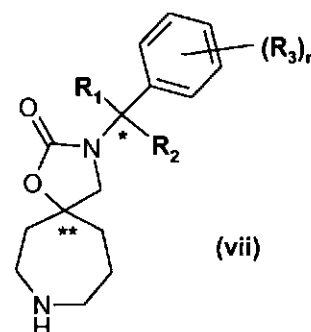
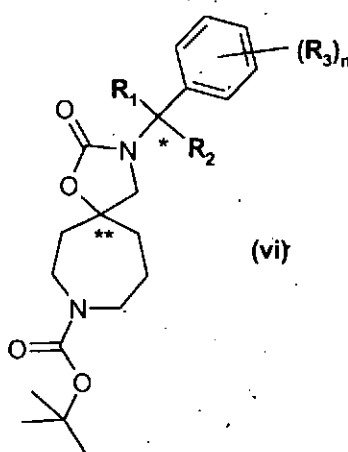
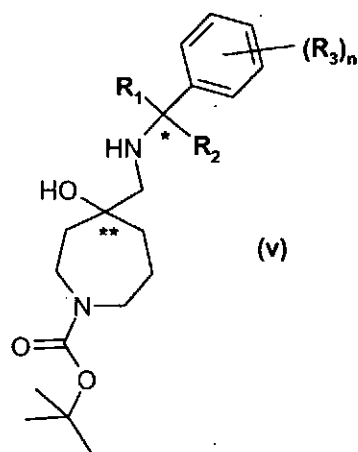
PCT/EP2009/066836

Other embodiments provide one or more compounds of formula (1) or a pharmacologically acceptable salt thereof, said compound being an optically active enantiomer or diastereoisomer.

- 5 The invention also relates, in some embodiments, to a compound of formula (1) or a pharmacologically acceptable salt thereof, wherein the carbon atom attached to the nitrogen atom of the oxazolinone ring is the (R) or (S) enantiomer.

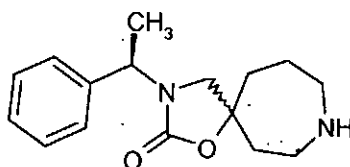
- 10 The invention also relates, in some embodiments, to a compound of formula (1) or a pharmacologically acceptable salt thereof, wherein the central quaternary spiro-carbon atom is the (R) or (S) enantiomer.

Other embodiments of the invention relate to compounds of formulae (v), (vi) or (vii)



wherein R_1 , R_2 , n and R_3 have the meanings as given above, such compounds being useful in the synthesis of compounds of formula (1).

- 20 Another embodiment provides the compound:

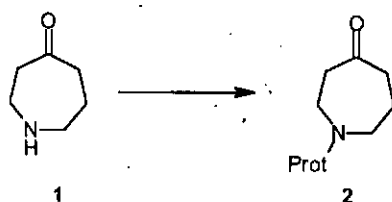


- 25 Another embodiment provides a process to prepare compounds of formula (1), comprising the steps of:

- (i) protecting the amino group of hexahydro(1H)-azepin-4-one **1** with a protecting group, yielding a ketone of formula **2**:

WO 2010/066840

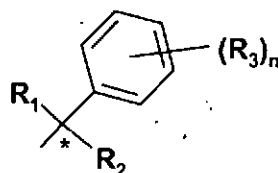
PCT/EP2009/066836



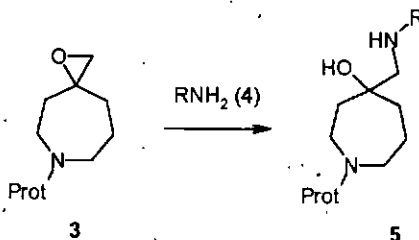
(ii) epoxidizing the ketone of formula 2 to a spiro-epoxide of formula 3:



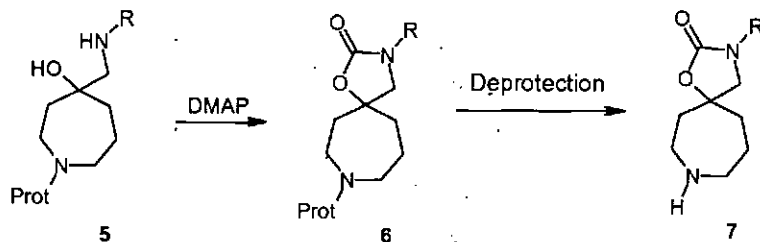
5 (iii) aminolysis of the spiro-epoxide of formula 3, with an amine 4 of formula RNH_2 , wherein R represents the moiety:



10 wherein R_1 and R_2 independently are hydrogen, deuterium, fluorine, CF_3 or alkyl(C_{1-3}), unsubstituted or substituted with on or more fluorine atoms; n is 0 (zero), 1 or 2; R_3 is chosen from halogen, alkyl(C_{1-3}), CF_3 , CN, NH_2 , NHAc , OH, OCH_3 , or OCF_3 ; m is 0 (zero), 1, 2 or 3, to yield an aminoalcohol of formula 5:



15 (iv) ringclosure of the aminoalcohol 5 in the presence of a carbonylating agent, catalyzed by DMAP, to the spiro-oxazolidinone derivative 6



(v) deprotecting the spiro-oxazolidinone of formula 6, yielding a compound of formula 7.

Specific embodiments provide the process given above wherein said protecting group is chosen from a benzyloxycarbonyl (Cbz) or a *tert*-butoxycarbonyl (*t*-Boc) group.

- 5 Other embodiments provide a medicament, comprising a compound of formula (1), or a pharmacologically acceptable salt thereof.

Further embodiments provide a compound of formula (1) for use in treating diabetes, psoriasis, obesity, transplant rejection and inflammatory neuropathies, including T-cell mediated auto-immune diseases such as rheumatoid arthritis and multiple sclerosis.

The invention also relates, in some embodiments, to a pharmaceutical composition comprising, at least one pharmaceutically acceptable carrier, or at least one pharmaceutically acceptable auxiliary substance, or a combination of two or more thereof; and a pharmacologically active amount of at least one compound of formula (1), or a pharmacologically acceptable salt thereof.

Further embodiments provide one the use of a compound of formula (1), to prepare a pharmaceutical composition for treating diabetes, psoriasis, obesity, transplant rejection, and inflammatory neuropathies, including T-cell mediated autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and multiple sclerosis.

Other embodiments of the invention include:

methods for treating diabetes, psoriasis, obesity, transplant rejection, and inflammatory neuropathies, including T-cell mediated autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and multiple sclerosis, the methods comprising administering to a patient in need of such treating a compound of formula (1).

methods of blocking Kv1.3 potassium channels comprising administering to a subject in need thereof, an pharmaceutically effective amount of a compound of formula (1);

The invention further relates to combination therapies comprising a compound of formula (1), or a pharmaceutical composition or formulation comprising a compound of formula (1), is administered concurrently or sequentially or as a combined preparation with another therapeutic agent or agents, for treating one or more of the conditions listed above. Such other therapeutic agent(s) may be administered prior to, simultaneously with, or following the administration of the compounds of the invention.

The invention also provides compounds, pharmaceutical compositions, kits and methods for treating diabetes, psoriasis, obesity, transplant rejection, and inflammatory neuropathies, including T-cell mediated autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and multiple

WO 2010/066840

PCT/EP2009/066836

sclerosis, the method comprising administering to a patient in need of such treating a compound of formula (1).

The compounds of the invention possess Kv1.3 potassium channel blocking activity. The inhibiting activities of the compounds of the invention can be readily demonstrated, for example, using one or more of the assays described herein or known in the art.

The invention also provides methods of preparing the compounds of the invention and the intermediates used in those methods.

Isolation and purification of the compounds and intermediates described herein can be affected, if desired, by any suitable separation or purification procedure such as, for example, filtration, extraction, crystallization, column chromatography, thin-layer chromatography, thick-layer chromatography, preparative low or high-pressure liquid chromatography, or a combination of these procedures. Specific illustrations of suitable separation and isolation procedures can be taken from the preparations and examples. However, other equivalent separation or isolation procedures could, of course, also be used.

The compounds of the present invention may contain one or more asymmetric centers and can thus occur as racemates and racemic mixtures, single enantiomers, diastereomeric mixtures and individual diastereomers. All compounds of the present invention do contain at least one chiral center at their quaternary spiro-carbon atom. A chiral with unknown absolute chirality is named '**conf 1**' or '**configuration 1**', and the other enantiomer '**conf 2**' or '**configuration 2**'. 'Conf(iguration) 1' and 'conf(iguration) 2' can correlate to the (R) or the (S) assignments respectively, on conversely to the (S) or (R).

Depending on the nature of the various substituents, the molecule can have additional asymmetric centers. Each such asymmetric center will independently produce two optical isomers. All of the possible optical isomers, enantiomers and diastereomers, in mixtures and as pure or partially purified compounds, belong to this invention. The present invention comprehends all such isomeric forms of these compounds. Formula (1) shows the structure of the class of compounds without preferred stereochemistry. The independent syntheses of these optical isomers, or their chromatographic separations, may be achieved as known in the art by appropriate modification of the methodology disclosed therein. Their absolute stereochemistry may be determined by the X-ray crystallography of crystalline products or crystalline intermediates, which are derivatized, if necessary, with a reagent containing an asymmetric center of known absolute configuration. Racemic mixtures of the compounds can be separated into the individual enantiomers by methods well-known in the art, such as the coupling of a racemic mixture of compounds to an enantiomerically pure compound to form a diastereomeric mixture, followed by separation of the individual diastereomers by standard methods, such as fractional crystallization or chromatography. The racemic mixture of the compounds can also be separated directly by chromatographic methods utilizing chiral stationary phases, which are

WO 2010/066840

PCT/EP2009/066836

well-known in the art. Alternatively, any enantiomer of a compound may be obtained by stereoselective synthesis using optically pure starting materials or reagents of known configuration by methods well-known in the art.

Cis and trans isomers of the compound of formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, also belong to the invention, and this also applies to tautomers of the compounds of formula (1).

Some of the crystalline forms for the compounds may exist as polymorphs, and as such are intended to be included in the invention. Compound of formula (1) isotopically-labeled to be detectable by PET or SPECT, also fall within the scope of the invention. The same applies to compounds of formula (1) labeled with [^{13}C]-, [^{14}C]-, [^3H]-, [^{18}F]-, [^{125}I]- or other isotopically enriched atoms, suitable for receptor binding or metabolism studies.

The compounds of the invention may also be used as reagents or standards in the biochemical study of neurological function, dysfunction and disease.

DEFINITIONS

General terms used in the description of compounds herein disclosed bear their usual meanings. The term **alkyl** as used herein denotes a univalent saturated, branched or straight, hydrocarbon chain. Unless otherwise stated, such chains can contain from 1 to 18 carbon atoms. Representative of such alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, tridecyl, tetradecyl, pentadecyl, hexadecyl, heptadecyl, octadecyl, etc. When qualified 'lower', the alkyl group will contain from 1 to 6 carbon atoms. The same carbon content applies to the parent term 'alkane', and to derivative terms such as 'alkoxy'. The carbon content of various hydrocarbon containing moieties is indicated by a prefix designating the minimum and maximum number of carbon atoms in the moiety, i.e., the prefix C_{x-y} defines the number of carbon atoms present from the integer "x" to the integer "y" inclusive. '**Alkyl(C₁₋₃)**' for example, includes methyl, ethyl, n-propyl or isopropyl, and '**alkyl(C₁₋₄)**' includes 'methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, 2-butyl, isobutyl or tert-butyl'.

'**Halo**' or '**Halogen**' refers to chloro, fluoro, bromo or iodo; '**hetero**' as in 'heteroalkyl, heteroaromatic', etc. includes containing one or more N, O or S atoms. '**heteroalkyl**' includes alkyl groups with heteroatoms in any position, thus including N-bound O-bound or S-bound alkyl groups.

The term "**substituted**" means that the specified group or moiety bears one or more substituents. Where any group may carry multiple substituents, and a variety of possible substituents can be provided, the substituents are independently selected, and need not to be the same. The term "**unsubstituted**" means that the specified group bears no substituents.

WO 2010/066840

PCT/EP2009/066836

With reference to substituents, the term "**independently**" means that when more than one of such substituents are possible, they may be the same or different from each other.

The terms "**oxy**", "**thio**" and "**carbo**" as used herein as part of another group respectively refer to an oxygen atom, a sulphur atom and a carbonyl (C=O) group, serving as linker between two groups, such as for instance hydroxyl, oxyalkyl, thioalkyl, carboxyalkyl, etc. The term "**amino**" as used herein alone, or as part of another group, refers to a nitrogen atom that may be either terminal, or a linker between two other groups, wherein the group may be a primary, secondary or tertiary (two hydrogen atoms bonded to the nitrogen atom, one hydrogen atom bonded to the nitrogen atom and no hydrogen atoms bonded to the nitrogen atom, respectively) amine. To provide a more concise description, the terms '**compound**' or '**compounds**' include tautomers, stereoisomers, or pharmacologically acceptable salts, also when not explicitly mentioned.

'**Form**' is a term encompassing all solids: polymorphs, solvates, amorphous forms. '**Crystal form**' refers to various solid forms of the same compound, for example polymorphs, solvates and amorphous forms. '**Cocrystals**' are multicomponent crystals with a unique lattice: new chemical species produced with neutral compounds. '**Amorphous forms**' are non-crystalline materials with no long range order, and generally do not give a distinctive powder X-ray diffraction pattern. Crystal forms in general have been described by Byrn (*Pharmaceutical Research*, 12(7), 945-954, 1995) and Martin ("Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Mack Publishing Company, 19th Edition, Easton, Pa, Vol 2., Chapter 83, 1447-1462, 1995). '**Polymorphs**' are crystal structures in which a compound can crystallize in different crystal packing arrangements, all of which have the same elemental composition. Polymorphism is a frequently occurring phenomenon, affected by several crystallization conditions such as temperature, level of supersaturation, the presence of impurities, polarity of solvent, rate of cooling. Different polymorphs usually have different X-ray diffraction patterns, solid state NMR spectra, infrared or Raman spectra, melting points, density, hardness, crystal shape, optical and electrical properties, stability, and solubility. Recrystallization solvent, rate of crystallization, storage temperature, and other factors may cause one crystal form to dominate.

To provide a more concise description, some of the quantitative expressions given herein are not qualified with the term "**about**". It is understood that whether the term "about" is used explicitly or not, every quantity given herein is meant to refer to the actual given value, and it is also meant to refer to the approximation to such given value that would reasonably be inferred based on the ordinary skill in the art, including approximations due to experimental or measurement conditions for such given value.

Throughout the description and the claims of this specification the word "**comprise**" and variations of the word, such as "comprising" and "comprises" is not intended to exclude other additives, components, integers or steps.

WO 2010/066840

PCT/EP2009/066836

While it may be possible for the compounds of formula (1) to be administered as the raw chemical, it is preferable to present them as a **'pharmaceutical composition'**. According to a further aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising at least one compound of formula (1), at least one pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of any of the foregoing, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers thereof, and with or without one or more other therapeutic ingredients. The carrier(s) must be 'acceptable' in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof. The term **"composition"** as used herein encompasses a product comprising specified ingredients in predetermined amounts or proportions, as well as any product that results, directly or indirectly, from combining specified ingredients in specified amounts. In relation to pharmaceutical compositions, this term encompasses a product comprising one or more active ingredients, and an optional carrier comprising inert ingredients, as well as any product that results, directly or indirectly, from combination, complexation or aggregation of any two or more of the ingredients, or from dissociation of one or more of the ingredients, or from other types of reactions or interactions of one or more of the ingredients. In general, pharmaceutical compositions are prepared by uniformly and intimately bringing the active ingredient into association with a liquid carrier or a finely divided solid carrier or both, and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation. The pharmaceutical composition includes enough of the active object compound to produce the desired effect upon the progress or condition of diseases. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made by admixing a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier. By **"pharmaceutically acceptable"** it is meant the carrier, diluent or excipient must be compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

Within the context of this application, the term **'combination preparation'** comprises both true combinations, meaning a compound of formula (1) and one or more other medicaments physically combined in one preparation such as a tablet or injection fluid, as well as **'kit-of-parts'**, comprising a compound of formula (1) and one or more other medicaments in separate dosage forms, together with instructions for use, with or without further means for facilitating compliance with the administration of the component compounds, e.g. label or drawings. With true combinations, the pharmacotherapy by definition is **simultaneous**. The contents of 'kit-of-parts', can be administered either simultaneously or at different time intervals. Therapy being either concomitant or **sequential** will be dependant on the characteristics of the other medicaments used, characteristics such as onset and duration of action, plasma levels, clearance, etc., as well as on the disease, its stage, and characteristics of the individual patient.

Dose. The potency of the compounds of the invention as inhibitors of voltage gated Kv1.3 channels was determined below. From the potency measured for a given compound of

formula (1), one can estimate a theoretical lowest effective dose. At a concentration of the compound equal to twice the measured inhibition constant, nearly 100% of the Kv1.3 channels will be blocked by the compound. By converting that concentration to mg of compound per kg of patient one obtains a theoretical lowest effective dose, assuming ideal bioavailability.

5 Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and other considerations may alter the dose actually administered to a higher or lower value. The typical daily dose of the active ingredients varies within a wide range and will depend on various factors such as the relevant indication, the route of administration, the age, weight and sex of the patient, and may be determined by a physician. In general, total daily dose administration to a patient in single or individual doses, may be in
10 amounts, for example, from 0.001 to 10 mg/kg body weight daily, and more usually from 0.01 to 1,000 mg per day, of total active ingredients. Such dosages will be administered to a patient in need of treatment from one to three times each day, or as often as needed for efficacy, and for periods of at least two months, more typically for at least six months, or chronically.

The term **"therapeutically effective amount"** as used herein refers to an amount of a
15 therapeutic agent to treat a condition treatable by administering a composition of the invention. That amount includes the amount sufficient to exhibit a detectable therapeutic or ameliorative response in a tissue system, animal or human. The effect may include, for example, treating the conditions listed herein. The precise pharmaceutically effective amount for a subject will depend upon the subject's size and health, the nature and extent of the condition being treated,
20 recommendations of the treating physician (researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician), and the therapeutics, or combination of therapeutics, selected for administration. Thus, it is not useful to specify an exact pharmaceutically effective amount in advance. A **"pharmaceutical salt"** refers to an acid:base complex containing an active pharmaceutical ingredient (API) along with additional non-toxic molecular species in the same crystal structure.

25 The term **"pharmaceutically acceptable salt"** refers to those salts that are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response, etc., and are commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Pharmaceutically acceptable salts are well-known in the art. They can be prepared *in situ* when finally isolating and purifying the compounds of the invention, or
30 separately by reacting them with pharmaceutically acceptable non-toxic bases or acids, including inorganic or organic bases and inorganic or organic acids (*Berge, S.M.: "Pharmaceutical salts", J. Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977)*). Common anions used in pharmaceutically acceptable salts include: chloride, bromide, sulfate, nitrate, phosphate, bicarbonate, mesylate, esylate, isothianate, tosylate, napsylate, besylate, acetate, propionate,
35 maleate, benzoate, salicylate, fumarate, citrate, lactate, maleate, tartrate, pamoate, succinate, glycolate, hexanoate, octanoate, decanoate, stearate, oleate, aspartate and glutamate. Common cations used as counterions in pharmaceutically acceptable salts include: sodium,

WO 2010/066840

PCT/EP2009/066836

potassium, calcium, magnesium, lithium, zinc, aluminum, arginine, lysine, histidine, triethylamine, ethanolamine, triethanolamine, ethylenediamine, meglumine, procaine and benzathine.

The 'free base' form may be regenerated by contacting the salt with a base or acid, and isolating the parent compound in the conventional manner. The parent form of the compound differs from the various salt forms in certain physical properties, such as solubility in polar solvents, but otherwise the salts are equivalent to the parent form of the compound for the purposes of the present invention.

The term "treatment" as used herein refers to any treatment of a human condition or disease, and includes: (1) inhibiting the disease or condition, i.e., arresting its development, (2) relieving the disease or condition, i.e., causing the condition to regress, or (3) stopping the symptoms of the disease. The term 'inhibit' includes its generally accepted meaning which includes restraining, alleviating, ameliorating, and slowing, stopping or reversing progression, severity, or a resultant symptom. As used herein, the term "medical therapy" intendeds to include diagnostic and therapeutic regimens carried out *in vivo* or *ex vivo* on humans.

EXAMPLE 1: ANALYTICAL METHODS

Nuclear magnetic resonance spectra (^1H NMR and ^{13}C NMR, APT) were determined in the indicated solvent using a Bruker ARX 400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz) at 300 K, unless indicated otherwise. ^{19}F NMR and ^{13}C NMR experiments were carried out on a Varian Inova 500 spectrometer operating at 11.74 T (499.9 MHz for ^1H ; 125.7 MHz for ^{13}C ; 50.7 Mhz, 470.4 MHz for ^{19}F) using a 5 mm SW probe. The spectra were determined in deuterated chloroform or dichloromethane obtained from Cambridge Isotope Laboratories Ltd. Chemical shifts (δ) are given in ppm downfield from tetramethylsilane (^1H , ^{13}C) or CCl_3F (^{19}F). Coupling constants J are given in Hz. Peakshapes in the NMR spectra are indicated with the symbols 'q' (quartet), 'dq' (double quartet), 't' (triplet), 'dt' (double triplet), 'd' (doublet), 'dd' (double doublet), 's' (singlet), 'bs' (broad singlet) and 'm' (multiplet). NH and OH signals were identified after mixing the sample with a drop of D_2O .

Flash chromatography refers to purification using the indicated eluent and silica gel (either Acros: 0.030-0.075 mm or Merck silica gel 60: 0.040-0.063 mm).

Column chromatography was performed using silica gel 60 (0.063-0.200 mm, Merck).

Melting points were recorded on a Büchi B-545 melting point apparatus.

Reactions were monitored by using thin-layer chromatography (TLC) on silica coated plastic sheets (Merck precoated silica gel 60 F254) with the indicated eluent. Spots were visualised by

WO 2010/066840

PCT/EP2009/066836

UV light (254 nm) or I₂.

Mass spectra and accurate masses were measured with a JEOL JMS-SX/SX 102 A Tandem Mass Spectrometer using Fast Atom Bombardement (FAB). A resolving power of 10,000 (10% valley definition) for high resolution FAB mass spectrometry was used.

Analytical HPLC was performed on a C18 column (Inertsil ODS-3, particle size 3 mm; 4.6mm 50mm) using the following elution gradient: linear gradient of 5 % to 95 % aqueous CH₃CN containing 0.04 % HCO₂H over 5 min, then 95 % aqueous CH₃CN containing 0.04 % HCO₂H for 2 min at 2.0 ml min⁻¹. Products were detected at λ = 254 nm.

Liquid Chromatography- Mass Spectrometry (LC-MS): "method W"

The LC-MS system consisted of a Waters 1525 μ pump, connected to a Waters 2777 auto sampler. The LC method was:

step	total time	flow (μ l/min)	A(%)	B(%)
0	0.2	1600	90	10
1	2.5	1600	0	100
2	2.8	1600	0	100
3	2.9	1600	90	10
4	3.10	1600	90	10
5	3.11	500	90	10

A= 100% water with 0.2% HCOOH; B= 100% acetonitrile with 0.2% HCOOH

The auto sampler had a 10 μ l injection loop, the injection volume was 10 μ l. The auto sampler was connected to a Waters Sunfire C18 30*4.6 mm column with 2.5 μ m particles. The column was thermostated at room temperature (about 23 °C). The column was connected to a Waters 2996 PDA. The wavelength was scanned from 240 to 320 nm. The resolution was 1.2 nm and the sampling rate was 20 Hz. After the PDA, the flow was split 1:1 and connected to a Waters 2424 ELSD, having the following parameters: gas pressure: 40 psi; data rate 20 points/sec; gain 500; time constant 0.2 sec; nebulizer mode cooling; drift tube 50 °C.

Samples were also measured with a Waters ZQ mass detector. The mass spectrometer had the following parameters: scanrange:117-900 a.m.u.; polarity: positive; data format: centroid; time per scan: 0.500 sec; interscan time: 0.05 sec; capillary 2.5 kV; cone 25 V; extractor 2 V; RF lens 0.5 V; source temp 125 °C; desolvation temp 400 C; cone gas 100 L/Hr; desolvation gas 800 L/Hr; LM 1 Resolution 15; HM 1 Resolution 15; ion energy 0.5; multiplier 500 V. The complete system was controlled by Masslynx 4.1.

WO 2010/066840

PCT/EP2009/066836

Liquid Chromatography- Mass Spectrometry (LC-MS): "method H"

Instrument: Alliance HT 2795, Waters
 Photodiode Array Detector 2996, Waters
 ZQ Single Quad, Waters /micromass
 PL-ELS 1000 Lightscattering-Detector, Polymer Labs

LC parameters:

Column XTerra MS C18, 2.5 µm, 50 x 4.6 mm, Waters
 Guard-Column XTerra MS C18, 3.5 µm, 10 x 2.1 mm, Waters
 Solvent A 0.01 M NH4Ac pH 5.0 + 5 % acetonitrile
 Solvent B acetonitrile

Gradientprofile:

100 % A 1 min isocratic
 100 % A —6min —> 100 % B (linear or non linear gradient, curve 4)
 100 % B 2 min isocratic
 100 % A <—1min— 100 % B (linear gradient)
 100 % A 1 min isocratic

Stop Time (min) 10
 Flow (ml/min) 1.0
 Injection Volume (µl) 3

PDA parameters:

Start Wavelength (nm) 205
 End Wavelength (nm) 350
 Resolution (nm) 1.2
 Sampling Rate (spectra/s) 1.000
 Acquisition Stop Time (min) 9.00

MS parameters:

Function 1Function 2

Polarity	ES+	ES-
Capillary (kV)	3.50	3.50
Cone (V)	25.0	25.0
Extractor (V)	5.00	5.00
RF Lens (V)	0.1	0.1
Source Temperature (°C)	130	130
Desolvation Temperature (°C)	250	250
Cone Gas Flow (L/Hr)	50	50
Desolvation Gas Flow (L/Hr)	400	400
LM Resolution	15.0	15.0
HM Resolution	15.0	15.0
Ion Energy	0.5	0.5
Multiplier (V)	375	450
Scan	150-1200	150-1200
Scan Duration (sec)	0.5	0.5
Interscan Delay (sec)	0.3	0.3

ELSD parameters:

Evaporator (°C) 80
 Nebuliser (°C) 80
 Gas Flow (SLM) 0.8
 Time Constant (sec) 3

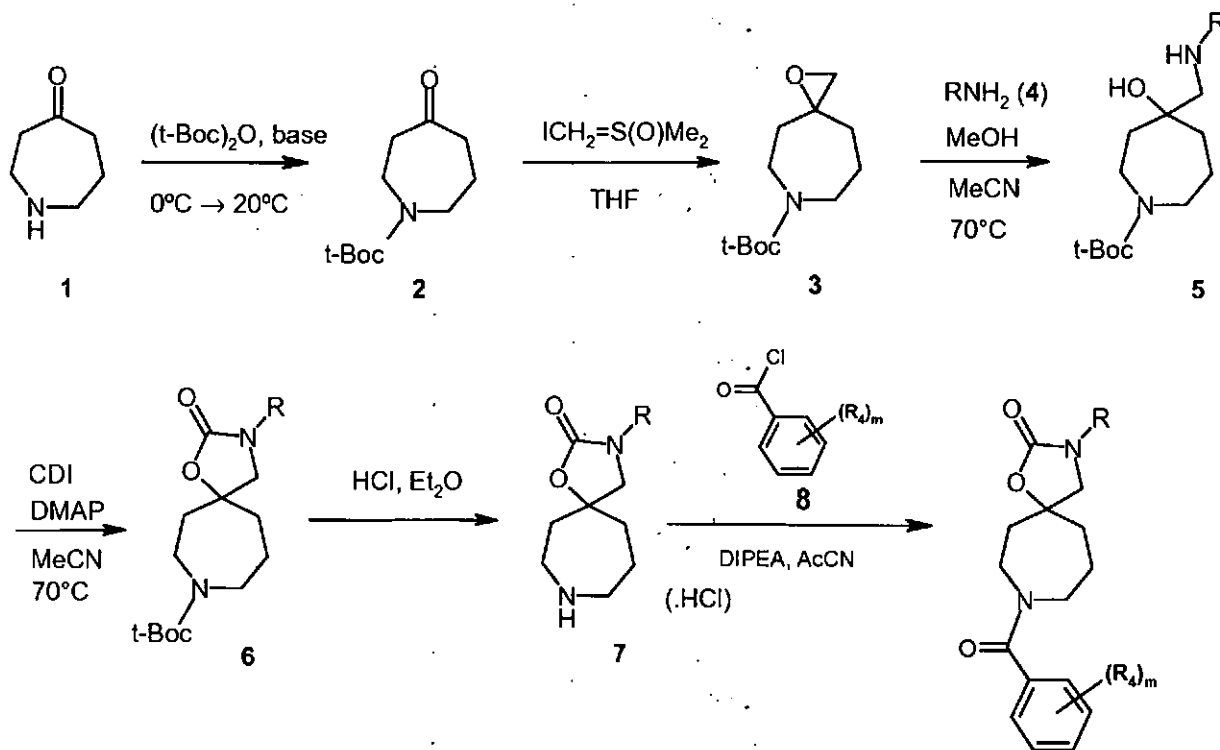
EXAMPLE 2: PHARMACOLOGICAL METHODS

***In vitro* inhibition of Kv1.3 potassium channels:** the assay was used to determine the permeability of potassium ion channels expressed in the cell membrane. In cell culture, rubidium (Rb) can be used as a substitute for potassium due to comparable physico-chemical properties. Adherent CHO cells over-expressing the voltage gated potassium channel Kv1.3 were loaded with Rb. Depolarization of the cells leads to opening of the potassium channels and to efflux of Rb through the potassium channels. Thus, the Rb concentration in the supernatant is proportional to the potassium ion channel permeability. To identify potassium channel blockers, cells were incubated with compounds before depolarization. A reduction of Rb in the supernatant indicated the presence of a potassium ion channel blocker. The Rb concentration in the supernatant was measured using an Atomic Absorption Spectrometer.

CHO cells expressing either Kv1.3, Kv1.5 or hERG ion channels were cultured at 37°C/5% CO₂. Prior to the experiment cells were seeded in 96 well plates (Corning, New York, USA) and cultured for 24h. Medium was discarded and replaced by 100µl Rb buffer (10mM HEPES pH 7.4, 5mM Glucose, 5mM RbCl, 140mM NaCl, 2mM CaCl₂, 1mM MgSO₄) per well. After 4h incubation the cells were washed three times with low potassium buffer (10mM HEPES pH 7.4, 5mM Glucose, 5mM KCl, 140mM NaCl, 2mM CaCl₂, 1mM MgSO₄). Compounds were dissolved in 75µl low potassium buffer and added to the cells. After 12 minutes cells were depolarized by adding 75µM high potassium buffer (10mM HEPES pH 7.4, 5mM Glucose, 145mM KCl, 2mM CaCl₂, 1mM MgSO₄), followed by additional 15 minutes of incubation. The supernatant was transferred in a 96 well plate and the Rb concentration was measured using a ZEE nit Atomic Absorption Spectrometer (Analytik Jena, Germany). By comparing control vs. depolarized w/o compound, the ion channel inhibition was determined. Measurements were done in triplicate.

Experimental data (% Kv1.3 inhibition at 10⁻⁵ M) are given in the table in 'Example 5' (below).

EXAMPLE 3: GENERAL ASPECTS OF SYNTHESES



compounds 9 - 40

Hexahydro-(1H)-azepin-4-one **1** can be synthesized from the commercially available piperidin-4-one as described (Roglans, A. et al., *Synth. Commun.* 22, 1249-1258, 1992; Ashwood, M.S. et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 641-644, 1995). The amino group in **1** can be protected with a protecting group, such as the *tert*-Butyloxycarbonyl (t-Boc) or benzyloxycarbonyl (Cbz) group to give a compound of formula **2**. Preferably, such a protection is carried out in the presence of a base, such as aqueous sodium hydroxide or triethylamine in an inert organic solvent such as dichloromethane or methanol. The carbonyl moiety in compound **2** can be epoxidized to afford the epoxide **3**, applying trimethyl sulfoxonium iodide in the presence of a base, such as sodium hydride. In this way, the pure epoxide **3** can be obtained in 4 steps from 4-piperidone without the need for any chromatographic purification steps.

The title compounds can be prepared by aminolysis of the spiro-epoxide **3** with amines of general formula **4**, followed by ring-closure of the formed aminoalcohols **5** using a carbonylating agent such as carbonyldiimidazole (CDI). The presence of a small quantity of DMAP (e.g. 5 mol %) is preferred in this particular reaction to catalyze the conversion to the spiro oxazolidinone derivatives of general formula **6**. This ring-closure reaction—wherein a [4,6]diazaspiro-undecane spirocycle is formed—in general proceeds more sluggishly in comparison with the analogous reaction for the formation of [4,5]diazaspirodecanes (Caroon, J.M. et al., *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 1320-1328). Preferably, traces of remaining starting material **4** are removed from the aminoalcohol **5** in order to increase the yields of the conversion of **5** to **6**. The resulting spiro oxazolidinones **6** can be deprotected by acidic hydrolysis of the *t*-butyloxy carbonyl group,

WO 2010/066840

PCT/EP2009/066836

affording compounds of general formula 7. A Compound of general formula 7 can be reacted with an acetylating agent such as an acid chloride derivative of general formula 8 to give a compound of formula 9. Such a reaction is preferably carried out in an inert organic solvent such as acetonitrile in the presence of a base such as DIPEA or triethylamine in order to scavenge the liberated hydrochloric acid.

The selection of the particular synthetic procedures depends on factors known to those skilled in the art such as the compatibility of functional groups with the reagents used, the possibility to use protecting groups, catalysts, activating and coupling reagents and the ultimate structural features present in the final compound being prepared.

Pharmaceutically acceptable salts may be obtained using procedures well-known in the art, for example by mixing a compound of the present invention with a suitable acid, for instance an inorganic acid or an organic acid.

EXAMPLE 4: SYNTHESSES OF INTERMEDIATES

***t*-Butyl hexahydro-4-oxo-(4H)-azepine-1-carboxylate (2):** hexahydro-(4H)-azepin-4-one monohydrochloride (30 g, 200 mmol) was suspended in methanol (200 mL) and cooled to 0°C. Sodium hydroxide (8.02g, 200 mmol) dissolved in water (20 ml) was added dropwise. Di-*tert*-butyl dicarbonate (Boc anhydride) (43.76g, 200 mmol) was added portionwise and the resulting solution was stirred for 16 hours. The methanol was evaporated and the residue was dissolved in diethyl ether (400 ml) and water (200 ml). The organic layer was washed with water, dried (MgSO₄), filtrated and concentrated *in vacuo*, yielding crude 2 as a brown oil. Subsequent flash chromatographic purification (ethyl acetate/petroleum ether) gave pure 2 (42 gram, 93%) as a pale yellow oil. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 9H, tBu); 1.70 – 1.82 (m, 2H), 2.54 – 2.66 (m, 4H), 3.55 – 3.65 (m, 4H).

***t*-Butyl 1-oxa-6-azaspiro[2.6]nonane-6-carboxylate (3):** to a stirred solution of trimethylsulfoxonium iodide (56.1g, 255 mmol) in anhydrous DMSO (150 ml) was added a mixture of NaH (18.5 gram 1.5 equiv., 60% in mineral oil) under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at 65 °C for 1 hour, whereafter compound 2 (32g, 150 mmol) was added as a solution in DMSO (10ml). The mixture was refluxed overnight under a nitrogen atmosphere. The solution was allowed to reach room temperature, water was added and the mixture was extracted with diethyl ether (3x200 ml). The combined organic layer was washed with H₂O, with brine and dried over Na₂SO₄. The Et₂O was evaporated to yield 82.1 gram (32g, 95%) compound 3. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.45 (s, 9H, BOC); 1.50 – 2.10 (m, 6H), 2.60 – 2.70 (m, 2H), 3.5 – 3.60 (m, 2H).

***t*-Butyl 4-hydroxy-4-[(*R*-1-phenylethylamino)methyl]-1-azepanecarboxylate (5a)** spiro-epoxide **3** (51.5 gram, 226 mmol) and (*R*)-(+)-1-phenylethyl amine (**4a**, 57.68ml, 453 mmol) were dissolved in 300 mL MeOH/MeCN, 1/1 v/v. The solution was stirred at 60°C for 48 hrs.

5 The reaction was monitored by TLC (CH₂Cl₂/EtOH 9/1; R_f **5a** 0.4). The reaction mixture was concentrated *in vacuo* on silica and purified by silica gel column chromatography (eluent: CH₂Cl₂/EtOH 95/5) to yield pure compound **5a** (72g, 90%) as an oil.

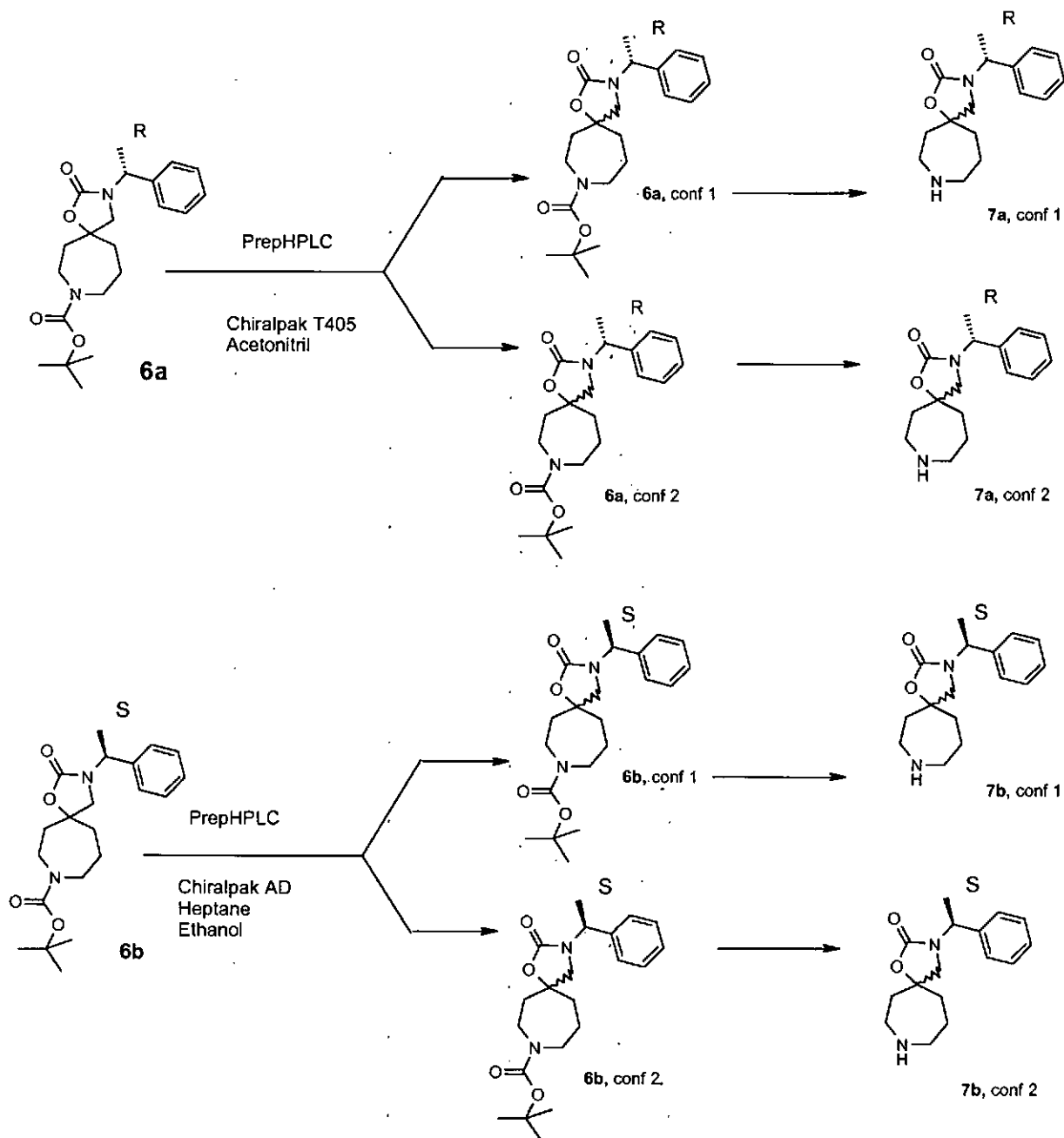
***t*-Butyl 3-[(*R*)-1-phenyl-ethyl]-2-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undecane-8-carboxylate (6a):** a solution of **5a** (72g, 206 mmol) in 1400 mL anhydrous MeCN was treated with 50.25 gram (1.5 equiv) of carbonyldiimidazole (CDI) and stirred for 40 hrs at 70°C under a nitrogen atmosphere. The solution was allowed to cool to ambient temperature and the reaction mixture was concentrated *in vacuo* on silica gel. The residue was purified by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/EtOH 98/2). This yielded 66.0 gram (85.9%) of compound **6a**.

3-[(*R*)-1-phenyl-ethyl]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undecan-2-one (7a): to a suspension of compound **6a** (21.1g, 56 mmol) in water (10 ml) was added a 4M solution of hydrochloric acid in dioxane (70 ml). The mixture was stirred at 40°C and subsequently for 16 hrs at room temperature. To the mixture was added dichloromethane (200 ml) and the solution was washed with NaHCO₃ solution (5%, 100 ml). The water layer was extracted with DCM/MeOH, 9/1 (6x100 ml) and the combined organic layers was washed with water. The organic layer was evaporated to dryness to give compound **7a**-HCl (12.2g, 76%) as a white solid, used in the next step without further purification. ¹H-NMR (300 MHz, (CDCl₃): δ (ppm) = 1.55 (d, 3H), 1.6- 2.3 (m, 6H), 2.9-3.25 (m, 6H), 5.25 (m, 1H, CH), 7.2-7.4 (m, 5H, H-arom).

3-[(*S*)-1-phenyl-ethyl]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undecan-2-one 7b: was prepared in a similar fashion as **7a** starting from spiro epoxide **3** and (*S*)-(-)-1-phenylethyl amine **4b**.

Preparation of the optically pure diastereoisomers of 7a and 7b

Compounds **6a** and **6b** are mixtures of two diastereoisomers that were separated by chiral column chromatography. The protocol ("Method A") for the R-mixture **6a** was different from the protocol ("Method B") used for the S-mixture **6b**.



Method A for mixture 6a.

A 33 g/L solution of compound **6a** in acetonitrile was separated into the diastereomers **6a**, (R,conf 1) and **6a** (R,conf 2), using a preparative HPLC system. The preparative HPLC column (250*110 mm) was packed with Chiralpak T504®, 20 µm as stationary phase, and was equilibrated at room temperature and eluted using acetonitrile as mobile phase (570 ml/min). The load for the PrepHPLC-column was 0.07 %m/m, and the run time approx. 10 min. Detection was performed using UV at a λ of 220 nm. The separation was checked by a chiral analytical system based on Chiralpak IC®, 5 µ (250*4.6 mm) and Methyl-*t*-butyl-ether/ethanol mixture (95/5 %V/V, 1ml/min) at room temperature. Detection: UV, λ 210 nm). The retention times from the analytical system were 9.7 and 11.8 min respectively.

WO 2010/066840
Method B for mixture 6b.

PCT/EP2009/066836

Using a preparative HPLC system, a 37 g/L solution of **6b** in heptane/ethanol mixture (70/30 %V/V) was separated in the diastereomers **6b** (S,conf1) and **6b** (S,conf2). The preparative HPLC column (250*76 mm) was packed with Chiralpak AD[®], 20 µm as a stationary phase and
5 was equilibrated and eluted at room temperature using the mobile phase heptane/ethanol (70/30 %V/V, 270 ml/min). The load for the PrepHPLC-column was 0.2 %m/m and the run time approx. 12 min. Detection was performed by using UV at a λ of 220 nm. The separation was checked by a chiral analytical system based on Chiralpak AD-H[®], 5 µ (250*4.6 mm) and the same mobile phase (detection UV, λ 210 nm) @ 1 ml/min and room temperature. The retention
10 times from the analytical system were 5.2 and 8.2 min respectively

Finally, deprotection of the intermediates **6a** (R,conf1) and (R,conf2) and **6b** (S,conf1) and (S,conf2) was established analogously as described above for the synthesis of the diastereoisomer mixtures **6a** and **6b** to give compounds **7a** (R,conf1) and (R,conf2) and **7b**
15 (S,conf1) and (S,conf2). In this stage, the absolute configuration of the 7,5 fused ring system was not elucidated. Therefore, the chirality was named either conf1 or conf2.

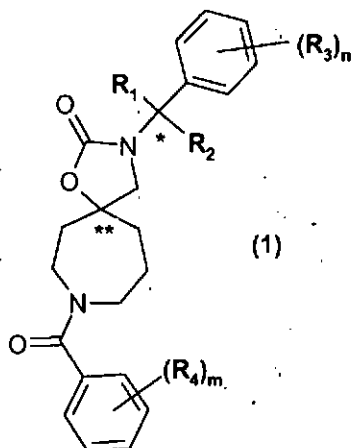
EXAMPLE 5: SYNTHESSES OF SPECIFIC COMPOUNDS

20 The specific compounds of which the synthesis is described below are intended to further illustrate the invention in more detail, not to restrict the scope of the invention in any way. Other embodiments of the invention will be apparent to those skilled in the art from consideration of the specification and practice of the invention disclosed herein. The specification and examples must be considered as exemplary only. Synthesis of one specific example is described in full
25 detail. All other preparations of the compounds **9** are performed in a similar fashion starting from the appropriate reagent **8** (acid chloride) and the corresponding intermediate **7**.

8-(3,5-trifluoromethyl-benzoyl)-3-[(R)-1-phenyl-ethyl]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undecan-2-one
31 (1R, conf 1). To a solution of compound **7a** (**1R, conf1**) (4.5g, 15.9 mmol) and triethylamine
30 (3.3 ml, 23.9 mmol) in ethyl acetate (80ml) was slowly added and 3,5-(bis trifluoromethyl) benzoyl chloride (3.44 ml, 19.01 mmol). The mixture was stirred for 16 hrs at room temperature after which time TLC analysis showed complete reaction to one product (TLC eluent: DCM/MeOH, 99/1, v/v). Water was added (50 ml) and the water layer was extracted with DCM (2x 100 ml). The combined organic layers was washed with water (100 ml), dried on MgSO₄ and
35 evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: DCM/MeOH, 99/1, v/v) to give compound **31** as an oil (7.7g, 91%). LC-MS: room temperature 2.2 minutes, [M+H]⁺ 515.1

Determination of the absolute chirality.

The absolute configuration of compounds 29-32 and 37-40 was determined by Vibrational Circular Dichroism. VCD is a type of vibrational spectroscopy that relies on the difference in a molecule's absorbance of left and right circularly polarized infrared radiation. The technique combines the structural specificity of IR spectroscopy with stereo chemical sensitivity. Enantiomers yield identical IR spectra but oppositely signed VCD spectra. The VCD spectrum of the compound was calculated using density functional theory, DFT. By comparing experimental and calculated spectra, the absolute configuration can be assigned (*Chemical and Engineering News*, July 18, 2005, 32 – 33)



C* : configuration (R or S) of carbon atom to which R₁ and R₂ are attached
C**: configuration of the quaternary spiro-carbon atom: $\pm$ = diastereoisomeric mixture;
1 = configuration 1; **2** = configuration 2, **R** = R and **S** = S.
 Physicochemical and pharmacological data were obtained using the the protocols given above.
R_t = LC-MS retention time; **MH⁺** = MH⁺ found, **M** = LC-MS method (H or W), % = percentage
 Kv1.3 inhibition at 10⁻⁵M

N	R ₁	R ₂	C*	n	R ₃	C**	m	R ₄	R _t	MH ⁺	M	%
9	H	H	-	0	-	1		α-naphthyl	5.75	415.35	H	37
10	H	H	-	0	-	2		α-naphthyl	5.75	415.35	H	89
11	H	H	-	1	4-Cl	±		α-naphthyl	5.94	449.11	H	84
12	H	H	-	1	4-Cl	1		α-naphthyl	5.94	449.11	H	80
13	H	H	-	1	4-Cl	2		α-naphthyl	5.94	449.11	H	54
14	CH ₃	CH ₃	-	0	-	±		α-naphthyl	5.91	443.30	H	41
15	CH ₃	H	S	0	-	±	2	3,5-diCF ₃	2.32	515.20	W	81
16	CH ₃	H	R	0	-	±	2	3,5-diCF ₃	2.20	515.10	W	77
17	CH ₃	H	S	0	-	±	1	3-Cl	5.62	413.14	H	75
18	CH ₃	H	S	0	-	±	1	3-CF ₃	2.06	447.27	W	75
19	CH ₃	H	S	0	-	±	1	4-CF ₃	5.83	447.09	H	100
20	CH ₃	H	S	0	-	±		α-naphthyl	5.73	429.20	H	82
21	CH ₃	H	S	0	-	±	1	3-OCF ₃	2.12	463.22	W	98
22	CH ₃	H	R	0	-	±	1	3-Cl	5.64	413.19	H	68
23	CH ₃	H	R	0	-	±	1	4-CF ₃	5.83	447.21	H	72
24	CH ₃	H	R	0	-	±		α-naphthyl	5.75	429.25	H	79
25	CH ₃	H	R	0	-	±	1	3-OCF ₃	2.13	463.22	W	78
26	CH ₃	H	S	1	4-Cl	±	2	3,5-diCF ₃	7.49	535.07	H	55

WO 2010/066840

PCT/EP2009/066836

27	CH ₃	H	R	1	4-Cl	1	2	3,5-diCF ₃	6.55	548.13	H	80
28	CH ₃	H	R	1	4-Cl	2	2	3,5-diCF ₃	6.60	549.10	H	79
29	CH ₃	H	S	0	-	S	2	3,5-diCF ₃	2.21	515.10	W	100
30	CH ₃	H	S	0	-	R	2	3,5-diCF ₃	2.26	515.10	W	75
31	CH ₃	H	R	0	-	R	2	3,5-diCF ₃	2.19	515.10	W	64
32	CH ₃	H	R	0	-	S	2	3,5-diCF ₃	2.23	515.10	W	99
33	CH ₃	CH ₃	-	1	4-Cl	±	2	3,5-diCF ₃	6.69	562.15	H	6
34	CH ₃	H	S	1	4-Cl	1	2	3,5-diCF ₃	6.55	549.18	H	87
35	CH ₃	H	S	1	4-Cl	2	2	3,5-diCF ₃	6.61	549.19	H	6
36	H	H	-	0	-	±	α-naphthyl		5.75	415.35	H	92
37	CH ₃	H	R	0	-	R	1	3-cyano	1.75-78	404.20	W	-
38	CH ₃	H	R	0	-	S	1	3-cyano	1.77	404.20	W	-
39	CH ₃	H	S	0	-	S	1	3-cyano	1.75	404.20	W	-
40	CH ₃	H	S	0	-	R	1	3-cyano	1.75	404.20	W	-

EXAMPLE 6: PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

- 5 For clinical use, compounds of formula (1) are formulated into pharmaceutical compositions, which are novel embodiments of the invention because they contain the compounds, more particularly specific compounds disclosed herein. Types of pharmaceutical compositions that may be used include: tablets, chewable tablets, capsules (including microcapsules), solutions, parenteral solutions, ointments (creams and gels), suppositories, suspensions, and other types
- 10 disclosed herein, or are apparent to a person skilled in the art from the specification and general knowledge in the art. The active ingredient for instance, may also be in the form of an inclusion complex in cyclodextrins, their ethers or their esters. The compositions are used for oral, intravenous, subcutaneous, tracheal, bronchial, intranasal, pulmonary, transdermal, buccal, rectal, parenteral or other ways to administer. The pharmaceutical formulation contains at least
- 15 one compound of formula (1) in admixture with at least one pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent and/or carrier. In embodiments of the present invention, the total amount of active ingredients can be in the range of from about 0.1% (w/w) to about 95% (w/w) of the formulation, such as from 0.5% to 50% (w/w) and preferably from 1% to 25% (w/w). In some embodiments, the amount of active ingredient can be greater than about 95% (w/w) or less than
- 20 about 0.1% (w/w).

The compounds of the invention can be brought into forms suitable for administration by means of usual processes using auxiliary substances such as liquid or solid, powdered ingredients, such as the pharmaceutically customary liquid or solid fillers and extenders, solvents, emulsifiers, lubricants, flavorings, colorings and/or buffer substances. Frequently used

25 auxiliary substances include magnesium carbonate, titanium dioxide, lactose, saccharose, sorbitol, mannitol and other sugars or sugar alcohols, talc, lactoprotein, gelatin, starch, amylopectin, cellulose and its derivatives, animal and vegetable oils such as fish liver oil, sunflower, groundnut or sesame oil, polyethylene glycol and solvents such as, for example, sterile water and mono- or polyhydric alcohols such as glycerol, as well as with disintegrating

WO 2010/066840

PCT/EP2009/066836

agents and lubricating agents such as magnesium stearate, calcium stearate, sodium stearyl fumarate and polyethylene glycol waxes. The mixture may then be processed into granules or pressed into tablets. A tablet can be prepared using the ingredients below:

<u>Ingredient</u>	<u>Quantity (mg/tablet)</u>
COMPOUND 10	10
Cellulose, microcrystalline	200
Silicon dioxide, fumed	10
Stearic acid	10
Total	230

The components are blended and compressed to form tablets each weighing 230 mg.

The active ingredients may be separately premixed with the other non-active ingredients, before being mixed to form a formulation. The active ingredients may also be mixed with each other, before being mixed with the non-active ingredients to form a formulation.

Soft gelatin capsules may be prepared with capsules containing a mixture of the active ingredients of the invention, vegetable oil, fat, or other suitable vehicle for soft gelatin capsules. Hard gelatin capsules may contain granules of the active ingredients. Hard gelatin capsules may also contain the active ingredients together with solid powdered ingredients such as lactose, saccharose, sorbitol, mannitol, potato starch, corn starch, amylopectin, cellulose derivatives or gelatin.

Dosage units for rectal administration may be prepared (i) in the form of suppositories that contain the active substance mixed with a neutral fat base; (ii) in the form of a gelatin rectal capsule that contains the active substance in a mixture with a vegetable oil, paraffin oil or other suitable vehicle for gelatin rectal capsules; (iii) in the form of a ready-made micro enema; or (iv) in the form of a dry micro enema formulation to be reconstituted in a suitable solvent just prior to administration.

Liquid preparations may be prepared in the form of syrups, elixirs, concentrated drops or suspensions, e.g. solutions or suspensions containing the active ingredients and the remainder consisting, for example, of sugar or sugar alcohols and a mixture of ethanol, water, glycerol, propylene glycol and polyethylene glycol. If desired, such liquid preparations may contain coloring agents, flavoring agents, preservatives, saccharine and carboxymethyl cellulose or other thickening agents. Liquid preparations may also be prepared in the form of a dry powder, reconstituted with a suitable solvent prior to use. Solutions for parenteral administration may be prepared as a solution of a formulation of the invention in a pharmaceutically acceptable solvent. These solutions may also contain stabilizing ingredients, preservatives and/or buffering ingredients. Solutions for parenteral administration may also be prepared as a dry preparation, reconstituted with a suitable solvent before use.

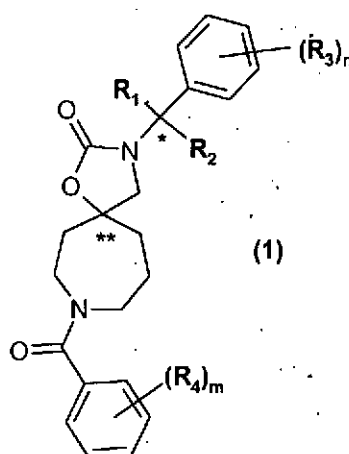
WO 2010/066840

PCT/EP2009/066836

Also provided according to the present invention are formulations and 'kits of parts' comprising one or more containers filled with one or more of the ingredients of a pharmaceutical composition of the invention, for use in medical therapy. Associated with such container(s) can be various written materials such as instructions for use, or a notice in the form prescribed by a governmental agency regulating the manufacture, use or sale of pharmaceuticals products, which notice reflects approval by the agency of manufacture, use, or sale for human or veterinary administration. The use of formulations of the present invention in the manufacture of medicaments for use in treating a condition in which blocking of voltage gated Kv1.3 potassium channel is required or desired, and methods of medical treatment, comprise the administration of a therapeutically effective total amount of at least one compound of formula (1) to a patient suffering from, or susceptible to, a condition in which blocking of voltage gated Kv1.3 potassium channel is required or desired.

CLAIMS:

1. A compound of formula (1), or a tautomer, stereoisomer, or a pharmacologically acceptable salt of any of the foregoing,



wherein:

- R_1 and R_2 independently are hydrogen, deuterium, fluorine, CF_3 or alkyl(C_{1-3}), unsubstituted or substituted with one or more fluorine atoms,
- n is 0 (zero), 1 or 2,
- R_3 is chosen from halogen, alkyl(C_{1-3}), CF_3 , CN, NH_2 , $NHAc$, OH, OCH_3 , or OCF_3 ,
- m is 0 (zero), 1, 2 or 3,
- R_4 is chosen from halogen, alkyl(C_{1-3}), CF_3 , CN, NH_2 , $NHAc$, OH, OCH_3 , or OCF_3 , or $(R_4)_m$ and the phenyl ring to which it is attached form a naphthyl group.

2. A compound according to claim 1, or a tautomer, stereoisomer, or a pharmacologically acceptable salt of any of the foregoing, wherein R_1 and R_2 independently are hydrogen or methyl, n is 0 (zero) or 1, R_3 is halogen, m is 1 or 2, and R_4 is chosen from halogen, CF_3 , CN, OCH_3 , or OCF_3 , or $(R_4)_m$ and the phenyl ring to which it is attached form a naphthyl group.

3. The compound according to claim 1 or a tautomer, stereoisomer, or a pharmacologically acceptable salt of any of the foregoing, selected from:

(5S)-8-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl]-3-[(1S)-1-phenylethyl]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]-undecan-2-one

(5R)-8-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl]-3-[(1S)-1-phenylethyl]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]-undecan-2-one

WO 2010/066840

PCT/EP2009/066836

(5R)-8-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl]-3-[(1R)-1-phenylethyl]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]-undecan-2-one

(5S)-8-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl]-3-[(1R)-1-phenylethyl]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]-undecan-2-one

(5S)-8-[3-cyanobenzoyl]-3-[(1S)-1-phenylethyl]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undecan-2-one

(5R)-8-[3-cyanobenzoyl]-3-[(1S)-1-phenylethyl]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undecan-2-one

(5R)-8-[3-cyanobenzoyl]-3-[(1R)-1-phenylethyl]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undecan-2-one

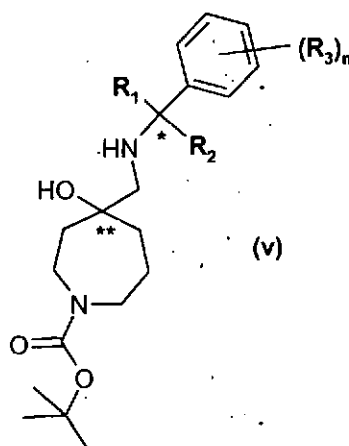
(5S)-8-[3-cyanobenzoyl]-3-[(1R)-1-phenylethyl]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undecan-2-one

4. A compound according to claim 1 or claim 2, or a pharmacologically acceptable salt thereof, said compound being an optically active enantiomer or diastereoisomer.

5. A compound according to claim 1 or claim 2, or a pharmacologically acceptable salt thereof, wherein the carbon atom attached to the nitrogen atom of the oxazolinone ring is the (R) or (S) enantiomer.

6. A compound according to claim 1 or claim 2, or a pharmacologically acceptable salt thereof, wherein the central quaternary spiro-carbon atom is the (R) or (S) enantiomer.

7. A compound of formula (v),

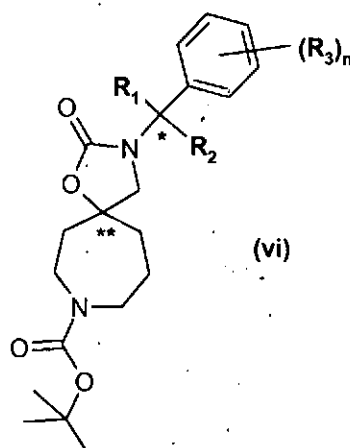


wherein R_1 , R_2 , n and R_3 have the meanings as given in claim 1, such compounds being useful in the synthesis of compounds of formula (1).

WO 2010/066840

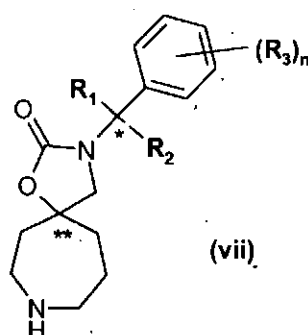
PCT/EP2009/066836

8. A compound of formula (vi),



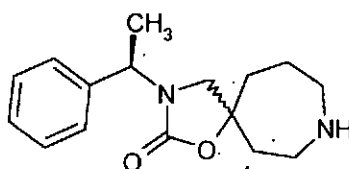
wherein R_1 , R_2 , n and R_3 have the meanings as given in claim 1, such compounds being useful in the synthesis of compounds of formula (1).

9. A compound of formula (vii),



wherein R_1 , R_2 , n and R_3 have the meanings as given in claim 1, such compounds being useful in the synthesis of compounds of formula (1).

10. The compound according to claim 9 which is:

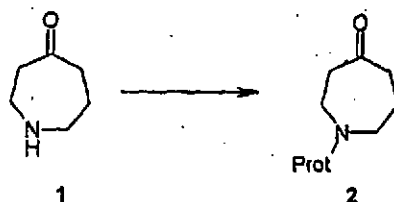


11. Process to prepare compounds according to claim 1, comprising the steps of:

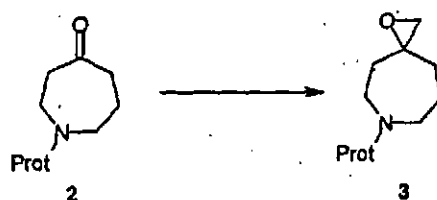
- (i) protecting the amino group of hexahydro(1H)-azepin-4-one **1** with a protecting group, yielding a ketone of formula **2**:

WO 2010/066840

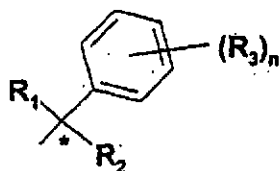
PCT/EP2009/066836



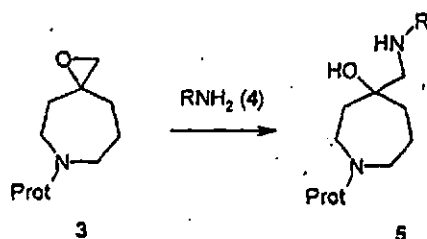
(ii) epoxidizing the ketone of formula 2 to a spiro-epoxide of formula 3:



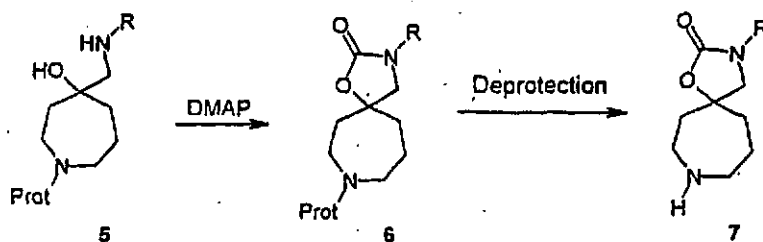
(iii) aminolysis of the spiro-epoxide of formula 3, with an amine 4 of formula RNH_2 , wherein R represents the moiety:



wherein R_1 and R_2 independently are hydrogen, deuterium, fluorine, CF_3 or alkyl(C_{1-3}), unsubstituted or substituted with one or more fluorine atoms; n is 0 (zero), 1 or 2; R_3 is chosen from halogen, alkyl(C_{1-3}), CF_3 , CN, NH_2 , $NHAc$, OH, OCH_3 , or OCF_3 ; m is 0 (zero), 1, 2 or 3, to yield an aminoalcohol of formula 5:



(iv) ringclosure of the aminoalcohol 5 in the presence of a carbonylating agent, catalyzed by DMAP, to the spiro-oxazolidinone derivative 6



(v) deprotecting the spiro-oxazolidinone of formula 6, yielding a compound of formula 7.

RECTIFIED SHEET (RULE 91)

12. The process according to claim 11, wherein said protecting group is chosen from a benzyloxycarbonyl (Cbz) or a *tert*-butoxycarbonyl (*t*-Boc) group.
- 5 13. A medicament, comprising a compound according to any one of the claims 1-6, or a pharmacologically acceptable salt thereof.
- 10 14. Use of a compound according to any one of the claims 1-11, to prepare a pharmaceutical composition for treating diabetes, psoriasis, obesity, transplant rejection, and inflammatory neuropathies, including T-cell mediated autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and multiple sclerosis.
- 15 15. A pharmaceutical composition comprising, at least one pharmaceutically acceptable carrier, or at least one pharmaceutically acceptable auxiliary substance, or a combination of two or more thereof; and a pharmacologically active amount of at least one compound of any one of the claims 1-11, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/066836

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D498/10 A61P29/00 A61P3/10 A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC.

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/25786 A (MERCK & CO INC [US]; BAO JIANMING [US]; KAYSER FRANK [US]; KOTLIAR AND) 11 May 2000 (2000-05-11)	
A	HARVEY ANDREW J ET AL: "A new class of blockers of the voltage-gated potassium channel Kv1.3 via modification of the 4- or 7-position of khellinone." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 23 FEB 2006, vol. 49, no. 4, 23 February 2006 (2006-02-23), pages 1433-1441, XP002523187 ISSN: 0022-2623	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 February 2010

Date of mailing of the international search report

04/03/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Skulj, Primoz

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/066836

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BAEL J B: "Potassium channel blockers as immunosuppressants" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 200509 GB, vol. 15, no. 9, September 2005 (2005-09), pages 1209-1220, XP002523188 ISSN: 1354-3776 -----	
A	SCHMALHOFER WILLIAM A ET AL: "Identification of a new class of inhibitors of the voltage-gated potassium channel, Kv1.3, with immunosuppressant properties." BIOCHEMISTRY 18 JUN 2002, vol. 41, no. 24, 18 June 2002 (2002-06-18), pages 7781-7794, XP002523189 ISSN: 0006-2960 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/066836

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0025786	A	11-05-2000	
		AT 290382 T	15-03-2005
		AU 764515 B2	21-08-2003
		AU 1133800 A	22-05-2000
		CA 2348735 A1	11-05-2000
		DE 69924135 D1	14-04-2005
		DE 69924135 T2	23-02-2006
		EP 1126849 A1	29-08-2001
		JP 2002528503 T	03-09-2002

ESPIRO AZEPAN OXAZOLIDINONAS COMO BLOQUEADORES DEL CANAL DE POTASIO Kv1.3

CAMPO TÉCNICO

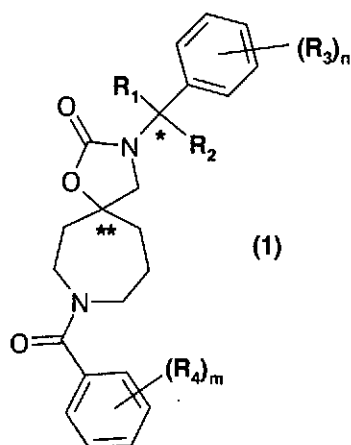
Esta invención se refiere a los campos de la química farmacéutica y orgánica. Las realizaciones de la presente invención se refieren a, y proporcionan, espiro azepan oxazolidinonas (1-oxa-3,8-diazaespiro-[4.6]undecan-2-onas) como bloqueadores del canal de potasio Kv1.3 voltaje dependiente, y a productos intermedios, formulaciones y métodos de preparación de las mismas.

ANTECEDENTES

Los bloqueadores de canales de potasio Kv1.3 voltaje dependientes en base a la estructura de benzamidometilen-ciclohexilo se revelaron en WO 00/25786 (*Merck & Co., 2000*), por Schmalhofer *et al.* (*Biochemistry*, 41, 7781-7794, 2002), por Baell (*Expert Opin. Ther. Patents*, 15(9), 1209-1220, 2005) y Harvey (*J. Med. Chem.*, 49(4), 1433-1441, 2006).

DESCRIPCIÓN

Se encontró que espiro azepan oxazolidinonas (1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-2-onas) substituidas son nuevos compuestos bloqueadores del canal de potasio Kv1.3 voltaje dependiente. Esta invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o a un tautómero, estereoisómero, o una sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los precedentes,



donde:

- R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno, deuterio, flúor, CF_3 o alquilo(C_{1-3}), no sustituido o sustituido con uno o más átomos de flúor,
- n es 0 (cero), 1 ó 2,
- R_3 se selecciona entre halógeno, alquilo(C_{1-3}), CF_3 , CN, NH_2 , NHAc, OH, OCH_3 , u OCF_3 ,
- m es 0 (cero), 1, 2 ó 3,
- R_4 se selecciona entre halógeno, alquilo(C_{1-3}), CF_3 , CN, NH_2 , NHAc, OH, OCH_3 , u OCF_3 , o

$(R_4)_m$ y el anillo fenilo al cual está unido forman un grupo naftilo.

En algunas realizaciones, la invención también se refiere a un compuesto de fórmula (1), o a un tautómero, estereoisómero o una sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los precedentes, donde R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o metilo, n es 0 (cero) o 1, R_3 es halógeno, m es 1 ó 2, y R_4 se selecciona entre halógeno, CF_3 , CN, OCH_3 , u OCF_3 , o $(R_4)_m$ y el anillo fenilo al cual está ligado forman un grupo naftilo.

Otras realizaciones proporcionan uno o más compuestos de fórmula (1) o un tautómero, estereoisómero, o una sal farmacológicamente aceptable de

cualquiera de los precedentes, donde R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno, deuterio, flúor, CF_3 o alquilo(C_{1-3}), no substituido o substituido con uno o más átomos de flúor; n es 0 (cero), 1 ó 2; R_3 se selecciona entre halógeno, alquilo(C_{1-3}), CF_3 , CN, NH_2 , $NHAc$, OH, OCH_3 , u OCF_3 ; m es 0 (cero), 1, 2 o 3; R_4 se selecciona entre halógeno, alquilo(C_{1-3}), CF_3 , CN, NH_2 , $NHAc$, OH, OCH_3 , u OCF_3 , o $(R_4)_m$ y el anillo fenilo al cual está ligado forman un grupo naftilo.

En algunas realizaciones, la invención también se refiere a un compuesto de fórmula (1), o a un tautómero, estereoisómero o una sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los precedentes, donde R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o metilo, n es 0 (cero) o 1, R_3 es halógeno, m es 1 ó 2, y R_4 se selecciona entre halógeno, CF_3 , CN, OCH_3 , u OCF_3 , o $(R_4)_m$ y el anillo fenilo al cual está ligado forman un grupo naftilo.

Otras realizaciones proporcionan compuestos de fórmula (1) o a un tautómero, estereoisómero o una sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los precedentes, seleccionados entre:

(5S)-8-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-3-[(1S)-1-feniletíl]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]-undecan-2-ona

(5R)-8-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-3-[(1S)-1-feniletíl]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]-undecan-2-ona

(5R)-8-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]-undecan-2-ona

(5S)-8-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-3-[(1R)-1-feniletíl]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]-undecan-2-ona

(5S)-8-[3-cianobenzoil]-3-[(1S)-1-feniletíl]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-2-ona

(5R)-8-[3-cianobenzoil]-3-[(1S)-1-feniletil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-2-ona

(5R)-8-[3-cianobenzoil]-3-[(1R)-1-feniletil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-2-ona

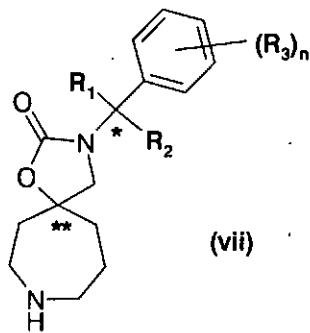
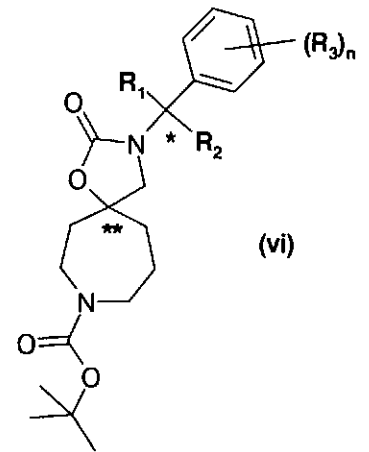
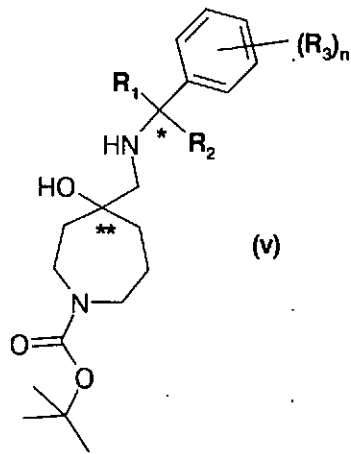
(5S)-8-[3-cianobenzoil]-3-[(1R)-1-feniletil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-2-ona

Otras realizaciones proporcionan uno o más compuestos de fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos, siendo dicho compuesto un enantiómero o diastereoisómero ópticamente activo.

En algunas realizaciones la invención se refiere también a un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde el átomo de carbono ligado al átomo de nitrógeno del anillo oxazolinona es el enantiómero (R) ó (S).

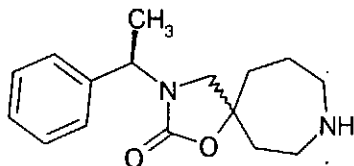
En algunas realizaciones la invención se refiere también a un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde el átomo espiro-carbono cuaternario central es el enantiómero (R) ó (S).

Otras realizaciones de la invención se refieren a compuestos de fórmula (v), (vi) o (vii)



donde R_1 , R_2 , n y R_3 tienen los significados arriba indicados, siendo tales compuestos útiles en la síntesis de compuestos de fórmula (1).

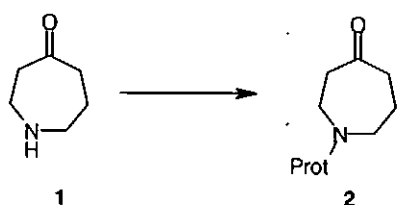
Otra realización proporciona el compuesto:



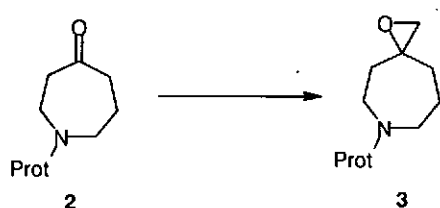
5

Otra realización proporciona un proceso para preparar compuestos de fórmula (1), proceso que comprende las etapas de:

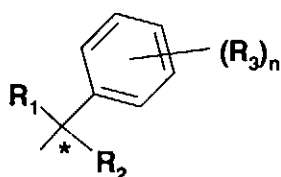
(i) proteger el grupo amino de hexahidro(1H)-azepin-4-ona 1 con un grupo protector, proporcionando una cetona de fórmula 2:



(ii) epoxidar la cetona de fórmula **2** a un espiro-epóxido de fórmula **3**:

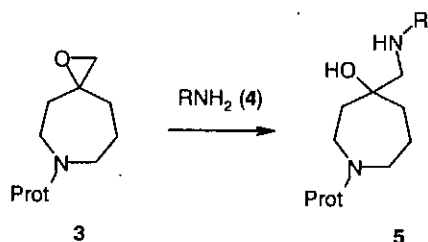


(iii) aminolisis del espiro-epóxido de fórmula **3**, con una amina **4** de fórmula RNH_2 , donde R representa la porción:

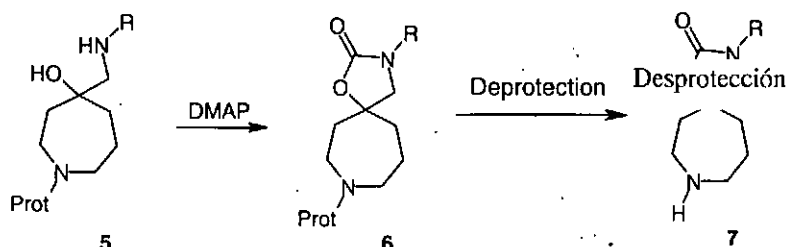


5

donde R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno, deuterio, flúor, CF_3 o alquilo(C_{1-3}), no sustituido o sustituidos con uno o más átomos de flúor; n es 0 (cero), 1 ó 2; R_3 se selecciona entre halógeno, alquilo(C_{1-3}), CF_3 , CN, NH_2 , NHAc , OH, OCH_3 , u OCF_3 ; m es 0 (cero), 1, 2 o 3, para proporcionar un aminoalcohol de fórmula **5**:



(iv) cierre del anillo del aminoalcohol **5** en presencia de un agente de carbonilación, catalizado por DMAP, para formar el derivado de espiro-oxazolidinona **6**



(v) desproteger la espiro-oxazolidinona de fórmula **6**, proporcionando un compuesto de fórmula **7**.

Realizaciones específicas proporcionan el proceso arriba dado, donde dicho grupo protector se selecciona entre un grupo benciloxicarbonilo (Cbz) o un grupo tert-butoxicarbonilo (t-Boc).

Otras realizaciones proporcionan un medicamento, que comprende un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Otras realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (1) para el uso en el tratamiento de diabetes, psoriasis, obesidad, rechazo al trasplante y neuropatías inflamatorias, incluyendo enfermedades autoinmunes en las cuales las células T actúan como mediador, tales como artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

En algunas realizaciones la invención también se refiere a una composición farmacéutica, que comprende al menos un soporte farmacéuticamente aceptable; o al menos una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable, o una combinación de dos o más de los mismos; y una cantidad farmacológicamente activa de al menos un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacológicamente

aceptable del mismo.

Otras realizaciones proporcionan el uso de un compuesto de fórmula (1), para preparar una composición farmacéutica para tratar diabetes, psoriasis, obesidad, rechazo al trasplante y neuropatías inflamatorias, incluyendo enfermedades autoinmunes en las cuales las células T actúan como mediador, tales como artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

Otras realizaciones de la invención incluyen:

métodos para tratar diabetes, psoriasis, obesidad, rechazo al trasplante y neuropatías inflamatorias, incluyendo enfermedades autoinmunes en las cuales células T actúan como mediador, tales como artritis reumatoide y esclerosis múltiple, métodos que comprenden administrar a un paciente que necesita tal tratamiento un compuesto de fórmula (1);

métodos para bloquear canales de potasio Kv1.3, métodos que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (1).

La invención se refiere además a terapias de combinación para tratar una o más de las condiciones enumeradas, terapias que comprenden administrar concurrentemente o secuencialmente, o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, un compuesto de fórmula (1), o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1). Tal(es) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) ser administrado(s) antes de, simultáneamente con o después de la administración de los compuestos de la invención.

La invención también proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas, equipos y métodos para tratar diabetes, psoriasis, obesidad,

rechazo al trasplante y neuropatías inflamatorias, incluyendo enfermedades autoinmunes en las cuales células T actúan como mediador tales como artritis reumatoide y esclerosis múltiple, métodos que comprenden administrar a un paciente que necesita tal tratamiento un compuesto de fórmula (1).

Los compuestos de la invención poseen actividad bloqueadora del canal de potasio Kv1.3. Las actividades inhibitoras de los compuestos de la invención pueden ser demostradas fácilmente, por ejemplo, usando uno o más de los ensayos descritos en ésta o conocidos por el arte.

La invención también proporciona métodos para preparar los compuestos de la invención y los compuestos intermedios usados en tales métodos.

La aislación y purificación de los compuestos y compuestos intermedios descritos en ésta puede comprender, si se desea, cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía de capa delgada, cromatografía de capa espesa, cromatografía preparativa líquida de baja o alta presión o una combinación de estos procedimientos. Ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislación adecuados pueden tomarse de las preparaciones y los ejemplos. Sin embargo, desde luego también pueden usarse otros procedimientos de separación o aislación equivalentes.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden estar presentes como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros simples, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Todos los compuestos de la presente invención contienen al menos un centro quiral en su átomo espiro-carbono cuaternario. Un enantiómero quiral con quiralidad absoluta desconocida se designa como "conf 1"

o "configuración 1", y el otro enantiómero se designa como "conf 2" o "configuración 2". La "conf(iguración) 1" y la "conf(iguración) 2", pueden estar correlacionadas con las asignaciones (R) o (S), respectivamente, o a la inversa con las asignaciones (S) o (R).

En dependencia de la naturaleza de los varios substituyentes, la molécula puede tener centros asimétricos adicionales. Cada centro asimétrico tal producirá independientemente dos isómeros ópticos. Todos los isómeros ópticos, enantiómeros y diastereómeros posibles, en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados, pertenecen a esta invención. La presente invención comprende todas las formas isoméricas tales de estos compuestos. La fórmula (1) muestra la estructura de la clase de compuestos sin estereoquímica preferida. La síntesis independiente de estos isómeros ópticos, o sus separaciones cromatográficas, pueden lograrse con métodos conocidos por el arte mediante modificaciones apropiadas de la metodología revelada en el arte. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o productos intermedios cristalinos, que son derivatizados, si necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Las mezclas racémicas de los compuestos pueden ser separadas en los enantiómeros individuales mediante métodos bien conocidos por el arte, tal como la copulación de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido por la separación de los diastereómeros individuales mediante métodos standard, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. La mezcla racémica de los compuestos también puede ser separada directamente mediante métodos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales, bien

conocidos por el arte. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto puede obtenerse mediante síntesis estereoselectiva, usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida, mediante métodos bien conocidos por el arte.

Los isómeros *cis* y *trans* del compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también pertenece a la invención, y esto también se aplica a los tautómeros de los compuestos de fórmula (1).

Algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos, y como tales se considera que pertenecen a la invención. Los compuestos de fórmula (1) marcados isotópicamente para ser detectables mediante PET o SPECT también se encuentran dentro del alcance de la invención. Lo mismo se aplica a compuestos de fórmula (1) marcados con [^{13}C]-, [^{14}C]-, [^3H]-, [^{18}F]-, [^{125}I]- u otros átomos enriquecidos isotópicamente, adecuados para ligar un receptor o para estudios de metabolismo.

Los compuestos de la invención también pueden usarse como reactivos o estándares en el estudio bioquímico de una función, disfunción y enfermedad neurológica.

DEFINICIONES

Los términos generales utilizados en la descripción de compuestos descriptos en ésta tienen sus significados usuales. El término **alquilo**, según lo usado en ésta, señala una cadena hidrocarbonada univalente, saturada, ramificada o recta. Siempre que no se indique de otro modo, tales cadenas pueden contener de 1 a 18 átomos de carbono. Representantes de tales grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo,

undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, etc. Cuando es calificado como "menor", el grupo alquilo contendrá desde 1 a 6 átomos de carbono. El mismo contenido de átomos de carbono se aplica al término madre "alcano" y a los términos derivados tal como "alcoxi". El contenido de átomos de carbono de varias porciones que contienen hidrocarburos se indica mediante un prefijo que designa el número mínimo y el número máximo de los átomos de carbono en la porción, es decir, el prefijo C_{x-y} define el número de átomos de carbono presentes desde el número entero "x" hasta el número entero "y" inclusive. "**Alquilo(C_{1-3})**", por ejemplo, incluye metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, y "**alquilo(C_{1-4})**" incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo o tert-butilo.

"**Halo**" o "**halógeno**" se refiere a cloro, fluoro, bromo o yodo; "**hetero**", tal como en "heteroalquilo", "heteroaromático", etc., incluye contener uno o más átomos de N, O ó S. "**Heteroalquilo**" incluye grupos alquilo con heteroátomos en cualquier posición, incluyendo por lo tanto grupos alquilo ligados a N, ligados a O o ligados a S.

El término "**substituido**" significa que el grupo o porción especificado lleva uno o más substituyentes. Cuando cualquier grupo puede llevar substituyentes múltiples, y se puede proporcionar una variedad de substituyentes posibles, los substituyentes se seleccionan independientemente y no deben ser necesariamente iguales. El término "**no substituido**" significa que el grupo especificado no lleva substituyentes. Con referencia a los substituyentes, el término "**independientemente**" significa que cuando más de uno de tales substituyentes es posible, pueden ser iguales o diferentes entre si.

Los términos "**oxi**", "**tio**" y "**carbo**", según lo usado en ésta como parte de

otro grupo, se refieren respectivamente a un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un grupo carbonilo ($C=O$) que sirven como enlace entre dos grupos, tales como por ejemplo hidroxilo, oxialquilo, tioalquilo, carboxialquilo, etc. El término **"amino"**, según lo usado en ésta sólo o como parte de otro grupo, se refiere a un átomo de nitrógeno que puede ser terminal o un enlace entre dos otros grupos, donde el grupo puede ser un grupo amino primario, secundario o terciario (dos átomos de hidrógeno ligados al átomo de nitrógeno, un átomo de hidrógeno ligado al átomo de nitrógeno y ningún átomo de hidrógeno ligado al átomo de nitrógeno, respectivamente). Para proporcionar una descripción más concisa, los términos **"compuesto"** o **"compuestos"** incluyen tautómeros, estereoisómeros o sales farmacológicamente aceptables, también si no son mencionados explícitamente.

"Forma" es un término que comprende todos los sólidos: formas polimorfas, solvatos, formas amorfas. **"Forma cristalina"** se refiere a varias formas sólidas del mismo compuesto, por ejemplo, formas polimorfas, solvatos y formas amorfas. Los **"cocristales"** son cristales multicomponentes con una red cristalina única: nuevas especies químicas producidas con compuestos neutros. Las **"formas amorfas"** son materiales no cristalinos que no tienen un ordenamiento de largo rango y que generalmente no tienen un espectro de difracción de rayos X en polvo característico. Las formas cristalinas han sido descritas en general por Byrn (*Pharmaceutical Research*, 12(7), 945-954, 1995) y Martin (*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Mack Publishing Company, 19^{ava} Edición, Easton, Pa, Vol 2., Capítulo 83, 1447-1462, 1995). **"Formas polimorfas"** son estructuras cristalinas en las cuales un compuesto puede cristalizar en diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino, que tienen todas la misma

composición elemental. El polimorfismo es un fenómeno que ocurre frecuentemente y está afectado por varias condiciones de cristalización tales como temperatura, nivel de sobresaturación, presencia de impurezas, polaridad del solvente, velocidad de enfriamiento. Formas polimorfas diferentes tienen usualmente espectros de difracción de rayos X, espectros NMR en estado sólido, espectros infrarrojos o de Raman, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad diferentes. El solvente de recristalización, la velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento y otros factores pueden causar que predomine una forma cristalina.

Para proveer una memoria descriptiva más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en ésta no están calificadas con el término "**aproximadamente**". Queda sobrentendido que el término "aproximadamente", sea usado explícitamente o no, significa que cualquier cantidad indicada en ésta se refiere al valor real dado y también a una aproximación de tal valor que podría ser inferida razonablemente por el entendido en el arte, incluyendo aproximaciones debidas a condiciones experimentales o de medición de tal valor dado.

En toda la descripción y las reivindicaciones de ésta memoria descriptiva, la palabra "**comprender**" y las variaciones de la misma, tales como "comprendiendo" y "comprende", no tienen la intención de excluir otros aditivos, componentes, números o etapas adicionales.

Si bien es posible administrar los compuestos de fórmula (1) en la forma del producto químico crudo, es preferible presentarlos en la forma de una "**composición farmacéutica**". De acuerdo con un aspecto adicional, la presente

invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (1), al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualquiera de los precedentes, conjuntamente con uno o más soportes farmacéuticamente aceptables de los mismos, y con o sin uno o más otros ingredientes terapéuticos. El soporte (los soportes) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y no nocivo(s) al receptor del (de los) mismo(s). El término "**composición**", según lo usado en ésta, comprende un producto que contiene ingredientes específicos en cantidades o proporciones predeterminadas, como así también cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de ingredientes específicos en cantidades específicas. En relación a composiciones farmacéuticas, este término comprende un producto que contiene uno o más ingredientes activos, y un soporte opcional que comprende ingredientes inertes, como así también cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación, formación de un complejo o agregado de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacción o interacción de uno o más de los ingredientes. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo en contacto uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con un excipiente líquido o un excipiente sólido finamente dividido o ambos, y luego, si fuera necesario, conformando el producto en la formulación deseada. La composición farmacéutica incluye una cantidad suficiente del compuesto activo objeto de esta invención para producir el efecto deseado sobre el progreso o la condición de enfermedades. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden cualquier composición preparada mediante la mezcla de un

El sistema LC-MS consistió de una bomba Waters 1525 μ , conectada a un automuestreador Waters 2777. El método LC comprendió:

	etapa	tiempo total	caudal (μ l/min)	A(%)	B(%)
	0	0.2	1600	90	10
	1	2.5	1600	0	100
5	2	2.8	1600	0	100
	3	2.9	1600	90	10
	4	3.10	1600	90	10
	5	3.11	500	90	10

A= 100% de agua con 0,2% de HCOOH; B= 100% de acetonitrilo con 0,2% de HCOOH

El automuestreador tenía un bucle de inyección de 10 μ l, el volumen de inyección fue 10 μ l. El automuestreador se conectó a una columna Waters Sunfire C18 30* x 4,6 mm con partículas de 2,5 μ m. La columna se mantuvo mediante termostato a temperatura ambiente (aproximadamente 23°C) La columna se conectó a un Waters 2996 PDA. La longitud de onda se exploró desde 240 a 320 nm. La resolución fue 1,2 nm y la frecuencia de muestreo fue 20 Hz. Después del PDA, el flujo se desdobló en la proporción 1:1 y se conectó a un ELSD Waters 2424, que tiene los parámetros siguientes: presión de gas: 40 psi; velocidad de datos: 20 puntos/seg; ganancia: 500; constante de tiempo: 0,2 seg; enfriamiento por nebulización: tubo de deslizamiento a 50°C.

Las muestras también se midieron con un detector de masa Waters ZQ. El

compuesto de la presente invención con un soporte farmacéuticamente aceptable.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que el soporte, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no debe ser dañino al destinatario del mismo.

Dentro del contexto de esta solicitud, el término **"preparación combinada"** comprende tanto combinaciones verdaderas, lo que significa un compuesto de fórmula (1) y uno o varios otros medicamentos combinados físicamente en una sola preparación, tales como una tableta o un fluido inyectable, como así también un **"equipo de partes"**, que comprende un compuesto de fórmula (1) y uno o más otros medicamentos en formas de dosificación separadas, conjuntamente con instrucciones de uso, con o sin medios adicionales para facilitar la aceptación de los compuestos componentes por el ente regulador, por ejemplo etiquetas o dibujos. Con combinaciones verdaderas, la farmacoterapia es **simultánea** por definición. Los contenidos de un "equipo de partes" pueden ser administrados simultáneamente o en intervalos de tiempo diferentes. Si la terapia es concomitante o secuencial dependerá de las características de los otros medicamentos usados, características tales como inicio y duración de la acción, niveles plasmáticos, eliminación, etc., como así también de la enfermedad, su etapa y las características del paciente individual.

Dosis. La potencia de los compuestos de la invención como inhibidores de canales Kv1.3 voltaje dependientes se determinó como se indica más abajo. A partir de la potencia medida para un compuesto dado de fórmula (1), puede estimarse una dosis efectiva mínima teórica. A una concentración del compuesto igual a dos veces la constante de inhibición medida, casi 100% de los canales Kv1.3 serán bloqueados por el compuesto. Convirtiendo esta concentración a mg

de compuesto por kg de paciente proporcionará una dosis efectiva mínima teórica, asumiendo una biodisponibilidad ideal. Consideraciones farmacocinéticas, farmacodinámicas y otras pueden modificar la dosis efectivamente administrada a un valor mayor o menor. La dosis diaria típica de los ingredientes activos varía dentro de una amplia gama y dependerá de factores varios tales como la indicación relevante, la ruta de administración, la edad, el peso y el sexo del paciente, y puede ser determinada por un médico. En general, la administración a un paciente de la dosis diaria total en dosis simples o individuales puede realizarse en cantidades de, por ejemplo, desde 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal por día, y más usualmente desde 0,01 a 1.000 mg por día, de ingredientes activos totales. Tales dosificaciones serán administradas a un paciente que necesita tal tratamiento desde una a tres veces por día, o tantas veces como sea necesario para la eficacia del tratamiento, y durante períodos de al menos dos meses, más típicamente de al menos seis meses o en forma crónica.

El término "**cantidad terapéuticamente efectiva**", según lo usado en ésta, se refiere a una cantidad de un agente terapéutico para tratar una condición tratable mediante la administración de una composición de la invención. Esta cantidad incluye la cantidad suficiente para exhibir una respuesta terapéutica o de mejora detectable en un sistema de tejido animal o humano. El efecto puede incluir, por ejemplo, tratar las condiciones enumeradas en ésta. La cantidad farmacéuticamente efectiva exacta para un sujeto dependerá del tamaño y salud del sujeto, la naturaleza y la gravedad de la condición a ser tratada, las recomendaciones del médico de cabecera (investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico), y los productos terapéuticos o la combinación de productos terapéuticos seleccionados para la administración. Por lo tanto, no es

útil especificar por adelantado una cantidad farmacéuticamente efectiva exacta. Una "**sal farmacéutica**" se refiere a un complejo ácido:base que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo (API) conjuntamente con otras especies moleculares no tóxicas en la misma estructura cristalina.

El término "**sal farmacéuticamente aceptable**" se refiere a aquellas sales que, dentro de los límites de una sana evaluación médica, son adecuadas para ser usadas en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, etc. indebidas, y que son conmensurables con una relación beneficio/riesgo razonable. Sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas por el arte. Pueden ser preparadas *in situ* durante la aislación y purificación final de los compuestos de la invención, o pueden ser preparadas por separado, haciendo reaccionar los compuestos de la invención con bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos (*Berge, S.M.: "Pharmaceutical salts", J. Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977)*). Aniones comunes usados en sales farmacéuticamente aceptables incluyen: cloruro, bromuro, sulfato, nitrato, fosfato, bicarbonato, mesilato, esilato, isotianato, tosilato, napsilato, besilato, acetato, propionato, maleato, benzoato, salicilato, fumarato, citrato, lactato, maleato, tartrato, pamoato, succinato, glicolato, hexanoato, octanoato, decanoato, estearato, oleato, aspartato y glutamato. Cationes comunes usados como contraiones en sales farmacéuticamente aceptables incluyen: sodio, potasio, calcio, magnesio, litio, zinc, aluminio, arginina, lisina, histidina, trietilamina, etanolamina, trietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaina y benztatina.

La forma de "**base libre**" puede regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto madre del modo convencional. La

forma madre del compuesto difiere de las varias formas salinas en ciertas propiedades físicas, tal como la solubilidad en solventes polares, pero de otro modo las sales son equivalentes a la forma madre del compuesto para los propósitos de la presente invención.

El término "**tratamiento**", según lo usado en ésta, se refiere a cualquier tratamiento de una condición o enfermedad de un humano, e incluye: (1) inhibir la enfermedad o condición, es decir, detener su desarrollo, (2) aliviar la enfermedad o condición, es decir, causar la regresión de la condición, o (3) detener los síntomas de la enfermedad. El término "**inhibir**" incluye su significado generalmente aceptado, que incluye restringir, aliviar, mejorar, lentificar, detener o invertir la progresión, la severidad o un síntoma resultante. Según lo usado en ésta, el término "**terapia médica**" intenta incluir regímenes diagnósticos y terapéuticos llevados a cabo *in vivo* o *ex vivo* con humanos.

EJEMPLO 1: MÉTODOS ANALÍTICOS

Los espectros de **resonancia magnética nuclear** (^1H NMR y ^{13}C NMR, APT) se determinaron en el solvente indicado utilizando un Bruker ARX 400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz) a 300 K, siempre que no se indique lo contrario. Los experimentos de ^{19}F NMR y ^{13}C NMR se llevaron a cabo con un espectrómetro Varian Inova 500 que opera a 11,74 T (499,9 MHz para ^1H ; 125,7 MHz para ^{13}C ; 50,7 Mhz, 470,4 MHz para ^{19}F) utilizando una sonda SW de 5 mm. Los espectros se determinaron en cloroformo o diclorometano deuterado obtenido de Cambridge Isotope Laboratories Ltd. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en ppm campo abajo de tetrametilsilano (^1H , ^{13}C) o CCl_3F (^{19}F). Las constantes de copulación J se dan en Hz. Las formas de los picos en los espectros de NMR se indican con los símbolos "q" (cuarteto), "dq" (cuarteto doble), "t" (triplete), "dt"

(tripleto doble), "d" (doblete), "dd" (doblete doble), "s" (singleto), "bs" (singleto amplio) y "m" (multiplete). Las señales de NH y OH se identificaron después de mezclar la muestra con una gota de D₂O.

Cromatografía ultrarrápida se refiere a purificación usando el eluyente indicado y gel de sílice (ya sea Acros: 0,030-0,075 mm o silicagel Merck 60: 0,040-0,063 mm).

La **cromatografía de columna** se realizó utilizando silicagel 60 (0,063-0,200 mm, Merck).

Los **puntos de fusión** se registraron con un aparato de puntos de fusión Büchi B-545.

Las reacciones se monitorearon usando **cromatografía de capa delgada** (TLC) sobre láminas plásticas recubiertas con sílice (gel de sílice precubierto 60 F254 de Merck) con el eluyente indicado. Las manchas se visualizaron mediante luz UV (254 nm) o I₂.

Los **espectros de masa** y las masas exactas se midieron con un espectrómetro de masa en Tandem JEOL JMS-SX/SX 102 A usando bombardeo atómico rápido (FAB). Para la espectrometría de masa de alta resolución con bombardeo atómico rápido (FAB) se utilizó un poder de resolución de 10.000 (definición de valle 10%).

La **HPLC analítica** se realizó con una columna C18 (Inertsil ODS-3, tamaño de partícula 3 mm; 4,6mm, 50mm) utilizando el gradiente de elución siguiente: un gradiente lineal de 5% a 95% de CH₃CN acuoso que contiene 0,04 % de HCO₂H durante 5 min, luego CH₃CN acuoso al 95% que contiene 0,04 % de HCO₂H durante 2 min a 2,0 ml min⁻¹. Los productos se detectaron a $\lambda = 254$ nm.

Cromatografía Líquida – Espectrometría de Masa (LC-MS): "método W"

espectrómetro de masa tenía los parámetros siguientes: Gama de barrido: 117-900 a.m.u.; polaridad: positiva; formato de datos: centroide; tiempo por barrido: 0,500 seg; tiempo entre barridos: 0,05 seg; capilaridad: 2,5 kV; cono: 25 V; extractor: 2 V; lentes RF: 0,5 V; temperatura fuente: 125°C; temperatura de desolvación: 400°C; cono de gas: 100 L/Hr; gas de desolvación: 800 L/Hr; resolución LM 1: 15; resolución HM 1: 15; energía iónica: 0,5; multiplicador: 500 V. El sistema completo se controló mediante Masslynx 4.1.

Cromatografía Líquida – Espectrometría de Masa (LC-MS): “método H”

Instrumento: Alliance HT 2795, Waters
 Detector de haz de diodos 2996, Waters
 Cuadrupolo simple ZQ, Waters/micromasa
 5 Detector de dispersión de luz PL-ELS 1000, Polymer Labs

Parámetros de la LC:

Columna XTerra MS C18, 2.5 µm, 50 x 4.6 mm, Waters
 Columna de protección XTerra MS C18, 3,5 µm, 10 x 2,1 mm, Waters
 10 Solvente A NH₄Ac 0,01 M, pH 5,0 + 5 % de acetonitrilo
 Solvente B acetonitrilo

Perfil del gradiente: 100% A 1 min isocrático
 100 % A ----- 6min -----> 100 % B (gradiente lineal o no
 15 lineal, curva 4)
 100% B 2 min isocrático
 100 % A ----- 1min -----> 100 % B (gradiente lineal)

100% A 1 minisocrático

	Tiempo de detención (min)	10
	Caudal (ml/min)	1.0
5	Volumen de inyección (μl)	3
	Parámetros de la PDA:	
	Longitud de onda de inicio (nm)	205
	Longitud de onda de terminación (nm)	350
	Resolución (nm)	1.2
10	Frecuencia de muestreo (espectros/segundo)	1.000
	Tiempo de detención de la adquisición de datos (min)	9.00

	Parámetros de la MS:	<u>Función 1</u>	<u>Función 2</u>
	Polaridad	ES+	ES-
15	Capilaridad (kV)	3.50	3.50
	Cono (V)	25.0	25.0
	Extractor (V)	5.00	5.00
	Lentes RF (V)	0.1	0.1
	Temperatura de la fuente (°C)	130	130
20	Temperatura de desolvación (°C)	250	250
	Caudal del gas de cono (L/Hr)	50	50
	Caudal del gas de desolvación (L/Hr)	400	400
	Resolución LM	15.0	15.0
	Resolución HM	15.0	15.0
25	Energía iónica	0.5	0.5

	Multiplicador (V)	375	450
	Barrido	150-1200	150-1200
	Duración del barrido (seg)	0.5	0.5
	Demora entre barridos (seg)	0.3	0.3
5	Parámetros de la ELSD:		
	Evaporador (°C)	80	
	Nebulizador (°C)	80	
	Flujo de gas (SLM)	0.8	
10	Constante de tiempo (seg)	3	

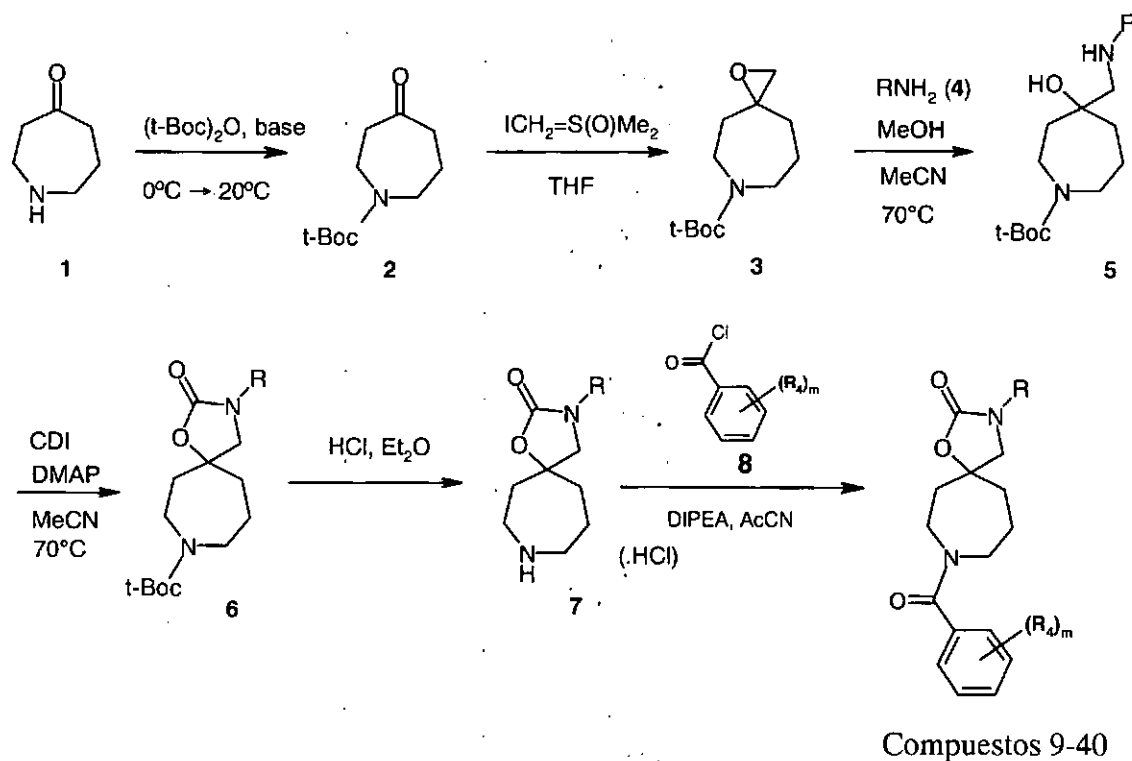
EJEMPLO 2: MÉTODOS FARMACOLÓGICOS

Inhibición in vitro de canales de potasio Kv1.3: El ensayo se usó para determinar la permeabilidad de canales iónicos de potasio expresados en la membrana celular. En un cultivo celular puede usarse rubidio (Rb) como sustituto de potasio debido a las propiedades físico-químicas comparables. Células CHO adherentes que sobreexpresan el canal de potasio Kv1.3 voltaje dependiente se cargaron con Rb. La despolarización de las células condujo a la apertura de los canales de potasio y al eflujo de Rb a través de los canales de potasio. Por lo tanto, la concentración de Rb en el sobrenadante es proporcional a la permeabilidad del canal iónico de potasio. Para identificar bloqueadores del canal de potasio, se incubaron células con compuestos antes de la despolarización. Una reducción de Rb en el sobrenadante indicó la presencia de un bloqueador del canal iónico de potasio. La concentración de Rb en el sobrenadante se midió usando un espectrómetro de absorción atómica.

Células CHO que expresan canales iónicos Kv1.3, Kv1.5 o hERG se cultivaron a 37°C / 5% de CO₂ Previo al experimento, las células se sembraron en placas de 96 cavidades (Corning, New York, USA) y se cultivaron durante 24h. El medio se descartó y se reemplazó por 100 µl de buffer Rb (HEPES 10 mM, pH 7,4, glucosa 5 mM, RbCl 5 mM, NaCl 140 mM, CaCl₂ 2 mM, MgSO₄ 1 mM) por cavidad. Después de 4h de incubación, las células se lavaron tres veces con buffer de bajo contenido de potasio (HEPES 10 mM, pH 7,4, glucosa 5mM, KCl 5 mM, NaCl 140 mM, CaCl₂ 2 mM, MgSO₄ 1 mM). Los compuestos se disolvieron en 75 µl de buffer de bajo contenido de potasio y se agregaron a las células. Después de 12 minutos, las células se despolarizaron mediante el agregado de 75 µM de buffer de alto contenido de potasio (HEPES 10 mM, pH 7,4, glucosa 5 mM, KCl 145 mM, CaCl₂ 2 mM, MgSO₄ 1 mM), seguido por 15 minutos adicionales de incubación. El sobrenadante se transfirió a una placa de 96 cavidades y se midió la concentración de Rb usando un espectrómetro de absorción atómica ZEE nit (Analytik Jena, Alemania) Se determinó la inhibición del canal iónico mediante la comparación del control versus la despolarización sin compuesto. Las mediciones se efectuaron por triplicado.

Los datos experimentales (% de inhibición de Kv1.3 a 10⁻⁵ M) se dan en la Tabla del Ejemplo 5 (más abajo).

EJEMPLO 3: ASPECTOS GENERALES DE SÍNTESIS



La hexahidro-(1H)-azepin-4-ona **1** puede ser sintetizada a partir de la piperidin-4-ona comercialmente disponible según lo descrito (Roglans, A. et al., *Synth. Commun.* 22, 1249-1258, 1992; Ashwood, M.S. et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 641-644, 1995). El grupo amino en **1** puede ser protegido con un grupo protector, tal como el grupo tert-butiloxycarbonilo (t-Boc) o benciloxycarbonilo (Cbz) para obtener un compuesto de fórmula **2**. Tal protección es llevada a cabo preferentemente en presencia de una base, tales como hidróxido de sodio acuoso o trietilamina en un solvente orgánico inerte tales como diclorometano o metanol. El grupo funcional carbonilo en el compuesto **2** puede ser epoxidizado para proporcionar el epóxido **3**, aplicando yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de una base tal como hidruro de sodio. De este modo puede obtenerse el epóxido **3** puro en 4 etapas a partir de 4-piperidona sin necesidad de cualquier etapa de purificación cromatográfica.

Los compuestos del título pueden prepararse mediante aminolisis del espiro-epóxido **3** con aminas de fórmula general **4**, seguido por el cierre de anillo de los aminoalcoholes **5** formados, usando un agente de carbonilación tal como carbonildiimidazol (CDI). En esta reacción particular se prefiere la presencia de una pequeña cantidad de DMAP (por ejemplo 5 mol %) para catalizar la conversión a los derivados de espiro-oxazolidona de fórmula **6**. Esta reacción de cierre de anillo – en la cual se forma un espiro ciclo de [4.6]dizaespiro-undecano – procede en general más lentamente en comparación con la reacción análoga para la formación de [4.5]dizaespirodecanos (Caroon, J.M. et al., *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1320-1328). Preferentemente se separan trazas de material de partida **4** remanente del aminoalcohol **5** con el fin de aumentar los rendimientos de la conversión de **5** a **6**. Las espiro oxazolidinonas **6** resultantes pueden ser desprotegidas mediante hidrólisis ácida del grupo t-butiloxicarbonilo, proporcionando compuestos de fórmula general **7**. Un compuesto de fórmula general **7** puede hacerse reaccionar con un agente de carbonilación tal como un derivado de cloruro de ácido de fórmula general **8** para proporcionar un compuesto de fórmula **9**. Tal reacción se lleva a cabo preferentemente en un solvente orgánico inerte tal como acetonitrilo en presencia de una base tal como DIPEA o trietilamina para remover el ácido clorhídrico liberado.

La selección de los procedimientos sintéticos particulares depende de factores conocidos por los entendidos en el arte, tales como la compatibilidad de grupos funcionales con los reactivos usados, la posibilidad de utilizar grupos protectores, catalizadores, reactivos de activación y copulación y las características estructurales últimas presentes en el compuesto final que se prepara.

Sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse mediante procedimientos bien conocidos en el arte, por ejemplo mezclando un compuesto de la presente invención con un ácido adecuado, por ejemplo, un ácido inorgánico o un ácido orgánico.

EJEMPLO 3: SINTESIS DE PRODUCTOS INTERMEDIOS

hexahidro-4-oxo-(4H)-azepin-1-carboxilato de t-butilo (2):

Monoclorhidrato de hexahidro-(4H)-azepin-4-ona (30g, 200 mmol) se suspendió en metanol (200 mL) y se enfrió a 0°C. Se agregó de a gotas hidróxido de sodio (8,02 g, 200 mmol) disuelto en agua (20 mL). Se agregó de a porciones dicarbonato de di-tert-butilo (Boc anhidrido) (43,76g, 200 mmol) y la solución resultante se agitó durante 16 horas. El metanol se evaporó, y el residuo se disolvió en éter dietílico (400 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo*, obteniendo el producto crudo **2** en la forma de un aceite marrón. La purificación subsecuente mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo / éter de petróleo) dio el compuesto **2** puro (42 gramos, 93%) en la forma de un aceite amarillo pálido. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 9H, tBu); 1.70 – 1.82 (m, 2H), 2.54 – 2.66 (m, 4H), 3.55 – 3.65 (m, 4H).

1-oxa-6-azaspiro[2.6]nonan-6-carboxilato de t-butilo (3): A una solución agitada de yoduro de trimetilsulfoxonio (56,1g, 255 mmol) en DMSO anhidro (150 mL) se agregó una mezcla de NaH (18,5 gramos, 1,5 equiv, 60% en aceite mineral) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 65°C durante 1 hora, después de lo cual se agregó el compuesto **2** (32g, 150 mmol) en la forma de una solución en DMSO (10 mL). La mezcla se hirvió a reflujo durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Se permitió a la solución alcanzar temperatura

ambiente, se agregó agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3x200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O, con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El Et₂O se evaporó para proporcionar 82,1 gramos (32g, 95%) del compuesto **3**. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.45 (s, 9H, BOC); 1.50 – 2.10 (m, 6H), 2.60 – 2.70 (m, 2H), 3.5 – 3.60 (m, 2H).

4-hidroxi-4-[(R-1-feniletilamino)metil]-1-azepanecarboxilato de t-butilo

(5a): El espiro epóxido **3** (51,5 gramos, 226 mmol) y (R)-(+)-1-feniletilamina (**4a**, 57,68ml, 453 mmol) se disolvieron en 300 mL de MeOH/MeCN, 1/1 v/v. La solución se agitó a 60°C durante 48 hrs. La mezcla de reacción se monitoreó mediante TLC (CH₂Cl₂/EtOH 9/1; Rf **5a** 0,4). La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* sobre sílice y se purificó mediante cromatografía con columna de sílicagel (eluyente: CH₂Cl₂/EtOH 95/5) para proporcionar el compuesto **5a** puro (72g, 90%) en la forma de un aceite.

3-[(R)-1-fenil-etil]-2-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undecan-8-carboxilato de t-

butilo (6a): Una solución de **5a** (72g, 206 mmol) en 1400 mL de MeCN anhidro se trató con 50,25 gramos (1,5 equiv) de carbonildiimidazol (CDI) y se agitó durante 40 hrs a 70°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* sobre sílicagel. El residuo se purificó mediante cromatografía con sílicagel (CH₂Cl₂/EtOH 98/2). Esto proporcionó 66,0 gramos (85,9%) del compuesto **6a**

3-[(R)-1-fenil-etil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-2-ona (7a): A una

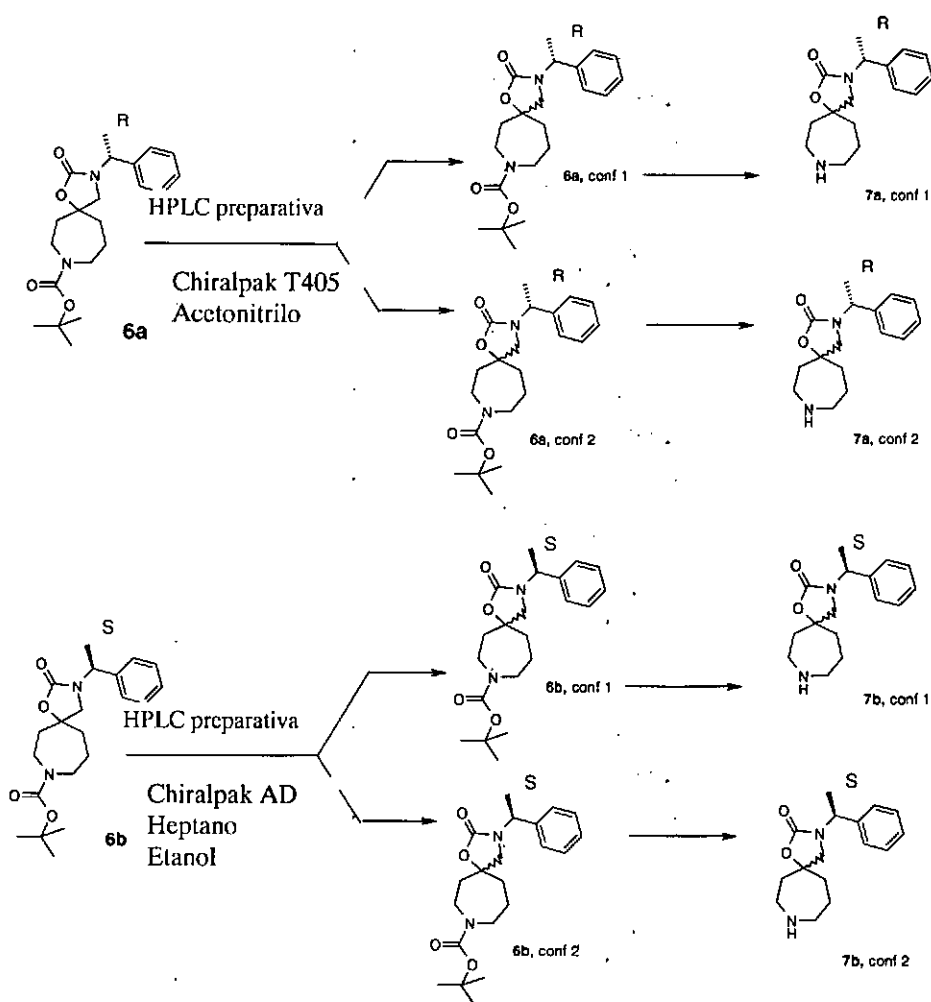
suspensión de compuesto **6a** (21,1g, 56 mmol) en agua (10 mL) se agregó una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (70 mL). La mezcla se agitó a 40°C y subsecuentemente durante 16 hrs a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó diclorometano (200 mL), y la solución se lavó con solución de NaHCO₃ (5%, 100

ml). La capa acuosa se extrajo con DCM/MeOH, 9/1 (6x100 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua. La capa orgánica se evaporó a sequedad para dar el compuesto **7a**-HCl (12,2g, 76%) en la forma de un sólido blanco, usado en la próxima etapa sin purificación adicional. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.55 (d, 3H), 1.6- 2.3 (m, 6H), 2.9-3.25 (m, 6H), 5.25 (m, 1H, CH), 7.2-7.4 (m, 5H, H-arom).

3-[(S)-1-fenil-etil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-2-ona (7b): Se preparó de un modo similar como **7a** a partir del espiro epóxido **3** y (S)-(-)-1-feniletilamina **4b**.

Preparación de los diastereoisómeros ópticamente puros de 7a y 7b

Los compuestos **6a** y **6b** son mezclas de dos diastereoisómeros que se separaron mediante cromatografía con columna quiral. El protocolo ("Método A") para la mezcla R de **6a** fue diferente del protocolo ("Método B") usado para la mezcla S de **6b**.



Método A para la mezcla de 6a

Una solución de 33 g/L del compuesto **6a** en acetonitrilo se separó en los diastereómeros **6a** (R, conf 1) y **6a** (R, conf 2), usando un sistema de HPLC preparativa. La columna de la HPLC preparativa (250*110 mm) se empaquetó con Chiralpak T504[®], 20 μ m como fase estacionaria, se equilibró a temperatura ambiente y se eluyó usando acetonitrilo como fase móvil (570 mL/min). La carga para la columna de la HPLC preparativa fue 0,07 % m/m y el tiempo de corrida fue de aprox. 10 min. La detección se realizó usando UV a una longitud de onda de 220 nm. La separación se controló mediante un sistema analítico quiral en base a Chiralpak IC[®], 5 μ (250*4,6 mm) y una mezcla de éter metil-t-butílico / etanol

(95/5 %V/V; 1mL/min) a temperatura ambiente. Detección : UV, longitud de onda 210 nm) Los tiempos de retención del sistema analítico fueron 9,7 y 11,8 min, respectivamente.

Método B para la mezcla 6b.

Usando un sistema de HPLC preparativa, se separó una solución de 37 g/L de **6b** en una mezcla de heptano/etanol (70/30% V/V) en los diastereómeros **6b** (S, conf 1) y **6b** (S, conf 2) La columna de la HPLC preparativa (250*76 mm) se empaquetó con Chiralpak AD[®], 20 μ m como fase estacionaria, se equilibró y se eluyó a temperatura ambiente, usando la fase móvil heptano/etanol (70/30 %V/V, 270 ml/min). La carga para la columna de la HPLC preparativa fue 0,07 % m/m, y el tiempo de corrida fue de aprox. 12 min. La detección se realizó usando UV a una longitud de onda de 220 nm. La separación se controló mediante un sistema analítico quiral en base a Chiralpak AD-H[®], 5 μ (250*4,6 mm) y la misma fase móvil (detección UV, longitud de onda 210 nm) @ 1 mL/min a temperatura ambiente. Los tiempos de retención del sistema analítico fueron 5,2 y 8,2 min, respectivamente.

Finalmente, la desprotección de los compuestos intermedios **6a** (R, conf 1) y (R, conf 2) y **6b** (S, conf 1) y (S, conf 2) se realizó análogamente a lo arriba descrito para la síntesis de las mezclas diastereoisómeras **6a** y **6b** para proporcionar los compuestos **7a** (R, conf 1) y (R, conf 2) y **7b** (S, conf 1) y (S, conf 2). En esta etapa no se elucidó la configuración absoluta del sistema anular fusionado 7.5 Por lo tanto, la quiralidad se designó como conf1 o conf2.

EJEMPLO 4: SÍNTESIS DE COMPUESTOS ESPECÍFICOS

Los compuestos específicos cuya síntesis se describe a continuación tienen

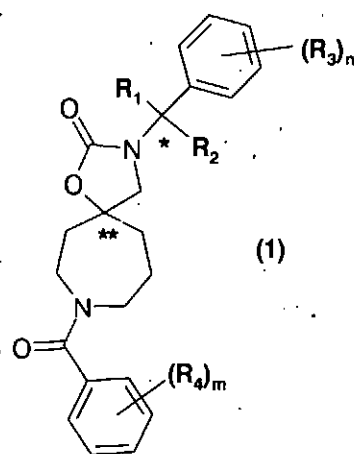
la intención de ilustrar la invención adicionalmente con mayor detalle, no la de restringir el alcance de la invención de cualquier modo. Otras realizaciones de la invención serán aparentes para los entendidos en el arte a partir de la consideración de la memoria descriptiva y la práctica de la invención revelada en ésta. La memoria descriptiva y los ejemplos deben considerarse solamente a modo de ejemplo. La síntesis de un ejemplo específico se describe con todos los detalles. Todas las otras preparaciones de los compuestos **9** se realizan de un modo similar a partir del reactivo **8** (cloruro de ácido) apropiado y el compuesto intermedio **7** correspondiente.

8-(3,5-trifluorometil-benzoil)-3-[(R)-1-fenil-etil]-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undecan-2-ona **31 (1R, conf 1)**. A una solución del compuesto **7a (1R, conf1)** (4,5g, 15,9 mmol) y trietilamina (3,3 mL, 23,9 mmol) en acetato de etilo (80 mL) se agregó lentamente cloruro de 3,5-(bis-trifluorometil)benzoilo (3,44 mL, 19,01 mmol). La mezcla se agitó durante 16 hrs a temperatura ambiente, después de lo cual el análisis TLC mostró la reacción completa para formar un producto (eluyente TLC: DCM/MeOH, 99/1, v/v). Se agregó agua (50 mL), y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con silicagel (eluyente: DCM/MeOH, 99/1, v/v) para proporcionar el compuesto **31** en la forma de un aceite (7,7 g, 91%). LC-MS: temperatura ambiente, 2,2 minutos, [M+H]⁺ 515.1

Determinación de la quiralidad absoluta

La configuración absoluta de los compuestos **29-32** y **37-40** se determinó mediante dicroísmo circular vibracional. El VCD (dicroísmo circular vibracional) es

un tipo de espectroscopía vibracional que se basa en la diferencia de la absorción por la molécula de radiación infrarroja circularmente polarizada izquierda y derecha. La técnica combina la especificidad estructural de la espectroscopía IR con sensibilidad estereoquímica. Los enantiómeros proporcionan espectros IR idénticos, pero espectros VCD de signo opuesto. El espectro VCD del compuesto se calculó usando la teoría del funcional de la densidad, DFT. Mediante la comparación de espectros experimentales y calculados puede asignarse la configuración absoluta (*Chemical and Engineering News*, julio 18, 2005, 32 – 33)



C*: configuración (R ó S) del átomo de carbono al cual están ligados R_1 y R_2

C:** configuración del átomo espiro-carbono cuaternario: $\pm$ = mezcla diastereoisomérica;

1 = configuración 1; **2** = configuración 2; **R** = R y **S** = S

Los datos fisicoquímicos y farmacológicos se obtuvieron usando los protocolos arriba indicados.

R_t = tiempo de retención de la LC-MS; **MH^+** = MH^+ encontrado; **M** = método LC-MS utilizado (H ó W); % = porcentaje de inhibición de Kv1.3 a $10^{-5}M$

N	R ₁	R ₂	C*	n	R ₃	C*	m	R ₄	R _t	MH ⁺	M	%
						*						
9	H	H	-	0	-	1	α-naftilo		5.75	415.35	H	37
10	H	H	-	0	-	2	α-naftilo		5.75	415.35	H	89
11	H	H	-	1	4-Cl	±	α-naftilo		5.94	449.11	H	84
12	H	H	-	1	4-Cl	1	α-naftilo		5.94	449.11	H	80
13	H	H	-	1	4-Cl	2	α-naftilo		5.94	449.11	H	54
14	CH ₃	CH ₃	-	0	-	±	α-naftilo		5.91	443.30	H	41
15	CH ₃	H	S	0	-	±	2	3,5-diCF ₃	2.32	515.20	W	81
16	CH ₃	H	R	0	-	±	2	3,5-diCF ₃	2.20	515.10	W	77
17	CH ₃	H	S	0	-	±	1	3-Cl	5.62	413.14	H	75
18	CH ₃	H	S	0	-	±	1	3-CF ₃	2.06	447.27	W	75
19	CH ₃	H	S	0	-	±	1	4-CF ₃	5.83	447.09	H	100
20	CH ₃	H	S	0	-	±	α-naftilo		5.73	429.20	H	82
21	CH ₃	H	S	0	-	±	1	3-OCF ₃	2.12	463.22	W	98
22	CH ₃	H	R	0	-	±	1	3-Cl	5.64	413.19	H	68
23	CH ₃	H	R	0	-	±	1	4-CF ₃	5.83	447.21	H	72
24	CH ₃	H	R	0	-	±	α-naftilo		5.75	429.25	H	79
25	CH ₃	H	R	0	-	±	1	3-OCF ₃	2.13	463.22	W	78
26	CH ₃	H	S	1	4-Cl	±	2	3,5-diCF ₃	7.49	535.07	H	55
27	CH ₃	H	R	1	4-Cl	1	2	3,5-diCF ₃	6.55	548.13	H	80
28	CH ₃	H	R	1	4-Cl	2	2	3,5-diCF ₃	6.60	549.10	H	79

29	CH ₃	H	S	0	-	S	2	3,5-diCF ₃	2.21	515.10	W	100
30	CH ₃	H	S	0	-	R	2	3,5-diCF ₃	2.26	515.10	W	75
31	CH ₃	H	R	0	-	R	2	3,5-diCF ₃	2.19	515.10	W	64
32	CH ₃	H	R	0	-	S	2	3,5-diCF ₃	2.23	515.10	W	99
33	CH ₃	CH ₃	-	1	4-Cl	±	2	3,5-diCF ₃	6.69	562.15	H	6
34	CH ₃	H	S	1	4-Cl	1	2	3,5-diCF ₃	6.55	549.18	H	87
35	CH ₃	H	S	1	4-Cl	2	2	3,5-diCF ₃	6.61	549.19	H	6
36	H	H	-	0	-	±	α-naftilo		5.75	415.35	H	92
37	CH ₃	H	R	0	-	R	1	3-ciano	1.75- 78	404.20	W	-
38	CH ₃	H	R	0	-	S	1	3-ciano	1.77	404.20	W	-
39	CH ₃	H	S	0	-	S	1	3-ciano	1.75	404.20	W	-
40	CH ₃	H	S	0	-	R	1	3-ciano	1.75	404.20	W	-

EJEMPLO 6: PREPARACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de fórmula (1) son formulados en composiciones farmacéuticas para uso clínico, las que son realizaciones nuevas de la invención porque contienen los compuestos, más particularmente compuestos específicos, revelados en ésta. Los tipos de composiciones farmacéuticas que pueden usarse incluyen: tabletas, tabletas masticables, cápsulas (incluyendo microcápsulas), soluciones, soluciones parenterales, ungüentos (cremas y geles), supositorios, suspensiones y otros tipos revelados en ésta o son aparentes para una persona entendida en el arte a partir de la memoria descriptiva y un conocimiento general

del arte. El ingrediente activo, por ejemplo, también puede encontrarse en la forma de un complejo de inclusión en ciclodextrinas, sus éteres o sus ésteres. Las composiciones son usadas por vía oral, intravenosa, subcutánea, traqueal, bronquial, intranasal, pulmonar, transdermal, bucal, rectal, parenteral o por otras vías de administración. La formulación farmacéutica contiene al menos un compuesto de fórmula (1) mezclado con al menos un adyuvante, diluyente y/o soporte farmacéuticamente aceptable. En realizaciones de la presente invención, la cantidad total de ingredientes activos puede estar en la gama de desde aproximadamente 0,1% (p/p) a aproximadamente 95% (p/p) de la formulación, tal como desde 0,5% a 50% (p/p) y preferentemente desde 1% a 25% (p/p). En algunas realizaciones, la cantidad de ingrediente activo puede ser mayor de aproximadamente 95% (p/p) o menor de aproximadamente 0,1% (p/p).

Los compuestos de la invención pueden ser llevados a formas adecuadas para la administración mediante procesos usuales que usan sustancias auxiliares tales como líquidos, sólidos ó ingredientes pulverizados, tales como rellenos y diluyentes líquidos o sólidos farmacéuticamente usuales, solventes, emulsionantes, lubricantes, saborizantes, colorantes y/o sustancias buffer. Sustancias auxiliares usadas frecuentemente incluyen carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol y otros azúcares o alcoholes de azúcares, talco, lactoproteína, gelatina, almidón, amilopectina, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales tales como aceite de hígado de pescado, aceite de girasol, maní o sésamo, polietilenglicol y solventes tales como, por ejemplo, agua estéril y alcoholes mono- o polihídricos tales como glicerol, como así también agentes desintegrantes y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio y ceras de polietilenglicol.

Luego la mezcla puede ser procesada en gránulos o comprimida en tabletas. Una tableta puede prepararse utilizando los ingredientes siguientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg/tableta)</u>
COMPUESTO 10	10
5 Celulosa, microcristalina	200
Dióxido de silicio, evaporado	10
<u>Ácido esteárico</u>	<u>10</u>
Total	230

Los componentes se mezclan y se comprimen para formar tabletas de peso 230 mg cada una.

Los ingredientes activos pueden premezclarse por separado con los otros ingredientes no activos, antes de preparar la mezcla final para formar una formulación. Los ingredientes activos también pueden mezclarse entre sí, antes de mezclarlos con los ingredientes no activos para formar una formulación.

Pueden prepararse cápsulas blandas de gelatina con cápsulas que contienen una mezcla de los ingredientes activos de la invención, aceite vegetal, grasa u otro vehículo adecuado para cápsulas blandas de gelatina. Cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos de los ingredientes activos. Las cápsulas de gelatina dura también pueden contener los ingredientes activos conjuntamente con ingredientes sólidos pulverizados tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de papa, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina.

Las unidades de dosificación para administración rectal pueden prepararse

(i) en la forma de supositorios que contienen la sustancia activa mezclada con una base grasa neutra; (ii) en la forma de una cápsula rectal de gelatina que contiene la sustancia activa en una mezcla con un aceite vegetal, aceite de parafina u otro vehículo adecuado para cápsulas rectales de gelatina; (iii) en la forma de un microenema preparado para el uso; o (iv) en la forma de una formulación de microenema seca que debe ser reconstituida en un solvente adecuado inmediatamente antes de la administración.

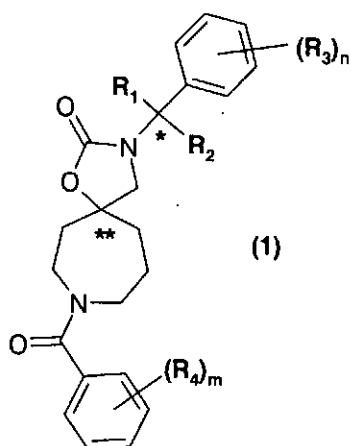
Las preparaciones líquidas pueden prepararse en la forma de jarabes, elixires, gotas o suspensiones concentradas, por ejemplo soluciones o suspensiones que contienen los ingredientes activos, consistiendo el remanente de, por ejemplo, azúcar o alcoholes de azúcares y una mezcla de etanol, agua, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol. Si deseado, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, preservativos, sacarina y carboximetilcelulosa u otros agentes espesantes. Las preparaciones líquidas también pueden prepararse en la forma de un polvo seco, reconstituido con un solvente adecuado previo al uso. Las soluciones para administración parenteral pueden prepararse en la forma de una solución que contiene una formulación de la invención en un solvente farmacéuticamente aceptable. Estas soluciones también pueden contener ingredientes estabilizantes, preservativos y/o ingredientes buffer. Las soluciones para administración parenteral también pueden prepararse en la forma de una preparación seca, reconstituida con un solvente adecuado antes del uso.

La presente invención también provee formulaciones y "equipos de partes" que comprenden uno o más contenedores llenados con uno o más de los ingredientes de una composición farmacéutica de la invención, para el uso en

terapia médica. Con tal contenedor (tales contenedores) pueden estar asociados varios materiales escritos, tales como instrucciones de uso o una nota en la forma exigida por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, nota que refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, el uso o la venta para la administración humana o veterinaria. El uso de formulaciones de la presente invención en la fabricación de medicamentos a ser usados para tratar una condición en la cual se requiere o se desea el bloqueo del canal de potasio Kv1.3 voltaje dependiente, y métodos de tratamiento médico, comprende la administración de una cantidad total terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula (1) a un paciente que sufre de, o es susceptible a, una condición en la cual se requiere ó desea el bloqueo del canal de potasio Kv1.3 voltaje dependiente.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula (1), o un tautómero, estereoisómero, o una sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los precedentes, caracterizado por la fórmula



donde:

- R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno, deuterio, flúor, CF_3 o alquilo(C_{1-3}), no sustituido o sustituido con uno o más átomos de flúor,
- n es 0 (cero), 1 ó 2,
- R_3 se selecciona entre halógeno, alquilo(C_{1-3}), CF_3 , CN, NH_2 , $NHAc$, OH, OCH_3 , u OCF_3 ,
- m es 0 (cero), 1, 2 ó 3,
- R_4 se selecciona entre halógeno, alquilo(C_{1-3}), CF_3 , CN, NH_2 , $NHAc$, OH, OCH_3 , u OCF_3 , o

$(R_4)_m$ y el anillo fenilo al cual está unido forman un grupo naftilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero, estereoisómero, o una sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los precedentes, caracterizado porque R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o

metilo, n es 0 (cero) o 1, R_3 es halógeno, m es 1 ó 2, y R_4 se selecciona entre halógeno, CF_3 , CN, OCH_3 , u OCF_3 , o $(R_4)_m$ y el anillo fenilo al cual está ligado forman un grupo naftilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero, estereoisómero, o una sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los precedentes, caracterizado porque es seleccionados entre:

(5S)-8-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-3-[(1S)-1-feniletil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]-undecan-2-ona

(5R)-8-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-3-[(1S)-1-feniletil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]-undecan-2-ona

(5R)-8-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-3-[(1R)-1-feniletil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]-undecan-2-ona

(5S)-8-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-3-[(1R)-1-feniletil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]-undecan-2-ona

(5S)-8-[3-cianobenzoil]-3-[(1S)-1-feniletil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-2-ona

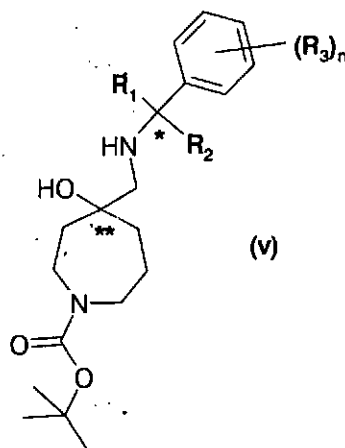
(5R)-8-[3-cianobenzoil]-3-[(1S)-1-feniletil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-2-ona

(5R)-8-[3-cianobenzoil]-3-[(1R)-1-feniletil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-2-ona

(5S)-8-[3-cianobenzoil]-3-[(1R)-1-feniletil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-2-ona

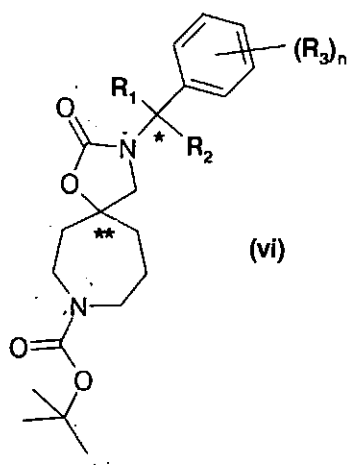
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado porque dicho compuesto es un enantiómero o diastereoisómero ópticamente activo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado porque el átomo de carbono ligado al átomo de nitrógeno del anillo de oxazolinona es el enantiómero (R) ó (S).
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado porque el átomo de espiro-carbono cuaternario central es el enantiómero (R) ó (S)
7. Un compuesto de fórmula (v), útil en la síntesis de los compuestos de fórmula (1), caracterizado por la fórmula



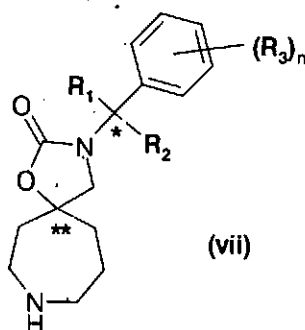
donde R₁, R₂, n y R₃ tienen los significados dados en la reivindicación 1.

8. Un compuesto de fórmula (vi), útil en la síntesis de los compuestos de fórmula (1), caracterizado por la fórmula



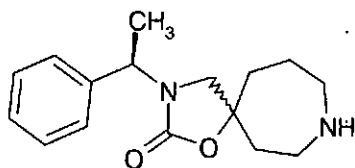
donde R_1 , R_2 , n y R_3 tienen los significados dados en la reivindicación 1.

9. Un compuesto de fórmula (vii), útil en la síntesis de los compuestos de fórmula (1), caracterizado por la fórmula



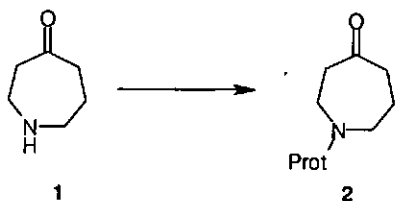
donde R_1 , R_2 , n y R_3 tienen los significados dados en la reivindicación 1.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque es:

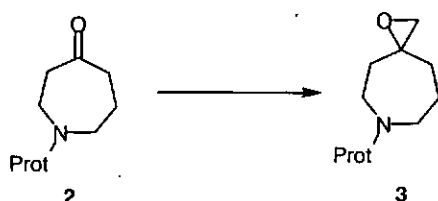


11. Un proceso para preparar compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, proceso caracterizado por comprender las etapas de:

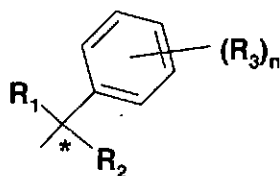
(i) proteger el grupo amino de hexahidro(1H)-azepin-4-ona **1** con un grupo protector, proporcionando una cetona de fórmula **2**:



(ii) epoxidar la cetona de fórmula **2** a un espiro-epóxido de fórmula **3**:

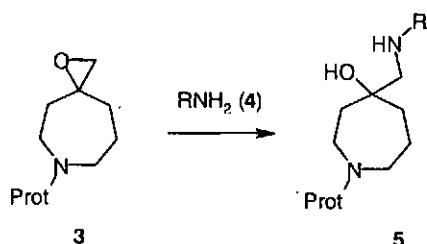


(iii) aminolisis del espiro-epóxido de fórmula **3**, con una amina **4** de fórmula RNH_2 , donde R representa la porción:

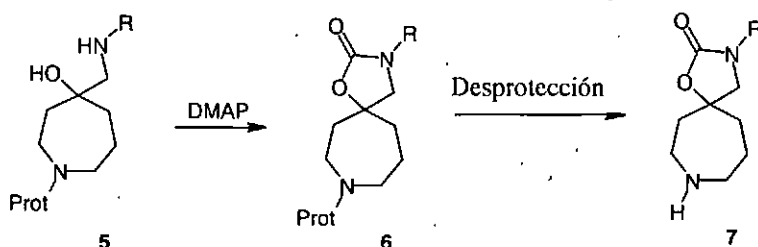


5

donde R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno, deuterio, flúor, CF_3 o alquilo(C_{1-3}), no sustituido o sustituidos con uno o más átomos de flúor; n es 0 (cero), 1 ó 2; R_3 se selecciona entre halógeno, alquilo(C_{1-3}), CF_3 , CN, NH_2 , $NHAc$, OH, OCH_3 , u OCF_3 ; m es 0 (cero), 1, 2 ó 3, para proporcionar un aminoalcohol de fórmula **5**:



(iv) cierre del anillo del aminoalcohol **5** en presencia de un agente de carbonilación, catalizado por DMAP, para formar el derivado de espiro-oxazolidinona **6**:



(v) desproteger la espiro-oxazolidinona de fórmula **6**, proporcionando un compuesto de fórmula **7**.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque dicho grupo protector se selecciona entre un grupo benciloxicarbonilo (Cbz) o un grupo tert-butoxicarbonilo (t-Boc).

13. Un medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una sal, farmacológicamente aceptable del mismo.

14. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, uso caracterizado porque es para preparar una composición farmacéutica para tratar diabetes, psoriasis, obesidad, rechazo al trasplante y neuropatías inflamatorias, incluyendo enfermedades autoinmunes en las cuales las células T

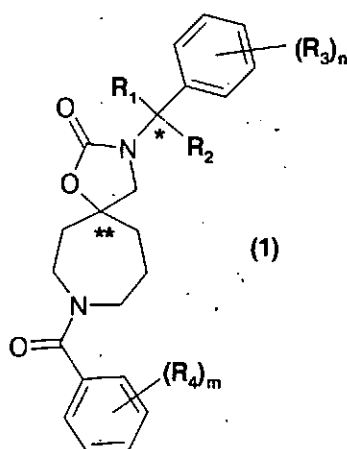
actúan como mediador, tales como artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

15. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende al menos un soporte farmacéuticamente aceptable, o al menos una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable, o una combinación de dos o más de los mismos; y una cantidad farmacológicamente activa de al menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

RESUMEN

Esta invención se refiere a espiro azepan oxazolidinonas como bloqueadores del canal de calcio Kv1.3 voltaje dependiente, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, a métodos para preparar los compuestos, a métodos para preparar nuevos compuestos intermedios útiles para su síntesis, y a métodos para preparar composiciones. La invención también se refiere a los usos de tales compuestos y composiciones, particularmente a su uso para administrarlos a pacientes para lograr un efecto terapéutico en diabetes, psoriasis, obesidad, rechazo al trasplante y neuropatías inflamatorias, incluyendo enfermedades autoinmunes en las cuales las células T actúan como mediador, tales como artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

Los compuestos tienen la fórmula (1):



donde los símbolos tienen los significados dados en la memoria descriptiva.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2009/066836

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 08 June 2010 (08.06.2010)	To: TULP, Martinus Th.M. P.O. Box 140 NL-1380 AC Weesp PAYS-BAS
Applicant's or agent's file reference SPW0819 WO	Dossier: <i>spw0819 wo</i> 15 JUNI 2010 Te beh. door <i>MT</i>
International application No. PCT/EP2009/066836	Naam: International filing date (day/month/year) 10 December 2009 (10.12.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☐ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V. C.J. van Houtenlaan 36 NL-1381 CP Weesp Netherlands	State of Nationality NL	State of Residence NL
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☒ the name
 ☐ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V. C.J. van Houtenlaan 36 NL-1381 CP Weesp Netherlands <i>✓ CPI</i>	State of Nationality NL	State of Residence NL
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:	
☒ the receiving Office ☐ the International Searching Authority ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ the designated Offices concerned ☐ the elected Offices concerned ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Blanc Veronique e-mail PT05.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 05
---	--

000088


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS
SUPERINTENDENCIA **PATENTE DE INVENCION** **PCT** **X** **MODELO DE UTILIDAD** **DISEÑO INDUSTRIAL**

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

 (71) Solicitante(s) **ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.**

 (72) Inventor(es) **PIETER SMID, MICHAEL MLINARIC, JOSEPHUS H.M. LANGE, KONRAD F. KOEHLER, SARA NUNEZ-GARCIA, ELMAR WEGENER**

 (74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		08171421.4		12/12/2008		EP
		61/121.913		12/12/2008		US

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

 Fecha de presentación de la solicitud: **10/12/2009**

 No. de solicitud **PCT/EP2009/066836**

(87) Publicación internacional

 Fecha: **17/06/2010**

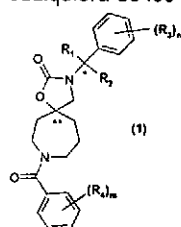
 N° publicación: **WO 2010/066840 A1**

 (54) Título: **ESPIRO AZEPAN OXAZOLIDINONAS COMO BLOQUEADORES DEL CANAL DE POTASIO Kv1.3**

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int. Cl.:	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.	
(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	32) Fecha	(33) Pais
	08171421.4	12/12/2008	EP
	61/121.913	12/12/2008	US
		(72) Inventor(es) PIETER SMID MICHAEL MLINARIC JOSEPHUS H.M. LANGE Y OTROS	
		(74) Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 17/06/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 10/12/2009		N° publicación: WO 2010/066840 A1	
N° de solicitud PCT/EP2009/066836			
(54) Título: ESPIRO AZEPAN OXAZOLIDINONAS COMO BLOQUEADORES DEL CANAL DE POTASIO Kv1.3			

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de fórmula (1), o un tautómero, estereoisómero, o una sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los precedentes, caracterizado por la fórmula



donde:

- R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno, deuterio, flúor, CF₃ o alquilo(C₁₋₃), no sustituido o sustituido con uno o más átomos de flúor,
- n es 0 (cero), 1 ó 2,
- R₃ se selecciona entre halógeno, alquilo(C₁₋₃), CF₃, CN, NH₂, NHAc, OH, OCH₃, u OCF₃,
- m es 0 (cero), 1, 2 ó 3,
- R₄ se selecciona entre halógeno, alquilo(C₁₋₃), CF₃, CN, NH₂, NHAc, OH, OCH₃, u OCF₃, o (R₄)_m y el anillo fenilo al cual está unido forman un grupo naftilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero, estereoisómero, o una sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los precedentes, caracterizado porque R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno o metilo, n es 0 (cero) o 1, R₃ es halógeno, m es 1 ó 2, y R₄ se selecciona entre halógeno, CF₃, CN, OCH₃, u OCF₃, o (R₄)_m y el anillo fenilo al cual está ligado forman un grupo naftilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero, estereoisómero, o una sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los precedentes, caracterizado porque es seleccionados entre:

- (5S)-8-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-3-[(1S)-1-feniletil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-2-ona
- (5R)-8-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-3-[(1S)-1-feniletil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-2-ona
- (5R)-8-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-3-[(1R)-1-feniletil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-2-ona
- (5S)-8-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-3-[(1R)-1-feniletil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-2-ona
- (5S)-8-[3-cianobenzoil]-3-[(1S)-1-feniletil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-2-ona

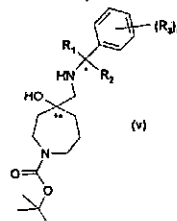
- (5R)-8-[3-cianobenzoil]-3-[(1S)-1-feniletil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-2-ona
- (5R)-8-[3-cianobenzoil]-3-[(1R)-1-feniletil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-2-ona
- (5S)-8-[3-cianobenzoil]-3-[(1R)-1-feniletil]-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.6]undecan-2-ona

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado porque dicho compuesto es un enantiómero o diastereoisómero ópticamente activo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado porque el átomo de carbono ligado al átomo de nitrógeno del anillo de oxazolinona es el enantiómero (R) ó (S).

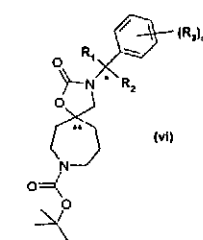
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado porque el átomo de espiro-carbono cuaternario central es el enantiómero (R) ó (S).

7. Un compuesto de fórmula (v), útil en la síntesis de los compuestos de fórmula (1), caracterizado por la fórmula



donde R₁, R₂, n y R₃ tienen los significados dados en la reivindicación 1.

8. Un compuesto de fórmula (vi), útil en la síntesis de los compuestos de fórmula (1), caracterizado por la fórmula



donde R₁, R₂, n y R₃ tienen los significados dados en la reivindicación 1.



No. 11-070889- -00000-0000

Fecha: 2011-06-08 14:16:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

LISTA DE CHEQUES

ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONES



PATENTE DE INVENCION

☐

MODELO DE UTILIDAD

☐

Art. 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☐

Incompleta

☐

PATENTE DE INVENCION PCT

☒

MODELO DE UTILIDAD PCT

☐

Art. 33 Decisión 486/00
Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☒

Incompleta

☐

DISEÑO INDUSTRIAL

☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

ESQUEMA DE TRAZADO

☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

Bogotá D.C.,
2020

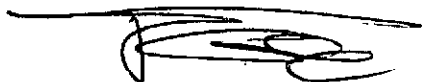
Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderado(a) y/o Representante de
ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS BV

REFERENCIA	Radicación No.	11 070889
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/066836
	Fecha inicio fase nacional	12/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	E 1 2434

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (e)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 77 AGO 2011
adpa11

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderado(a) y/o Representante de
ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS BV

REFERENCIA	Radicación No.	11 070889
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/066836
	Fecha inicio fase nacional	12/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1 2 4 3 3

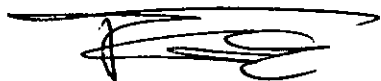
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (e)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11

11 AGO. 2011