(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 369 481**

(51) Int. Cl.:

C07D 215/06 (2006.01) ***C07D 215/18*** (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) ***C07D 401/14*** (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01) ***C07D 413/06*** (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) ***C07D 417/06*** (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) ***A61P 25/20*** (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **07788348 .6**
(96) Fecha de presentación : **09.08.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2064185**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **03.06.2009**

(54) Título: **Compuestos de 1H-quinolin-4-ona, procedimientos, usos y composiciones.**

(30) Prioridad: **10.08.2006 EP 06118720**
10.08.2006 US 836666 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2011

(73) Titular/es: **FERRER INTERNACIONAL, S.A.**
Gran Via Carles III, 94
08028 Barcelona, ES

(72) Inventor/es: **Falcó, José Luis;**
Palomer, Albert y
Guglietta, Antonio

(74) Agente: **Civanto Villar, Alicia**

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 1H-quinolin-4-ona, procedimientos, usos y composiciones.

Campo técnico

Esta invención se refiere a una nueva clase de agentes con afinidad por el receptor $GABA_A$. La invención se refiere específicamente a nuevos compuestos de 1H-quinolin-4-ona que son útiles para tratar o prevenir ansiedad, epilepsia y trastornos del sueño, incluyendo insomnio y para inducir sedación-hipnosis, anestesia, sueño y relajación muscular.

Antecedentes de la invención

El receptor $GABA_A$ (ácido γ-aminobutírico$_A$) es una proteína pentámera que forma un canal de iones de membrana. El receptor $GABA_A$ está implicado en la regulación de la sedación, ansiedad, tono muscular, actividad epileptógena y funciones de la memoria. Estas acciones se deben a subunidades definidas del receptor $GABA_A$, en particular las subunidades α_1 y α_2.

La sedación está modulada por la subunidad α_1. Zolpidem se caracteriza por alta afinidad por los receptores α_1 y su acción sedante e hipnótica está mediada por estos receptores *in vivo*. De igual forma, la acción hipnótica de zaleplón también está mediada por los receptores α_1.

La acción ansiolítica del diazepam está mediada por la potenciación de la transmisión GABAérgica en una población de neuronas que expresan los receptores α_2. Esto indica que los receptores α_2 son dianas altamente específicas para el tratamiento de la ansiedad.

La relajación muscular en diazepam está mediada fundamentalmente por receptores α_2, puesto que estos receptores presentan una expresión altamente específica en la médula espinal.

El efecto anticonvulsivo de diazepam se debe parcialmente a receptores α_1. En diazepam, un compuesto que debilita la memoria, la amnesia anterógrada está mediada por receptores α_1.

El receptor $GABA_A$ y sus subunidades α_1 y α_2 se han estudiado de forma extensa por H. Möhler *et al*. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 300, 2-8, 2002); H. Mohler *et al*. (Curr. Opin. Pharmacol., 1, 22-25, 2001); U. Rudolph *et al*. (Nature, 401, 796-800, 1999); y D.J. Nutt *et al*. (Br. J. Psychiatry, 179, 390-396, 2001).

El diazepam y otras benzodiazepinas clásicas se usan extensamente como agentes ansiolíticos, agentes hipnóticos, anticonvulsivos y relajantes musculares. Sus efectos secundarios incluyen amnesia anterógrada, disminución de la actividad motora y potenciación de los efectos del etanol.

En este contexto, los compuestos de esta invención son ligandos del receptor $GABA_A$ α_1 y α_2 por tanto tienen aplicación clínica en trastornos del sueño, preferiblemente insomnio, ansiedad y epilepsia.

El insomnio es una enfermedad de gran prevalencia. Afecta de forma crónica al 10% de la población y se calcula también que al 30% cuando el insomnio es transitorio. El insomnio describe el problema de conciliar el sueño o permanecer dormido y está asociado con efectos de resaca al día siguiente tales como cansancio, falta de energía, baja concentración e irritabilidad. El impacto social y de salud de este trastorno es importante y tiene como resultado evidentes repercusiones socioeconómicas.

La terapia farmacológica en el tratamiento del insomnio incluyó inicialmente barbitúricos e hidrato de doral, pero estos fármacos conllevan numerosos efectos adversos conocidos, por ejemplo, toxicidad por sobredosificación, inducción metabólica y dependencia y tolerancia potenciadas. Además, éstos afectan a la arquitectura del sueño disminuyendo sobre todo la duración y número de etapas de sueño REM. Más tarde, las benzodiazepinas significaron un avance terapéutico importante debido a su baja toxicidad, pero éstas todavía presentan problemas graves de dependencia, relajación muscular, amnesia y reanudación del insomnio después de interrumpir la medicación.

La última técnica terapéutica conocida ha sido la introducción de hipnóticos no benzodiazepínicos, tales como pirrolo[3,4-*b*]pirazinas (zopiclona), imidazo[1,2-*a*] piridinas (zolpidem) y, finalmente, pirazolo[1,5-*a*] pirimidinas (zaleplón). Posteriormente, han entrado en fase de desarrollo dos nuevas pirazolo[1,5-*a*] pirimidinas, indiplón y ocinaplón, la última con bastante acción ansiolítica. Todos estos compuestos muestran una rápida inducción del sueño y tienen menos efectos de resaca al día siguiente, menor potencial de abuso y menor riesgo de reanudarse el insomnio que las benzodiazepinas. El mecanismo de acción de estos compuestos es la activación alostérica del receptor $GABA_A$ a través de su unión al sitio de unión de benzodiazepinas (C. F. P. George, The Lancet, 358, 1623-1626, 2001). Aunque las benzodiazepinas son ligandos no específicos en el sitio de unión del receptor $GABA_A$, zolpidem y zaleplón muestran una mayor selectividad por la subunidad α_1. No obstante, estos fármacos todavía afectan a la arquitectura del sueño y pueden inducir dependencia en tratamientos de larga duración.

La investigación de nuevos compuestos en el tratamiento del insomnio responde a una necesidad de salud subyacente, debido a que incluso los hipnóticos recientemente introducidos todavía afectan a la arquitectura del sueño y pueden inducir dependencia en tratamientos de larga duración.

Por tanto es deseable centrarse en el desarrollo de nuevos agentes hipnóticos con un menor riesgo de efectos secundarios.

La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos de 1H-quinolin-4-ona, en especial un nuevo quimiotipo consistente en N-acetil-1H-quinolin-4-ona sustituida con fenilo, que es activo frente al receptor $GABA_A$ y, en particular, frente a sus subunidades α_1 y α_2. No se ha descrito que compuestos relacionados que pertenezcan a este quimiotipo presenten actividad de ligando de receptor de $GABA_A$ o cualquier otra actividad de sistema nervioso central.

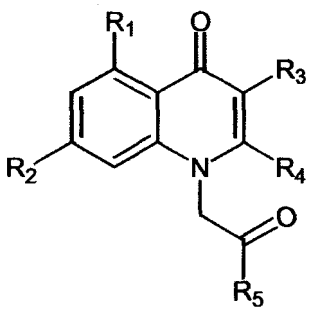
Los compuestos que contienen el núcleo de 1H-quinolin-4-ona se han descrito para otros propósitos. Así, el documento EP 856255 describe el uso de 1H-quinolin-4-onas como agentes antiincrustantes marinos, el documento WO 2001012607 describe algunas otras 1H-quinolin-4-onas que aumentan la actividad de agentes citotóxicos y finalmente el documento WO 2002022074 describe la preparación de ciertas 1H-3-fenil-quinolin-4-onas como inhibidores de ta neoproliferación de la íntima.

Los compuestos de la presente invención tienen una alta afinidad por los receptores $GABA_A$ α_1 y α_2. Las actividades *in vitro* mostradas por estos compuestos son consistentes con los resultados *in vivo* obtenidos en ensayos de sedación-hipnosis.

Por consiguiente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento y prevención de todas las enfermedades mediadas por las subunidades α_1 y α_2 del receptor $GABA_A$. Ejemplos no limitantes de tales enfermedades son trastornos del sueño, preferiblemente insomnio, ansiedad y epilepsia. Ejemplos no limitantes de las indicaciones relevantes de los compuestos de esta invención son aquellas enfermedades o estados patológicos, tales como insomnio o anestesia, en los que se necesita una inducción de sueño, inducción de sedación o una inducción de relajación muscular.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



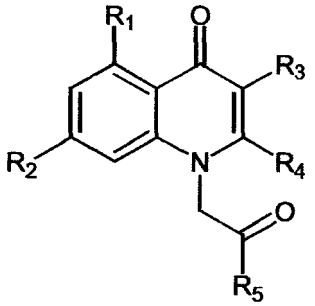
(I)

y a las sales e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, que son ligandos del receptor $GABA_A$.

Otro objeto de esta invención es proporcionar procedimientos de síntesis para la preparación de los compuestos de fórmula (I). También está dentro del alcance de la invención nuevos procedimientos de tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con la modulación del receptor $GABA_A$ tales como ansiedad, epilepsia y trastornos del sueño incluyendo insomnio y para inducir sedación-hipnosis, anestesia y relajación muscular mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dichos compuestos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), halógeno y fenilo; R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno y fenilo opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_6), halógeno y Oalquilo (C_1-C_6); R_5 se selecciona del grupo consistente en NR_6R_7, $N(R_8)NH_2$, OH, OR_9, y un anillo heteroarilo seleccionado del grupo consistente en piridilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidinilo y pirazinilo, conteniendo cada anillo heteroarilo uno o dos sustituyentes alquilo (C_1-C_6) opcionales; R_6 y R_7 se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno; alquilo (C_1-C_6); alquenilo (C_2-C_6); cicloalquil (C_3-C_6)alquilo (C_1-C_6); hidroxialquilo (C_1-C_6); heteroarilo seleccionado del grupo consistente en piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, benzoisoxazolilo, pirazolilo, furilo, benzofurilo, tienilo, benzotienilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, indolilo, quinolilo e isoquinolilo, conteniendo cada heteroarilo uno o dos sustituyentes opcionales seleccionados independientemente del grupo consistente en alquilo (C_1-C_6), Oalquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), NO_2 y COalquilo (C_1-C_6); tienilalquilo (C_1-C_6), furilalquilo (C_1-C_6), piridilalquilo (C_1-C_6); y arilo seleccionado del grupo consistente en fenilo e indanilo, conteniendo cada arilo uno o dos sustituyentes opcionales seleccionados del grupo consistente en alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), halógeno, Ndialquilo (C_1-C_6), NHalquilo (C_1-C_6), Oalquilo (C_1-C_6), NO_2, CN, OH, NH_2, COOH, COalquilo (C_1-C_6), COOalquilo (C_1-C_6), CONHalquilo (C_1-C_6), CONdialquilo (C_1-C_6) y COfenilo; o R_6 y R_7 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo seleccionado de pirrolidina, 3-pirrolina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, piperidina, morfolina, tiomorfolina y piperazina, conteniendo cada heterociclo uno, dos, tres o cuatro sustituyentes opcionales seleccionados del grupo consistente en OH, alquilo (C_1-C_6) y COalquilo (C_1-C_6); R_8 se selecciona del grupo consistente en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6); y R_9 es alquilo (C_1-C_6); con la condición de que R_3 y R_4 no pueden ser simultáneamente hidrógeno; y sus sales e hidratos farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida, R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquiilo(C_1-C_6), Oalquiilo(C_1-C_6), halógeno y fenilo; R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), halógeno y fenilo; y R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 son como se definen más arriba.

En otra realización preferida, R_5 se selecciona del grupo que consiste en NR_6R_7, $N(R_8)NH_2$ y un anillo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidinilo y pirazinilo, donde cada anillo heteroarilo contiene opcionalmente uno o dos sustituyentes alquilo(C_1-C_6); con R_6 y R_7 tal como se definen más arriba, y con la condición de que R_6 y R_7 no sean NH_2, NH(C_1-C_4 alquilo) o N(C_1-C_4 alquilo)$_2$; y de que R_1, R_2, R_3, R_4 y R_8 sean como se definen más arriba.

En otra realización preferida, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), halógeno, en particular bromo y fenilo.

En otra realización preferida, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno, metilo, bromo y fenilo.

En otra realización preferida, R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno, fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, *p*-tolilo y 4-metoxifenilo.

En otra realización preferida, R_5 se selecciona del grupo consistente en OH, metoxi, etoxi, $NHNH_2$, N(metil)NH_2, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 5-metil-2-furilo, 2-tienilo y 2,4-dimetil-5-oxazolilo.

En otra realización preferida, R_5 es NR_6R_7 y R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo (C_1-C_6); alquenilo (C_2-C_6); cicloalquil (C_3-C_6)alquilo (C_1-C_6); hidroxialquilo (C_1-C_6); heteroarilo seleccionado del grupo consistente en piridilo; pirimidinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de Oalquilo (C_1-C_6) y OH; pirazinilo; tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C_1-C_6) y NO_2; benzotiazolilo; oxazolilo, opcionalmente sustituido con

uno o dos alquilo (C_1-C_6); benzoxazolilo; isoxazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo (C_1-C_6); benzoisoxazolilo; pirazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_1-C_6); furilo, opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo (C_1-C_6); benzofurilo; tienilo, opcionalmente sustituido con uno o dos COalquilo (C_1-C_6); benzotienilo; tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos haloalquilo (C_1-C_6); pirrolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo (C_1-C_6); imidazolilo; bencimidazolilo; indolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo (C_1-C_6); quinolilo; e isoquinolilo; tienilalquilo (C_1-C_6), furilalquilo (C_1-C_6), piridilalquilo (C_1-C_6); fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), Oalquilo (C_1-C_6), halógeno, NHalquilo (C_1-C_6) y Ndialquilo (C_1-C_6); e indanilo; o R_6 y R_7 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo seleccionado de pirrolidina, 3-pirrolina, opcionalmente sustituida con uno o dos alquilos (C_1-C_6), 1,2,3,6-tetrahidropiridina, piperidina, opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C_1-C_6) y OH, morfolina, opcionalmente sustituida con uno o dos alquilo (C_1-C_6), tiomorfolina y piperazina, opcionalmente sustituidas con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C_1-C_6) y COalquilo (C_1-C_6).

En otra realización preferida, R_5 es NR_6R_7 y R_6 y R_7 se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, hexilo, alilo, hidroxietilo, ciclopropilmetilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3-dimetil-5-pirazolilo, 1-metil-3-pirazolilo, 2,5-dimetil-3-pirrolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiperidinilo, 2,5-dimetil-3-pirazolilo, 2-acetil-3-tienilo, 2-indanilo, 2-metil-3-pirazolilo, 2-metil-5-indolilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidinilo, 2-quinolilo, 2-tiazolilo, 3,5-isoxazol-4-ilo, 3-isoxazolilo, 3-metil-2-tienilmetilo, 3-metil-5-isoxazolilo, 3-metil-6-piridilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 3-oxazolilo, 3-pirazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 4-metil-2-tiazolilo, 5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 5-ciclopropil-3-pirazolilo, 5-metil-2-piridilo, 5-metil-3-pirazolilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-nitro-2-tiazol-2-ilo, 6-metoxi-4-pirimidinilo, 2-furilmetilo, 2-piridilmetilo, 2-tieniletilo, fenilo, *p*-tolilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-fluorofenilo y 4-metoxifenilo; o R_6 y R_7 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pirrol, 2,5-dimetil-3-pirrolina, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 4-hidroxipiperidina, 3,5-dimetilpiperidina, morfolina, 2,6-dimetilmorfolina, 4-metilpiperazina y 4-acetilpiperazina. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que son aceptables para la administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen seguridad en mamíferos aceptable para una pauta de dosificación dada). Tales sales se pueden obtener de bases inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales obtenidas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas naturales y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Sales obtenidas a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácido acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, edisílico, fumárico, gentísico, glucónico, glucurónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, naftalenosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-2,6-disulfónico, nicotínico, nítrico, orático, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, *p*-toluenosulfónico, xinafoico y similares. Se prefieren particularmente los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, maleico, naftaleno-1,5-disulfónico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

Halógeno o halo significa F, Cl, Br, y I.

Alquilo (C_1-C_6) significa una cadena alquilo lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

Alquenilo (C_2-C_6) significa una cadena alquenilo lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono tal como alilo.

Compuestos específicos de fórmula (I) se seleccionan del grupo consistente en:

5-Metil-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-2-fenil-1H-quinolin-4-ona;

N,N-Dietil-2-(7-metil-4-oxo-2-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

7-Metil-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-2-fenil-1H-quinolin-4-ona;

Éster etílico del ácido (7-metil-4-oxo-2-fenil-4H-quinolin-1-il)-acético;

N,N-Dibutil-2-(7-metil-4-oxo-2-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N,N-Diisopropil-2-(5-metil-4-oxo-2-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

5-Metil-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-fenil-1H-quinolin-4-ona;

2-(7-Metil-4-oxo-2-fenil-4H-quinolin-1-il)-N,N-dipropil-acetamida;

N,N-Dihexil-2-(5-metil-4-oxo-2-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

5-Metil-1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-2-fenil-1H-quinolin-4-ona;

5-Metil-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-fenil-1H-quinolin-4-ona;

7-Metil-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-fenil-1H-quinolin-4-ona;

N,N-Dibutil-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N,N-dipropil-acetamida;

7-Metil-1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

N,N-Dihexil-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N,N-Dietil-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

7-Metil-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

7-Metil-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

N,N-Diisopropil-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N,N-Dihexil-2-(5-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

5-Metil-1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

5-Metil-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

N,N-Dietil-2-(5-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N,N-Dibutil-2-(5-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

7-Metil-1-(2-oxo-2-piridin-3-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

7-Metil-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

7-Metil-1-(2-oxo-2-piridin-2-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

7-Metil-1-(2-oxo-2-piridin-4-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

1-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-7-metil-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

7-Metil-1-[2-(5-metil-furan-2-il)-2-oxo-etil]-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

1-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-2-oxo-etil]-7-metil-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

1-[2-(2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-2-oxo-etil]-7-metil-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

7-Metil-1-(2-oxo-2-pirazin-2-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

7-Metil-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

2-[3-(4-Metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N,N-dipropil-acetamida;

2-[3-(4-Cloro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N,N-dipropil-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-*p*-tolil-4H-quinolin-1-il)-N,N-dipropil-acetamida;

N-Ciclopropilmetil-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-propil-acetamida;

1-[2-(3,5-Dimetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-7-metil-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

1-[2-(3,6-Dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil]-7-metil-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

1-[2-(2,5-Dimetil-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-2-oxo-etil]-7-metil-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

N,N-Dialil-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

2-(7-Bromo-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N,N-dipropil-acetamida;

2-(5-Bromo-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N,N-dipropil-acetamida;

2-(4-Oxo-3,7-difenil-4H-quinolin-1-il)-N)N-dipropil-acetamida;

2-(4-Oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N,N-dipropil-acetamida;

2-(4-Oxo-3,5-difenil-4H-quinolin-1-il)-N,N-dipropil-acetamida;

Éster metílico del ácido (7-metil-4-oxo-3-*p*-tolil-4H-quinolin-1-il)-acético;

Ácido (7-metil-4-oxo-3-*p*-tolil-4H-quinolin-1-il)-acético;

Éster metílico del ácido [3-(4-cloro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético;

Éster metílico del ácido [3-(4-fluoro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético;

Ácido [3-(4-fluoro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético;

2-[3-(4-Cloro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-fenil-acetamida;

2-[3-(4-Cloro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-pirazin-2-il-acetamida;

Ácido [3-(4-cloro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético;

Hidrazida del ácido [3-(4-cloro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético;

2-(7-Metil-4-oxo-3-*p*-tolil-4H-quinolin-1-il)-N-fenil-acetamida;

2-[3-(4-Fluoro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-fenil-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-*p*-tolil-4H-quinolin-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida;

N-(5-Metil-isoxazol-3-il)-2-(7-metil-4-oxo-3-*p*-tolil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

Hidrazida del ácido [3-(4-fluoro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético;

Hidrazida del ácido (7-metil-4-oxo-3-*p*-tolil-4H-quinolin-1-il)-acético;

2-[3-(4-Cloro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-(5-metil-isoxazol-3-il)-acetamida;

2-[3-(4-Fluoro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-(5-metil-isoxazol-3-il)-acetamida;

N-Etil-N-(2-hidroxi-etil)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N-(2-Hidroxi-etil)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-propil-acetamida;

N,N-Dialil-2-(5-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N-(2-Hidroxi-etil)-2-(5-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-propil-acetamida;

Ácido (7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acético,

Ácido (5-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acético;

N-metil-hidrazida del ácido [3-(4-cloro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético;

N-metil-hidrazida del ácido (7-metil-4-oxo-3-*p*-tolil-4H-quinolin-1-il)-acético;

N-metil-hidrazida del ácido [3-(4-fluoro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético;

2-[3-(4-Fluoro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[3-(4-Cloro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[3-(4-Metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida;

N-(4-Metoxi-fenil)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N-(4-Metoxi-fenil)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acetamida;

2-[3-(4-Metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[3-(4-Metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(3-metil-tiofen-2-ilmetil)-acetamida;

2-[3-(4-Metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;

2-[3-(4-Metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-(5-metil-piridin-2-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-pirimidin-2-il-acetamida;

N-Furan-2-ilmetil-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acetamida;

N,N-Dietil-2-[3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acetamida;

3-(4-Metoxi-fenil)-7-metil-1 -(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-quinolin-4-ona;

3-(4-Metoxi-fenil)-7-metil-1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-1H-quinolin-4-ona;

N-Etil-N-(2-hidroxi-etil)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acetamida;

N-(2-Hidroxi-etil)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-propil-acetamida;

N-Ciclopropilmetil-2-[3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-propil-acetamida;

N,N-Bis-(2-hidroxi-etil)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acetamida;

N,N-Dialil-2-[3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acetamida;

N-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-acetamida;

N-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(5-metil-piridin-2-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-acetamida;

N-(4-Dimetilamino-fenil)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N-(3-Metil-isoxazol-5-il)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-*p*-tolil-acetamida;

2-[3-(4-Metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-acetamida;

1-[2-(2,5-Dimetil-2)5-dihidro-pirrol-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-1H-quinolin-4-ona;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-piridin-2-ilmetil-acetamida;

N-(2-Acetil-tiofen-3-il)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N-Etil-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-acetamida;

N-(2-Metil-1H-indol-5-il)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

1-[2-(3,6-Dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil]-7-metil-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(1H-pirazol-3-il)-acetamida;

N-(4-Fluoro-fenil)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-quinolin-2-il-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-acetamida;

N-(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N-Isoquinolin-3-il-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N-Indan-2-il-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(2-tiofen-2-il-etil)-acetamida;

7-Bromo-1-[2-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil]-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

Hidrazida del ácido (7-bromo-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acético;

2-(7-Bromo-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N,N-dibutil-acetamida;

7-Bromo-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

7-Bromo-1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

7-Bromo-1-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-2-oxo-etil]-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

N,N-Dialil-2-(7-bromo-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

7-Bromo-1-[2-(2,5-dimetil-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-2-oxo-etil]-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

2-(7-Bromo-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-ciclopropilmetil-N-propil-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(5-nitro-tiazol-2-il)-acetamida;

N-Isoxazol-3-il-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-acetamida;

7-Bromo-1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

Éster metílico del ácido (7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acético;

Ácido (7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acético;

Éster metílico del ácido [3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético;

Ácido [3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético;

Ácido (7-bromo-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acético;

1-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-2-oxo-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-1H-quinolin-4-ona;

1-[2-(3,5-Dimetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-1H-quinolin-4-ona;

N-(6-Metoxi-pirimidin-4-il)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

1-[2-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-7-metil-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

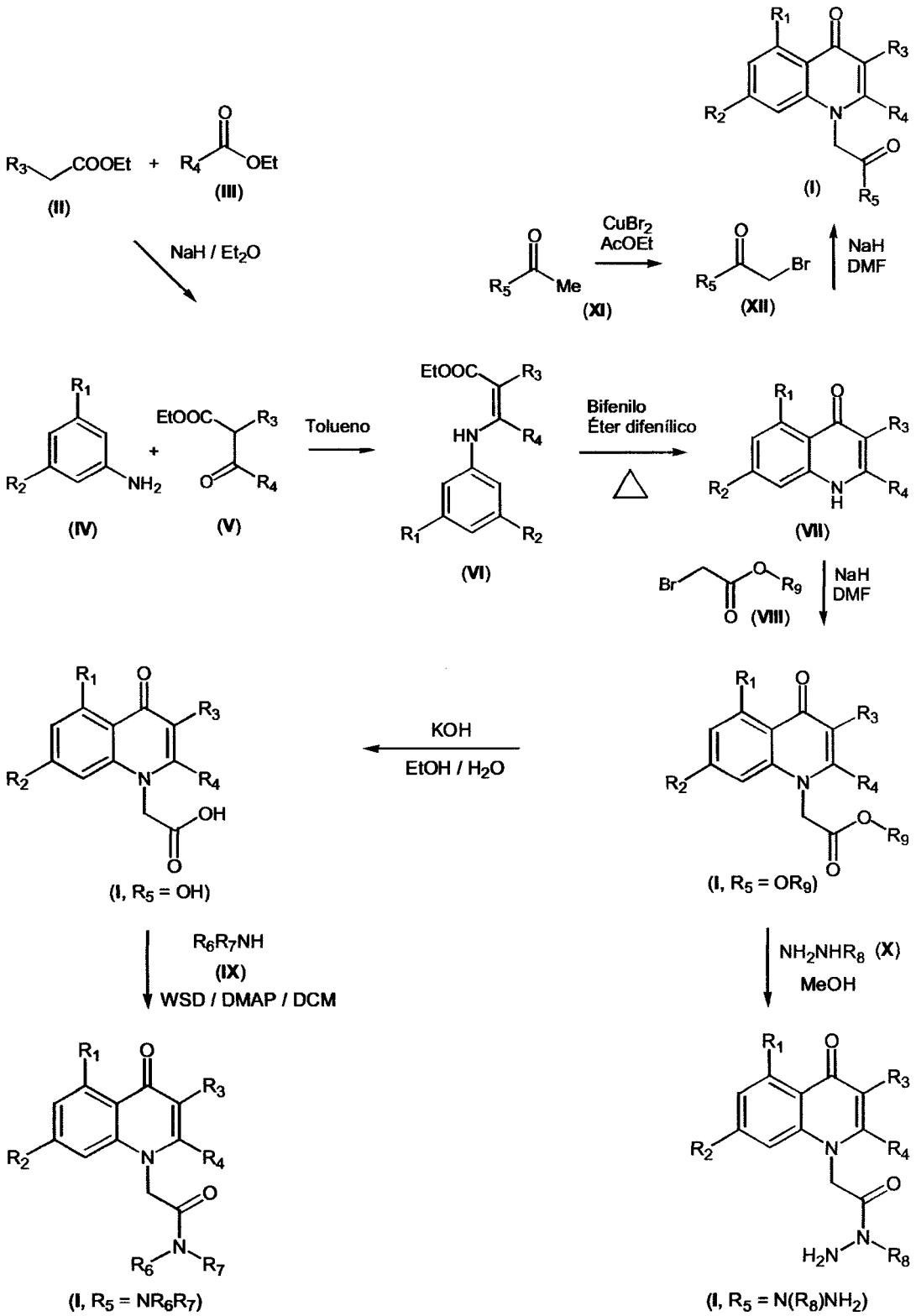
N-Isoxazol-3-il-2-[3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acetamida; y

1-[2-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-1H-quinolin-4-ona.

Otra realización de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de estructura general (I) se pueden obtener siguiendo la estrategia de síntesis mostrada a continuación (Esquema 1):

Esquema 1



Partiendo de una condensación de Claisen entre dos ésteres (II) y (III), es posible obtener el sistema 1,3-dicarbonílico (V), que en reacción con la anilina (IV) en tolueno proporciona la enamina (VI). La condensación intramolecular de Friedel-Crafts de (VI) a alta temperatura proporciona el sistema quinolona (VII). Esta quinolona se puede convertir en compuestos de estructura general (I) por tres modos diferentes. La primera es la N-alquilación de (VII) usando una

2-bromo etanona sustituida (XII, disponible de forma comercial o sintetizada a partir de (XI) por bromación). Por otro lado, la quinolona (VII) anterior se puede sustituir en N usando un bromoacetato de alquilo (VIII) proporcionando (I, $R_5 = OR_9$). Se prefieren los bromoacetatos de metilo y etilo. El más preferido es bromoacetato de metilo. El grupo éster presente en (I, $R_5 = OR_9$) se puede sustituir por una hidrazina (X), dando el compuesto de hidrazida final (I, $R_5 = N(R_8)NH_2$), Finalmente, los ésteres (I, $R_5 = OR_9$) se pueden convertir en ácidos (I, $R_5 = OH$) por saponificación convencional y estos ácidos, por acoplamiento con aminas (IX), proporcionan compuestos (I) cuando el grupo funcional a obtener es una amida.

Los compuestos de la presente invención o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables se pueden usar para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la modulación del receptor $GABA_A$ en un mamífero humano o no humano. De forma más específica, enfermedades asociadas con la modulación del receptor $GABA_A$ comprenden enfermedades asociadas con la modulación del receptor $GABA_A$ α_1 y/o $GABA_A$ α_2. Una lista no limitante de tales enfermedades comprende ansiedad, epilepsia, trastornos del sueño, incluyendo insomnio y similares.

Otra realización de la presente invención es proporcionar el uso de un compuesto de la presente invención o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir ansiedad en un mamífero humano o no humano que lo necesita.

Otra realización de la presente invención es proporcionar el uso de un compuesto de la presente invención o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir epilepsia en un mamífero humano o no humano que lo necesita.

Otra realización de la presente invención es proporcionar el uso de un compuesto de la presente invención o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir trastornos del sueño en un mamífero humano o no humano que lo necesita.

Otra realización de la presente invención es proporcionar el uso de un compuesto de la presente invención o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir insomnio en un mamífero humano o no humano que lo necesita.

Otra realización de la presente invención es proporcionar el uso de un compuesto de la presente invención o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para inducir sedación-hipnosis en un mamífero humano o no humano que lo necesita.

Otra realización de la presente invención es proporcionar el uso de un compuesto de la presente invención o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para inducir anestesia en un mamífero humano o no humano que lo necesita.

Otra realización de la presente invención es proporcionar el uso de un compuesto de la presente invención o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para inducir sueño y su duración en un mamífero humano o no humano que lo necesita.

Otra realización de la presente invención es proporcionar el uso de un compuesto de la presente invención o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para inducir relajación muscular en un mamífero humano o no humano que lo necesita.

La presente invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento o prevención de que un mamífero humano o no humano sufra enfermedades asociadas con la modulación del receptor $GABA_A$ en un mamífero humano o no humano, que comprende administrar a dicho mamífero humano o no humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptable, junto con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Más específicamente, enfermedades asociadas con la modulación del receptor $GABA_A$ comprenden enfermedades asociadas con la modulación del receptor $GABA_A$ α_1 y/o la modulación del receptor $GABA_A$ α_2. Una lista no limitante de tales enfermedades comprende ansiedad, epilepsia, trastorno del sueño, incluyendo insomnio y similares.

Otras realizaciones preferidas de la invención se refieren a:

un método para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la modulación del receptor $GABA_A$ en un humano o en un mamífero no humano que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define más arriba, donde, preferiblemente, el receptor de $GABA_A$ es el receptor $GABA_A$ α_1 y/o $GABA_A$ α_2;

un método par tratar o prevenir la ansiedad en un humano o en un mamífero no humano que lo necesite, que comprenda administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define más arriba;

un método para tratar o prevenir la epilepsia en un humano o en un mamífero no humano que lo necesite, que comprenda administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define más arriba;

un método para tratar o prevenir los trastornos del sueño en un humano o en un mamífero no humano que lo necesite, que comprenda administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define más arriba;

un método para tratar o prevenir el insomnio en un humano o en un mamífero no humano que lo necesite, que comprenda administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define más arriba;

un método para inducir la sedación-hipnosis en un humano o en un mamífero no humano que lo necesite, que comprenda administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define más arriba;

un método para inducir anestesia en un humano o en un mamífero no humano que lo necesite, que comprenda administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define más arriba;

un método para la modulación del tiempo necesario para inducir el sueño y su duración en un humano o en un mamífero no humano que lo necesite, que comprenda administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define más arriba; y

un método para inducir la relajación muscular en un humano o en un mamífero no humano que lo necesite, que comprenda administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define más arriba.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "mamífero" se referirá a la clase Mamíferos de vertebrados superiores. El término "mamífero" incluye, aunque sin quedar limitado al mismo, un ser humano.

Otra realización de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en asociación con vehículos terapéuticamente inertes.

Las composiciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada dependerá de la naturaleza e intensidad del trastorno que se está tratando. La vía más preferida de la presente invención es la vía oral. Las composiciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosis unitaria y prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

El compuesto activo se puede combinar con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas convencionales. El vehículo puede adoptar una diversidad de formas dependiendo de la forma de la preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo inyecciones intravenosas o infusiones). En la preparación de composiciones para formas de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Los medios farmacéuticos usuales incluyen, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, colorantes y similares, en el caso de preparaciones líquidas orales (tales como por ejemplo suspensiones, soluciones, emulsiones y elixires); aerosoles; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, ligantes, disgregantes y similares, en el caso de preparaciones sólidas orales (tales como por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos) siendo preferidas las preparaciones sólidas orales sobre las preparaciones líquidas orales.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden revestir por técnicas acuosas o no acuosas convencionales.

Un intervalo de dosis adecuada para usar varía de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100,00 mg de dosis diaria total, administrada como una administración de una vez al día o en dosis divididas si se requiere.

De acuerdo con los resultados obtenidos, ciertos compuestos de la presente invención tienen una actividad farmacológica demostrada tanto *in vitro* como *in vivo*, que ha sido similar a, o superior a la del compuesto de la técnica anterior zolpidem. Todos estos resultados apoyan su uso en enfermedades o estados patológicos modulados por receptores $GABA_A$ α_1- y α_2 tales como insomnio o anestesia, en los que es necesaria una inducción del sueño, una inducción de sedación o una inducción de relajación muscular.

Así, de forma sorprendente, algunos compuestos de la presente invención han demostrado una afinidad similar o superior por la subunidad α_1 del receptor $GABA_A$, que está implicado en la actividad sedante. Por otro lado, esta mayor afinidad se relaciona bien con la actividad *in vivo* en un modelo predictivo de actividad sedante-hipnótica, en particular para los compuestos de los ejemplos 1,11, 14, 39, 44 y 129 (Tabla 3 siguiente).

Además, algunos compuestos, en particular los compuestos de los ejemplos 15, 18 y 32 de la presente invención, han presentado una mayor selectividad por α_1/α_2 que el compuesto usado terapéuticamente más selectivo zolpidem.

Además, algunos compuestos de la presente invención han presentado una afinidad mayor que la del compuesto de la técnica anterior zolpidem por la subunidad α_2 del receptor $GABA_A$, que está implicada en la ansiedad. Los compuestos de los ejemplos 27 y 43 son particularmente eficaces en síndromes relacionados con ansiedad.

La actividad farmacológica de los compuestos de la presente invención se ha determinado como se describe a continuación.

a) *Ensayos de unión a ligandos. Determinación de la afinidad de compuestos de ensayo por el receptor* $GABA_A\alpha_1$- *y* α_2

Se usaron ratas Sprague-Dawley macho con un peso 200-250 g en el momento del experimento. Después de decapitar el animal, se extirparon el cerebelo (tejido que contiene mayoritariamente receptor $GABA_A$ α_1) y médula espinal (tejido que contiene mayoritariamente receptor $GABA_A$ α_2). Se prepararon las membranas de acuerdo con el procedimiento de J. Lameh *et al*. (Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry, 24, 979-991, 2000) y H. Noguchi *et al*. (Eur J Pharm, 434, 21-28, 2002) con ligeras modificaciones. Una vez pesados los tejidos, se suspendieron en TRIS·HCl 50 mM (pH 7,4), 1:40 (v/v), o sacarosa 0,32 M en el caso de médula espinal, se homogeneizaron y luego se centrifugaron a 20.000 g durante 10 min a 7ºC. El sedimento resultante se volvió a suspender en las mismas condiciones y se centrifugó de nuevo. El sedimento se volvió a suspender finalmente en un volumen mínimo y se mantuvo a -80ºC durante la noche. El día siguiente, se repitió el proceso hasta que el sedimento final se resuspendió en una relación de 1:10 (v/v) en el caso de cerebelo y en una relación de 1:5 (v/v) en el caso de médula espinal.

Se determinó la afinidad por ensayos competitivos usando flumazenilo radiomarcado como ligando. Los ensayos se llevaron a cabo de acuerdo con los procedimientos descritos por S. Arbilla *et al*. (Eur. J. Pharmacol., 130, 257-263, 1986); y Y. Wu *et al*. (Eur. J. Pharmacol., 278, 125-132, 1995) usando placas de microvaloración de 96 pocillos. Se incubaron las membranas que contenían los receptores de estudio, flumazenilo (radiomarcado a una concentración final de 1 nM) y concentraciones crecientes de compuestos de ensayo (en un volumen total de 230 μl en tampón Tris·HCl 50 mM [pH 7,4]). Simultáneamente, las membranas solo se incubaron con flumazenilo radiomarcado (unión total, 100%) en presencia de una concentración elevada de flumazenilo sin marcar (unión no específica, estimación % del ligando radiomarcado). Las reacciones se iniciaron añadiendo el ligando radiomarcado seguido por incubación durante 60 minutos a 4ºC. Al finalizar el período de incubación, se transfirieron 200 μl de reacción a una placa Multiscreen (Millipore) y se filtraron usando un colector de vacío y luego se lavaron tres veces con tampón de ensayo frío. Las placas Multiscreen estaban equipadas con un filtro GF/B que retuvo las membranas que contenían los receptores y el ligando radiomarcado que se había unido a los receptores. Después de lavar, las placas se dejaron hasta que estuvieron secas. Una vez secas, se añadió líquido de centelleo y se dejaron agitando durante la noche. El día siguiente se realizó el recuento de las placas usando un contador de centelleo Perkin-Elmer Microbeta.

Para el análisis de los resultados se calculó como sigue el porcentaje de unión específica para cada concentración de compuesto de ensayo:

$$\% \text{ de unión específica} = (X\text{-}N/T\text{-}N) \times 100$$

donde,

X: cantidad de ligando unido para cada concentración de compuesto.

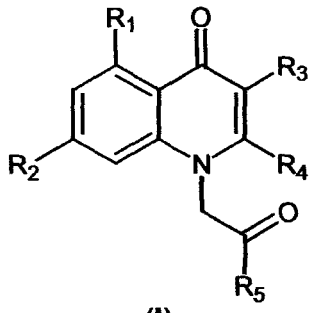
T: unión total, cantidad máxima unida al ligando radiomarcado.

N: unión no específica, cantidad de ligando radiomarcado unido de forma no específica independientemente del receptor usado.

Se ensayaron por triplicado cada concentración de compuesto y se usaron sus valores medios para determinar los valores experimentales de % de unión específica frente a la concentración de compuesto. Los datos de afinidad se expresan como % de inhibición a concentraciones 10^{-5} M y 10^{-7} M. Los resultados de estos ensayos se dan en las Tablas 1 y 2.

TABLA 1

Afinidad por la subunidad α_1 del receptor $GABA_A$

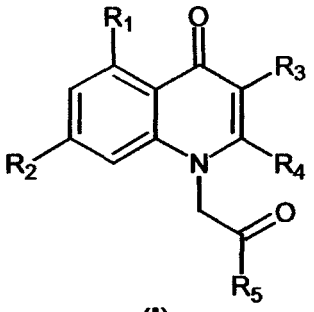


(I)

Ejemplo	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	% de inhibición 10^{-5}M	% de inhibición 10^{-7}M
1	Me	H	H	Ph	N-Morfolinilo	99,5	57,9
11	Me	H	H	Ph	N-Pirrolidinilo	99,9	52,6
14	H	Me	Ph	H	$N(n\text{-}Pr)_2$	98,4	36,7
15	H	Me	Ph	H	N-Piperidinilo	87,3	0,0
17	H	Me	Ph	H	NEt_2	91,4	0,7
18	H	Me	Ph	H	N-Pirrolidinilo	86,2	7,5
27	H	Me	Ph	H	2-Tienilo	97,7	14,0
28	H	Me	Ph	H	2-Piridilo	97,9	22,5
32	H	Me	Ph	H	2,6-Dimetil-N-Morfolinilo	86,2	18,4
33	H	Me	Ph	H	2,4-Dimetil-5-Oxazolilo	97,0	33,9
36	H	Me	4-MeOPh	H	$N(n\text{-}Pr)_2$	95,9	20,3
39	H	Me	Ph	H	N(Ciclopropilmetil)(Pr)	98,8	56,3
42	H	Me	Ph	H	2,5-Dimetil-3-Pirrolinilo	97,0	25,6
43	H	Me	Ph	H	$N(Alilo)_2$	99,0	49,9
44	H	Br	Ph	H	$N(n\text{-}Pr)_2$	99,8	61,9
47	H	H	Ph	H	$N(n\text{-}Pr)_2$	88,1	2,3
80	H	Me	4-MeOPh	H	NH(4-MeOPh)	78,5	28,5
97	H	Me	4-MeOPh	H	$N(Alilo)_2$	90,7	4,9
129	H	Br	Ph	H	$N(Alilo)_2$	99,7	85,2
zolpidem						99,8	51,9

TABLA 2

Afinidad por la subunidad α_2 del receptor $GABA_A$



(I)

Ejemplo	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	% de inhibición 10^{-5}M	% de inhibición 10^{-7}M
14	H	Me	Ph	H	$N(n\text{-}Pr)_2$	77,3	40,6
15	H	Me	Ph	H	N-Piperidinilo	13,3	0,0
17	H	Me	Ph	H	NEt_2	70,1	0,0
18	H	Me	Ph	H	N-Pirrolidinilo	66,3	0,0
27	H	Me	Ph	H	2-Tienilo	89,9	8,4
28	H	Me	Ph	H	2-Piridilo	88,0	0.0
32	H	Me	Ph	H	2,6-Dimetil-N-Morfolinilo	55,4	0,0
39	H	Me	Ph	H	N(Ciclopropilmetil)(Pr)	93,4	28,5
42	H	Me	Ph	H	2,5-Dimetil-3-Pirrolinilo	74,1	0,0
43	H	Me	Ph	H	$N(Alilo)_2$	88,2	12,5
47	H	H	Ph	H	$N(n\text{-}Pr)_2$	68,9	0,0
80	H	Me	4-MeOPh	H	NH(4-MeOPh)	65,1	15,7
97	H	Me	4-MeOPh	H	$N(Alilo)_2$	62,0	0,0
zolpidem						74,1	19,9

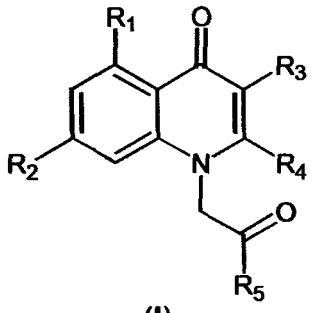
b) *Determinación in vivo de acción sedante-hipnótica predictiva*

Se determinaron los efectos *in vivo* de estos compuestos por un ensayo predictivo de sedación hipnosis en ratones (D. J. Sanger *et al*., Eur. J. Pharmacol., 313, 35-42, 1996; y G. Griebel *et al*., Psychopharmacology, 146, 205-213, 1999).

Se usaron grupos de 5-8 ratones CD1 macho con un peso de 22-26 g en el momento del ensayo. Los compuestos de ensayo se administraron en dosis intraperitoneales equimolares únicas, suspendidos en agar al 0,25% con una gota de Tween en un volumen de 10 ml/kg. Los animales testigo recibieron solo vehículo. Usando un Smart System (Panlab, S.L., España) se registró la distancia recorrida en cm para cada ratón a intervalos de 5 minutos durante un período de 30 minutos después de la dosificación. Se calculó la inhibición porcentual de la distancia recorrida de los animales tratados frente a los animales testigo (los 5 primeros minutos se descartaron). Los resultados se este ensayo se presentan en la Tabla 3.

TABLA 3

Determinación de la actividad sedante-hipnótica in vivo en ratones



(I)

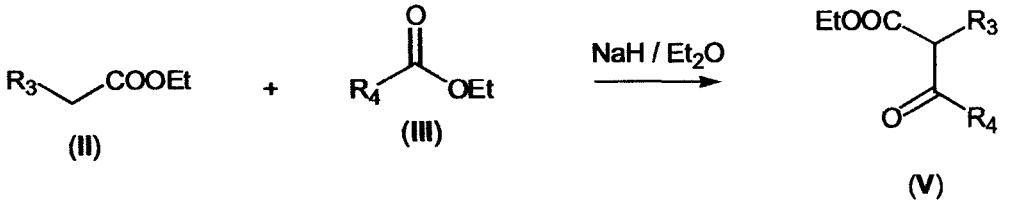
Ejemplo	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	% (*)
14	H	Me	Ph	H	$N(n\text{-}Pr)_2$	96,22
15	H	Me	Ph	H	N-Piperidinilo	84,65
17	H	Me	Ph	H	NEt_2	81,47
18	H	Me	Ph	H	N-Pirrolidinilo	84,55
27	H	Me	Ph	H	2-Tienilo	70,0
28	H	Me	Ph	H	2-Piridilo	84,41
32	H	Me	Ph	H	2,6-Dimetil-N-Morfolinilo	89,96
33	H	Me	Ph	H	2,4-Dimetil-5-Oxazolilo	91,67
36	H	Me	4-MeOPh	H	$N(n\text{-}Pr)_2$	92,06
39	H	Me	Ph	H	N(Ciclopropilmetil)(Pr)	92,46
42	H	Me	Ph	H	2,5-Dimetil-3-Pirrolinilo	92,19
43	H	Me	Ph	H	$N(Alilo)_2$	90,99
44	H	Br	Ph	H	$N(n\text{-}Pr)_2$	95,25
47	H	H	Ph	H	$N(n\text{-}Pr)_2$	74,72
80	H	Me	4-MeOPh	H	NH(4-MeOPh)	71,91
97	H	Me	4-MeOPh	H	$N(Alilo)_2$	76,76
129	H	Br	Ph	H	$N(Alilo)_2$	93,52
zolpidem						91,70

(*) % de inhibición de la actividad motora espontánea (98 µmol/kg)

Ejemplos de preparación

Etapa 1

Procedimiento general para la condensación de Claisen



(II) (III) (V)

Se añadió lentamente durante un intervalo de 2 horas en atmósfera de nitrógeno a una solución de acetato (II) (1 eq) y éster (III) (1 eq) en éster etílico hidruro sódico al 95% (4 eq). Después de completarse la adición, la solución se agitó durante 2,5 h. La mezcla se trató con HCl al 4,5% y la fase orgánica se extrajo con éter dietílico y se secó

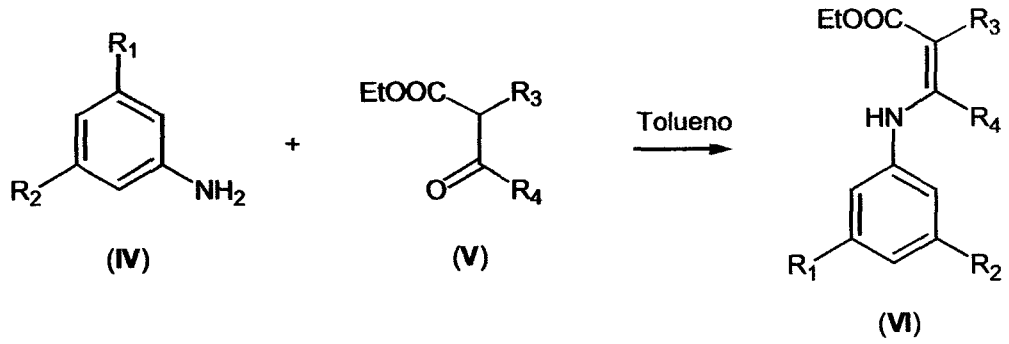
($MgSO_4$). La evaporación del disolvente dio el compuesto del epígrafe (V) en forma enólica, que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo dado para R_1=H, R_2=Me, R_3=Ph, R_4=H

RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 12,13 (d, J = 12,6 Hz, 1H, OH), 7,31-7,25 (m, 6H, 5 Har + C=CH), 4,29 (c, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2-O), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3).

Etapa 2

Procedimiento general para la formación de la enamina



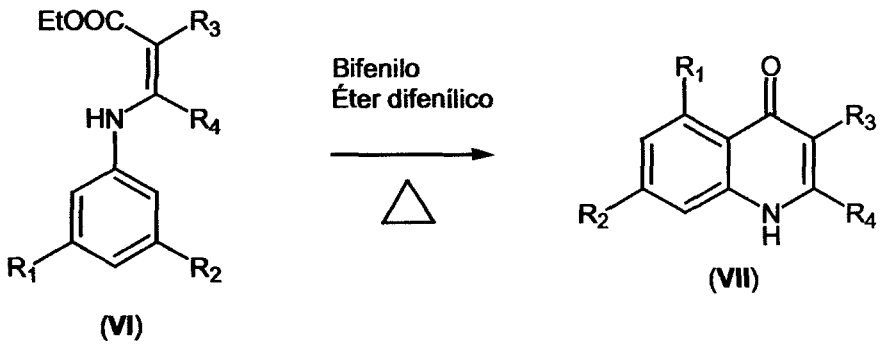
Se mantuvo a reflujo agitando durante 19 horas en un aparato de Dean-Stark una solución de cetoéster (V) (1,1 eq) y anilina (IV) (1 eq) en tolueno. Después de enfriar se añadió tolueno (18 ml) y la mezcla se trató con HCl al 10% y agua. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y el residuo obtenido después de evaporar se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo), dando el compuesto del epígrafe (VI).

Ejemplo dado para R_1=H, R_2=Me, R_3=Ph, R_4=H

RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 10,30 (d, J = 12,6 Hz, 1H, NH), 7,43-6,83 (m, 10H, 9 Har + C=CH), 4,26 (c, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2-O), 2,33 (s, 3H, CH_3-Ph), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3).

Etapa 3

Procedimiento general para la ciclación de Friedel-Crafts



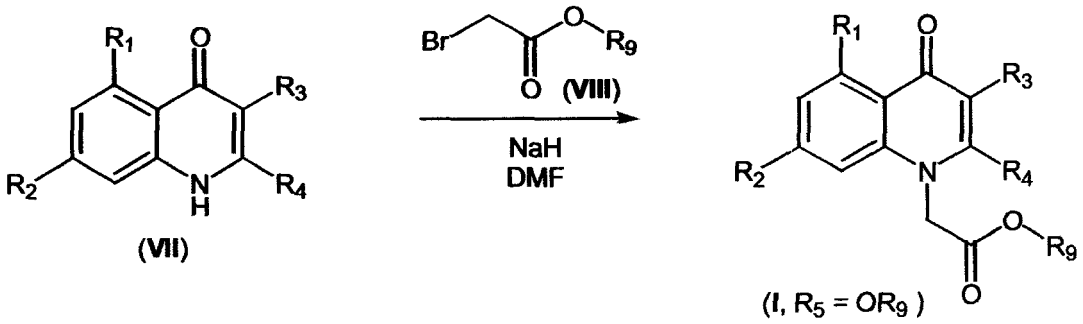
Se añadió lentamente enamina (VI) a una solución de bifenilo y éter difenílico (relación molar 1:7) calentada a 280ºC, y la mezcla de reacción se agitó a 280ºC durante 20 min. La mezcla se enfrió con un baño de hielo y el precipitado se filtró y se lavó con hexano dando una mezcla de los dos isómeros posibles. Estos se separaron por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) dando el producto deseado (VII).

Ejemplo dado para R_1=H, R_2=Me, R_3-Ph, R_4-H

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 11,9 (ancho, 1H, NH), 8,09-7,14 (m, 8H, Har), 2,44 (s, 3H, CH_3).

Etapa 4

Procedimiento general para la N-alquilación (usando (VIII) o (XII))



Se añadió lentamente hidruro sódico al 95% (1,6 eq) a una suspensión de quinolona (VII) (1 eq) en dimetilformamida seca (DMF) en atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la adición, se añadió una solución de bromoacetato de metilo (VIII, R_9 = Me) (2 eq) en dimetilformamida (DMF) seca y la mezcla se calentó a 95ºC durante 3,5 horas. Después de enfriar, la mezcla se trató con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dando el compuesto del epígrafe (I, R_5 = OMe).

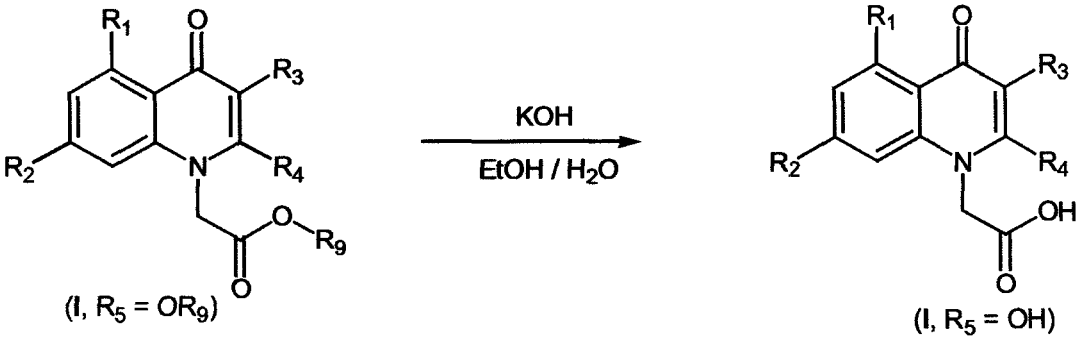
Ejemplo dado para R_1=H, R_2=Me, R_3=Ph, R_4=H

RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 8,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H, Har), 7,63-7,60 (m, 2H, Har), 7,47 (s, 1H, CH=C), 7,36-7,12 (m, 5H, Har), 6,75 (s, 1H, Har), 4,77 (s, 2H, CH_2-C=O), 4,10 (s, 3H, OMe), 2,41 (s, 3H, CH_3-Ph).

Para sustituir el grupo éster con un resto hidrazina, se añadieron 5 eq de la hidrazina (X) correspondiente en metanol a una solución de 1 eq de quinolona-éster en metanol y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La reacción se dejó enfriar y se eliminó el disolvente. A continuación, se añadió acetona a la mezcla y se separó el sólido obtenido por filtración, se lavó con acetona y se secó, dando el compuesto del epígrafe (I, R_5=N(R_8)NH_2) con un rendimiento medio del 90%.

Etapa 5

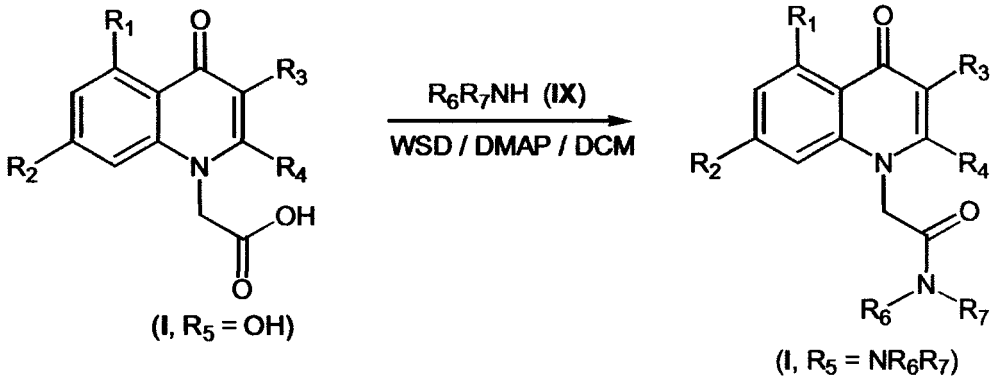
Procedimiento general para llevar a cabo la saponificación



Se añadió una solución acuosa de KOH (3 eq) a una solución de quinolona-éster (I, R_5 = OR_9) (1 eq) en etanol. La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar, se añadió una solución de HCl 6N hasta pH=1. El sólido así obtenido se separó por filtración, se lavó con agua fría y se secó, dando el compuesto del epígrafe (I, R_5 = OH).

Etapa 6

Procedimiento general para la formación de amida



Se añadió una solución de 1,5 eq de carbodiimida soluble en agua (WSC) en DCM a una solución de 1 eq de la quinolona-ácido en diclorometano (DCM). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente, se añadió una solución de 1,5 eq de la amina correspondiente y 0,5 eq de 4-(N,N-dimetilamino)-piridina (DMAP) en DCM y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El producto bruto se extrajo con HCl 1N, y la fase orgánica se secó y se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por LCMS. El rendimiento medio del proceso fue del 60%.

Ejemplo dado para R_1=H, R_2=Me, R_3=Ph, R_4=H, R_6=R_7=propilo

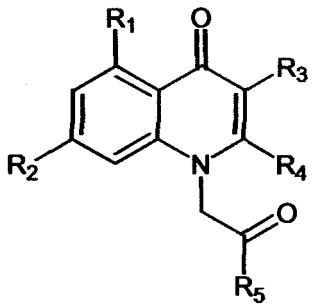
RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H, Har), 7,63-7,60 (m, 2H, Har), 7,47 (s, 1H, CH=C), 7,36-7,12 (m, 4H, Har), 6,75 (s, 1H, Har), 4,77 (s, 2H, CH_2-C=O), 3,34-3,29 (m, 4H, 2 CH_2-N), 2,41 (s, 3H, CH_3-Ph), 1,78-1,51 (m, 4H, 2 CH_2-CH_3), 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3);

RMN de ^{13}C δ 175,7 (C=O), 164,9 (N-C=O), 142,6, 142,4, 139,8, 135,3, 128,5, 128,0, 127,3, 126,7, 125,1, 125,0, 121,7, 114,4 (Car + 2 C=C), 53,7 (CH_2-C=O), 48,9, 48,1 (2 CH_2-N), 22,3, 22,2 (2 CH_2-CH_3), 20,8 (CH_3-Ph), 11,4, 11,4 (2 CH_3).

(Tabla pasa a página siguiente)

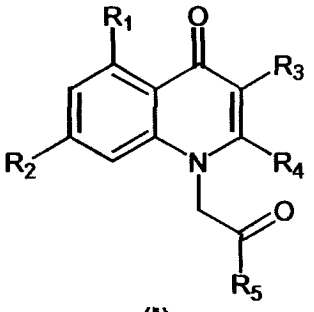
Los compuestos 1-146, Tabla 4, se prepararon de acuerdo con los ejemplos de preparación anteriormente descritos.

TABLA 4



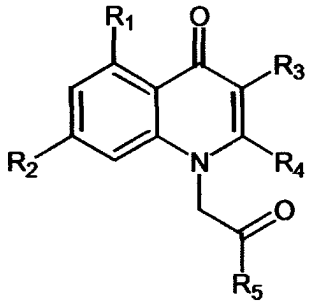
(I)

Número	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Pureza (%)	LCMS (M+1)
1	Me	H	H	Ph	N-Morfolinilo	98	363,4
2	H	Me	H	Ph	NEt_2	95	349,4
3	H	Me	H	Ph	N-Morfolinilo	97	363,4
4	H	Me	H	Ph	OEt	97	322,4
5	H	Me	H	Ph	$N(n\text{-}Bu)_2$	97	405,6
6	Me	H	H	Ph	$N(iPr)_2$	99	377,5
7	Me	H	H	Ph	N-Pirrolidinilo	97	347,4
8	H	Me	H	Ph	$N(n\text{-}Pr)_2$	96	377,5
9	Me	H	H	Ph	$N(n\text{-}Hex)_2$	98	461,7
10	Me	H	H	Ph	N-Piperidinilo	97	361,5
11	Me	H	H	Ph	N-Pirrolidinilo	98	347,4
12	H	Me	H	Ph	N-Pirrolidinilo	96	347,4
13	H	Me	Ph	H	$N(n\text{-}Bu)_2$	95	405,6
14	H	Me	Ph	H	$N(n\text{-}Pr)_2$	99	377,5
15	H	Me	Ph	H	N-Piperidinilo	99	361,5
16	H	Me	Ph	H	$N(n\text{-}Hex)_2$	98	461,7
17	H	Me	Ph	H	NEt_2	97	349,4
18	H	Me	Ph	H	N-Pirrolidinilo	96	347,4
19	H	Me	Ph	H	N-Morfolinilo	100	363,4
20	H	Me	Ph	H	$N(iPr)_2$	97	377,5
21	Me	H	Ph	H	$N(n\text{-}Hex)_2$	98	461,7
22	Me	H	Ph	H	N-Piperidinilo	97	361,5
23	Me	H	Ph	H	N-Morfolinilo	98	363,4



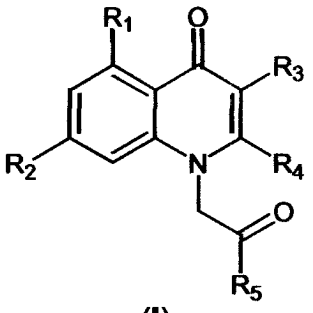
(I)

Número	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Pureza (%)	LCMS (M+1)
24	Me	H	Ph	H	NEt_2	97	349,4
25	Me	H	Ph	H	$N(n\text{-}Bu)_2$	96	405,6
26	H	Me	Ph	H	3-Piridilo	100	355,4
27	H	Me	Ph	H	2-Tienilo	98	360,4
28	H	Me	Ph	H	2-Piridilo	100	355,4
29	H	Me	Ph	H	4-Piridilo	97	355,4
30	H	Me	Ph	H	N'-Acetil-N-Piperazinilo	99	404,5
31	H	Me	Ph	H	5-Metil-2-Furilo	97	358,4
32	H	Me	Ph	H	2,6-Dimetil-N-Morfolinilo	97	391,5
33	H	Me	Ph	H	2,4-Dimetil-5-Oxazolilo	95	373,4
34	H	Me	Ph	H	2-Pirazinilo	99	356,4
35	H	Me	Ph	H	N'-Metil-N-Piperazinilo	96	376,5
36	H	Me	4-MeOPh	H	$N(n\text{-}Pr)_2$	97	407,5
37	H	Me	4-ClPh	H	$N(n\text{-}Pr)_2$	97	411,9
38	H	Me	*p*-Tolilo	H	$N(n\text{-}Pr)_2$	96	391,5
39	H	Me	Ph	H	N(Ciclopropilmetil)(n-Pr)	99	389,5
40	H	Me	Ph	H	3,5-Dimetil-N-Piperidinilo	98	389,5
41	H	Me	Ph	H	1,2,3,6-Tetrahidropiridin-1-ilo	98	359,4
42	H	Me	Ph	H	2,5-Dimetil-3-Pirrolin-1-ilo	97	373,5
43	H	Me	Ph	H	$N(Alilo)_2$	96	373,5
44	H	Br	Ph	H	$N(n\text{-}Pr)_2$	95	442,4
45	Br	H	Ph	H	$N(n\text{-}Pr)_2$	96	442,4
46	H	Ph	Ph	H	$N(n\text{-}Pr)_2$	97	439,6
47	H	H	Ph	H	$N(n\text{-}Pr)_2$	95	363,5
48	Ph	H	Ph	H	$N(n\text{-}Pr)_2$	97	439,6
49	H	Me	*p*-Tolilo	H	OMe	100	322,4
50	H	Me	*p*-Tolilo	H	OH	97	308,3
51	H	Me	4-ClPh	H	OMe	98	342,8
52	H	Me	4-FPh	H	OMe	97	326,3
53	H	Me	4-FPh	H	OH	99	312,3
54	H	Me	4-ClPh	H	NHPh	97	403,9
55	H	Me	4-ClPh	H	NH(2-Pirazinilo)	100	405,9
56	H	Me	4-ClPh	H	OH	99	328,8
57	H	Me	4-ClPh	H	$NHNH_2$	96	342,8
58	H	Me	*p*-Tolilo	H	NHPh	99	383,5
59	H	Me	4-FPh	H	NHPh	98	387,4



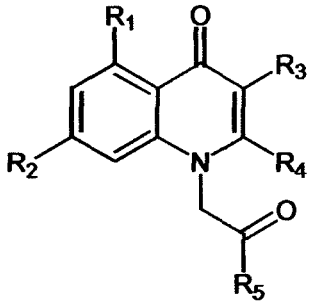
(I)

Número	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Pureza (%)	LCMS (M+1)
60	H	Me	*p*-Tolilo	H	NH(2-Tiazolilo)	99	390,5
61	H	Me	*p*-Tolilo	H	NH(5-Metil-Isoxazol-3-ilo)	96	388,4
62	H	Me	4-FPh	H	$NHNH_2$	96	326,3
63	H	Me	*p*-Tolilo	H	$NHNH_2$	98	322,4
64	H	Me	4-ClPh	H	NH(5-Metil-Isoxazol-3-ilo)	96	408,9
65	H	Me	4-FPh	H	NH(5-Metil-Isoxazol-3-ilo)	96	392,4
66	H	Me	Ph	H	N(Hidroxietil)(Et)	100	365,4
67	H	Me	Ph	H	N(Hidroxietil)(n-Pr)	98	379,5
68	Me	H	Ph	H	$N(Alilo)_2$	100	373,5
69	Me	H	Ph	H	N(Hidroxietil)(n-Pr)	98	379,5
70	H	Me	Ph	H	OH	97	294,3
71	Me	H	Ph	H	OH	96	294,3
72	H	Me	4-ClPh	H	$N(Me)NH_2$	97	356,8
73	H	Me	*p*-Tolilo	H	$N(Me)NH_2$	97	336,4
74	H	Me	4-FPh	H	$N(Me)NH_2$	97	340,4
75	H	Me	4-FPh	H	NH(2-Tiazolilo)	97	394,4
76	H	Me	4-ClPh	H	NH(2-Tiazolilo)	98	410,9
77	H	Me	4-MeOPh	H	NH(4-CF_3Ph)	98	467,5
78	H	Me	Ph	H	NH(4-CF_3Ph)	96	437,4
79	H	Me	Ph	H	NH(4-MeOPh)	97	399,5
80	H	Me	4-MeOPh	H	NH(4-MeOPh)	96	429,5
81	H	Me	4-MeOPh	H	NH(5-Metil-3-Pirazolilo)	96	403,5
82	H	Me	Ph	H	NH(2-Tiazolilo)	96	376,4
83	H	Me	4-MeOPh	H	NH(2-Tiazolilo)	97	406,5
84	H	Me	Ph	H	NH(3-Metil-2-Tienilmetilo)	97	403,5
85	H	Me	4-MeOPh	H	NH(3-Metil-5-Isoxazolilo)	96	404,4
86	H	Me	4-MeOPh	H	NH(3-Metil-6-Piridilo)	98	414,5
87	H	Me	Ph	H	NH(2-Pirimidilo)	97	371,4
88	H	Me	Ph	H	NH(2-Furilmetilo)	97	373,4
89	H	Me	4-MeOPh	H	NH(1,3-Dimetil-5-Pirazolilo)	99	417,5
90	H	Me	4-	H	NEt_2	99	379,5



(I)

Número	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Pureza (%)	LCMS (M+1)
			MeOPh				
91	H	Me	4-MeOPh	H	N-Pirrolidinilo	96	377,5
92	H	Me	4-MeOPh	H	N-Piperidinilo	98	391,5
93	H	Me	4-MeOPh	H	N(Hidroxietil)(Et)	96	395,5
94	H	Me	4-MeOPh	H	N(Hidroxietil)(n-Pr)	96	409,5
95	H	Me	4-MeOPh	H	N(Ciclopropilmetil)(n-Pr)	99	419,5
96	H	Me	4-MeOPh	H	$N(Hidroxietilo)_2$	96	411,5
97	H	Me	4-MeOPh	H	$N(Alilo)_2$	98	403,5
98	H	Me	Ph	H	NH(3,5-Isoxazol-4-ilo)	99	388,4
99	H	Me	Ph	H	NH(1-Metil-3-Pirazolilo)	100	373,4
100	H	Me	Ph	H	NH(2,5-Dimetil-3-Pirazolilo)	95	387,5
101	H	Me	Ph	H	NH(5-Metil-2-Piridinilo)	95	384,5
102	H	Me	Ph	H	NH(1,3,4-Tiadiazol-2-ilo)	98	377,4
103	H	Me	Ph	H	NH(4-Dimetilamino-Ph)	95	412,5
104	H	Me	Ph	H	NH(3-Metilisoxazol-5-ilo)	98	374,4
105	H	Me	Ph	H	NH(*p*-Tolilo)	96	383,5
106	H	Me	4-MeOPh	H	NH(1-Metil-3-Pirazolilo)	99	403,5
107	H	Me	4-MeOPh	H	NH(2,5-Dimetil-3-Pirrolinilo)	96	403,5
108	H	Me	Ph	H	NH(5-Metil-3-Pirazolilo)	95	373,4
109	H	Me	Ph	H	NH(2-Piridilmetilo)	98	384,5
110	H	Me	Ph	H	NH(2-Acetil-3-Tienilo)	95	417,5
111	H	Me	Ph	H	N(Et)(1,3,4-Tiadiazol-2-ilo)	99	405,5
112	H	Me	Ph	H	NH(2-Metil-5-Indolilo)	98	422,5
113	H	Me	Ph	H	NH(1,2,3,6-Tetrahidro-N-piridilo)	96	359,4
114	H	Me	Ph	H	NH(3-Pirazolilo)	98	359,4
115	H	Me	Ph	H	NH(4-FPh)	97	387,4
116	H	Me	Ph	H	NH[5-(CF3)-1,3,4-Tiadiazol-2-ilo]	98	445,4
117	H	Me	Ph	H	NH(2-Quinolilo)	99	420,5
118	H	Me	Ph	H	NH(2-Metil-3-Pirazolilo)	98	373,4



(I)

Número	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Pureza (%)	LCMS (M+1)
119	H	Me	Ph	H	NH(5-Ciclopropil-3-Pirazolilo)	98	399,5
120	H	Me	Ph	H	NH(2-Quinolilo)	97	420,5
121	H	Me	Ph	H	NH(2-Indanilo)	96	409,5
122	H	Me	Ph	H	NH(2-Tieniletilo)	99	403,5
123	H	Br	Ph	H	1,2,3,6-Tetrahidropiridilo	97	424,3
124	H	Br	Ph	H	$NHNH_2$	98	373,2
125	H	Br	Ph	H	$N(n\text{-}Bu)_2$	97	470,4
126	H	Br	Ph	H	N-Pirrolidinilo	99	412,3
127	H	Br	Ph	H	N-Piperidinilo	96	426,3
128	H	Br	Ph	H	2,6-Dimetil-N-Morfolinilo	97	456,4
129	H	Br	Ph	H	$N(Alilo)_2$	99	438,3
130	H	Br	Ph	H	2,5-Dimetil-3-Pirrolinilo	97	438,3
131	H	Br	Ph	H	N(Ciclopropilmetil)(n-Pr)	96	454,4
132	H	Me	Ph	H	NH(5-Nitro-2-Tiazol-2-ilo)	99	421,4
133	H	Me	Ph	H	NH(3-Oxazolilo)	98	360,4
134	H	Me	Ph	H	NH(4-Metil-2-Tiazolilo)	99	390,5
135	H	Br	Ph	H	N-Piperidinilo	96	426,3
136	H	Me	Ph	H	OMe	97	308,3
137	H	Me	Ph	H	OH	98	294,3
138	H	Me	4-MeOPh	H	OMe	96	338,4
139	H	Me	4-MeOPh	H	OH	98	324,3
140	H	Br	Ph	H	OH	99	359,2
141	H	Me	4-MeOPh	H	2,6-Dimetil-N-Morfolinilo	97	421,5
142	H	Me	4-MeOPh	H	3,5-Dimetil-N-Piperidinilo	100	419,5
143	H	Me	Ph	H	NH(6-Metoxi-4-Pirimidinilo)	96	401,4
144	H	Me	Ph	H	4-Hidroxi-N-Piperidinilo	98	377,5
145	H	Me	4-MeOPh	H	NH(3-Isoxazolilo)	96	390,4
146	H	Me	4-MeOPh	H	4-Hidroxi-N-Piperidinilo	99	407,5

Ejemplo de composición 1: cápsulas de 5 mg

Ingrediente activo	5,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,6 mg
Croscarmelosa de sodio	12,0 mg
Talco	4,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Polisorbato 80	1,0 mg
Lactosa	75,0 mg
Hidroxipropil metilcelulosa	3,0 mg
Polietilenglicol 4000	0,5 mg
Dióxido de titanio E171	1,5 mg
Celulosa microcristalina c.s.p	125,0 mg

Ejemplo de composición 2: cápsulas de 10 mg

Ingrediente activo	10,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,6 mg
Crospovidona	12,0 mg
Talco	4,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Lauril sulfato sódico	1,5 mg
Lactosa	77,0 mg
Gelatina	28,5 mg
Dióxido de titanio E171	1,5 mg
Indigotina E132	0,02 mg
Celulosa microcristalina c.s.p.	155,0 mg

Ejemplo de composición 3: gotas orales

Ingrediente activo	0,5 g
Propilenglicol	10,0 g
Glicerina	5,0 g

Sacarina sódica	0,1 g
Polisorbato 80	1,0 g
Aroma de limón	0,2 g
Etanol	25,0 ml
Agua purificada, c.s.p.	100,0 ml

Ejemplo de composición 4: comprimidos de 2,5 mg

Ingrediente activo	2,5 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,6 mg
Croscarmelosa de sodio	12,0 mg
Talco	4,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Polisorbato 80	1,0 mg
Lactosa	75,0 mg
Hidroxipropil metilcelulosa	3,0 mg
Polietilenglicol 4000	0,5 mg
Dióxido de titanio E171	1,5 mg
Celulosa microcristalina, c.s.p.	125,0 mg

Ejemplo de composición 5: cápsulas de 5 mg

Ingrediente activo	5,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,6 mg
Crospovidona	12,0 mg
Talco	4,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Lauril sulfato sódico	1,5 mg
Lactosa	77,0 mg
Gelatina	28,5 mg
Dióxido de titanio E171	1,5 mg
Indigotina E132	0,02 mg
Celulosa microcristalina, c.s.p.	155,0 mg

Ejemplo de composición 6: Gotas orales

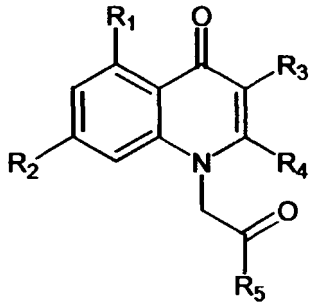
Ingrediente activo	0,25 g
Propilenglicol	10,0 g
Glicerina	5,0 g
Sacarina sódica	0,1 g
Polisorbato 80	1,0 g
Aroma de limón	0,2 g
Etanol	25,0 ml
Agua purificada, c.s.p.	100,0 ml

Abreviaturas usadas en esta memoria descriptiva:

Me = metilo; Et = etilo; nPr = n-propilo; iPr = i-propilo; n-Bu = n-butilo; n-Hex = n-hexilo; Ph = fenilo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de 1H-quinolin-4-ona de fórmula (I):



(I)

donde

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), Oalquilo(C_1-C_6), halógeno y fenilo;

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y fenilo opcionalmente sustituido con alquilo(C_1-C_6), halógeno y Oalquilo(C_1-C_6);

R_5 se selecciona del grupo que consiste en NR_6R_7, $N(R_8)NH_2$, OH, OR_9, y un anillo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidinilo y pirazinilo, donde cada anillo heteroarilo contiene uno o dos sustituyentes alquilo(C_1-C_6) opcionales;

R_6 y R_7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo(C_1-C_6); alquenilo(C_2-C_6); cicloalquilo(C_3-C_6)alquilo(C_1-C_6); hidroxialquilo(C_1-C_6); heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo, pirazolilo, furilo, benzofurilo, tienilo, benzotienilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, indolilo, quinolilo e isoquinolilo, donde cada heteroarilo contiene uno o dos sustituyentes opcionales independientemente del grupo que consiste en alquilo(C_1-C_6), Oalquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6), NO_2 y COalquilo(C_1-C_6); tienilalquilo (C_1-C_6), furilalquilo(C_1-C_6), piridilalquilo(C_1-C_6); y arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo e indanilo, donde cada arilo contiene uno o dos sustituyentes opcionales seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), halógeno, Ndialquilo(C_1-C_6), NHalquilo(C_1-C_6), Oalquilo(C_1-C_6), NO_2, CN, OH, NH_2, COOH, COalquilo(C_1-C_6), COOalquilo(C_1-C_6), CONHalquilo(C_1-C_6), CONdialquilo(C_1-C_6) y COfenilo; o

R_6 y R_7 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un heterociclo seleccionado entre pirrolidina, 3-pirrolina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, piperidina, morfolina, tiomorfolina y piperazina, donde cada heterociclo contiene uno, dos, tres o cuatro sustituyentes opcionales seleccionados del grupo que consiste en OH, alquilo (C_1-C_6) y COalquilo(C_1-C_6);

R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C_1-C_6); y

R_9 es alquilo(C_1-C_6);

con la condición de que R_3 y R_4 no pueden ser simultáneamente hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables e hidratos de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), Oalquilo(C_1-C_6), halógeno y fenilo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), halógeno y fenilo; y R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 se definen según la reivindicación 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, donde

R_5 se selecciona del grupo que consiste NR_6R_7, $N(R_6)NH_2$ y un anillo de heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidinilo y pirazinilo, en donde cada anillo heteroarilo contiene opcionalmente uno o dos sustituyentes alquilo(C_1-C_6);

R_6 y R_7 están definidos según la reivindicación 1 con la condición de que R_6 y R_7 no sean NH_2, NH(C_1-C_4 alquilo) o N(C_1-C_4 alquilo)$_2$; y

R_1, R_2, R_3, R_4 y R_8 se definan según la reivindicación 1.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metil, bromo y fenilo.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, *p*-tolilo y 4-metoxifenilo.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R_5 se selecciona del grupo que consiste en OH, metoxi, etoxi, $NHNH_2$, N(metil)NH_2, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 5-metil-2-furilo, 2-tienilo y 2,4-dimetil-5-oxazolilo.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R_6 y R_7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, hexilo, alilo, hidroxietilo, ciclopropilmetilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3-dimetil-5-pirazolilo, 1-metil-3-pirazolilo, 2,5-dimetil-3-pirrolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiperidinilo, 2,5-dimetil-3-pirazolilo, 2-acetil-3-tienilo, 2-indanilo, 2-metil-3-pirazolilo, 2-metil-5-indolilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidinilo, 2-quinolilo, 2-tiazolilo, 3,5-isoxazol-4-ilo, 3-isoxazolilo, 3-metil-2-tienilmetilo, 3-metil-5-isoxazolilo, 3-metil-6-piridilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 3-oxazolilo, 3-pirazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 4-metil-2-tiazolilo, 5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 5-ciclopropil-3-pirazolilo, 5-metil-2-piridilo, 5-metil-3-pirazolilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-nitro-2-tiazol-2-ilo, 6-metoxi-4-pirimidinilo, 2-furilmetilo, 2-piridilmetilo, 2-tieniletilo, fenilo, *p*-tolilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-fluorofenilo y 4-metoxifenilo; o R_6 y R_7 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pirrol, 2,5-dimetil-3-pirrolina, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 4-hidroxipiperidina, 3,5-dimetilpiperidina, morfolina, 2,6-dimetilmorfolina, 4-metilpiperazina y 4-acetilpiperazina.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en

5-Metil-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-2-fenil-1H-quinolin-4-ona;

N,N-Dietil-2-(7-metil-4-oxo-2-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

7-Metil-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-2-fenil-1H-quinolin-4-ona;

Éster etílico del ácido (7-metil-4-oxo-2-fenil-4H-quinolin-1-il)-acético;

N,N-Dibutil-2-(7-metil-4-oxo-2-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N,N-Diisopropil-2-(5-metil-4-oxo-2-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

5-Metil-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-fenil-1H-quinolin-4-ona;

2-(7-Metil-4-oxo-2-fenil-4H-quinolin-1-il)-N,N-dipropil-acetamida;

N,N-Dihexil-2-(5-metil-4-oxo-2-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

5-Metil-1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-2-fenil-1H-quinolin-4-ona;

5-Metil-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-fenil-1H-quinolin-4-ona;

7-Metil-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-fenil-1H-quinolin-4-ona;

N,N-Dibutil-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N,N-dipropil-acetamida;

7-Metil-1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

N,N-Dihexil-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N,N-Dietil-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

7-Metil-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

7-Metil-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

N,N-Diisopropil-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N,N-Dihexil-2-(5-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

5-Metil-1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

5-Metil-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

N,N-Dietil-2-(5-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N,N-Dibutil-2-(5-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

7-Metil-1-(2-oxo-2-piridin-3-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

7-Metil-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

7-Metil-1-(2-oxo-2-piridin-2-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

7-Metil-1-(2-oxo-2-piridin-4-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

1-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-7-metil-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

7-Metil-1-[2-(5-metil-furan-2-il)-2-oxo-etil]-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

1-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-2-oxo-etil]-7-metil-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

1-[2-(2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-2-oxo-etil]-7-metil-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

7-Metil-1-(2-oxo-2-pirazin-2-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

7-Metil-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

2-[3-(4-Metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N,N-dipropil-acetamida;

2-[3-(4-Cloro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N,N-dipropil-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-*p*-tolil-4H-quinolin-1-ii)-N,N-dipropil-acetamida;

N-Ciclopropilmetil-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-propil-acetamida;

1-[2-(3,5-Dimetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-7-metil-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

1-[2-(3,6-Dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil]-7-metil-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

1-[2-(2,5-Dimetil-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-2-oxo-etil]-7-metil-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

N,N-Dialil-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

2-(7-Bromo-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N,N-dipropil-acetamida;

2-(5-Bromo-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N,N-dipropil-acetamida;

2-(4-Oxo-3,7-difenil-4H-quinolin-1-il)-N,N-dipropil-acetamida;

2-(4-Oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N,N-dipropil-acetamida;

2-(4-Oxo-3,5-difenil-4H-quinolin-1-il)-N,N-dipropil-acetamida;

Éster metílico del ácido (7-metil-4-oxo-3-*p*-tolil-4H-quinolin-1-il)-acético;

Ácido (7-metil-4-oxo-3-*p*-tolil-4H-quinolin-1-il)-acético;

Éster metílico del ácido [3-(4-cloro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético;

Éster metílico del ácido [3-(4-fluoro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético;

Ácido [3-(4-fluoro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético;

2-[3-(4-Cloro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-fenil-acetamida;

2-[3-(4-Cloro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-pirazin-2-il-acetamida;

Ácido [3-(4-cloro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético;

Hidrazida del ácido [3-(4-cloro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético;

2-(7-Metil-4-oxo-3-*p*-tolil-4H-quinolin-1-il)-N-fenil-acetamida;

2-[3-(4-Fluoro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-fenil-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-*p*-tolil-4H-quinolin-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida;

N-(5-Metil-isoxazol-3-il)-2-(7-metil-4-oxo-3-*p*-tolil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

Hidrazida del ácido [3-(4-fluoro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético;

Hidrazida del ácido (7-metil-4-oxo-3-*p*-tolil-4H-quinolin-1-il)-acético;

2-[3-(4-Cloro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-(5-metil-isoxazol-3-il)-acetamida;

2-[3-(4-Fluoro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-(5-metil-isoxazol-3-il)-acetamida;

N-Etil-N-(2-hidroxi-etil)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N-(2-Hidroxi-etil)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-propil-acetamida;

N,N-Dialil-2-(5-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N-(2-Hidroxi-etil)-2-(5-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-propil-acetamida;

Ácido (7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acético;

Ácido (5-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acético;

N-metil-hidrazida del ácido [3-(4-cloro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético;

N-metil-hidrazida del ácido (7-metil-4-oxo-3-*p*-tolil-4H-quinolin-1-il)-acético;

N-metil-hidrazida del ácido [3-(4-fluoro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético;

2-[3-(4-Fluoro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[3-(4-Cloro-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[3-(4-Metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida;

N-(4-Metoxi-fenil)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N-(4-Metoxi-fenil)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acetamida;

2-[3-(4-Metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[3-(4-Metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(3-metil-tiofen-2-ilmetil)-acetamida;

2-[3-(4-Metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;

2-[3-(4-Metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-(5-metil-piridin-2-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-pirimidin-2-il-acetamida;

N-Furan-2-ilmetil-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acetamida;

N,N-Dietil-2-[3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acetamida;

3-(4-Metoxi-fenil)-7-metil-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-quinolin-4-ona;

3-(4-Metoxi-fenil)-7-metil-1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-1H-quinolin-4-ona;

N-Etil-N-(2-hidroxi-etil)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acetamida;

N-(2-Hidroxi-etil)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-propil-acetamida;

N-Ciclopropilmetil-2-[3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-propil-acetamida;

N,N-Bis-(2-hidroxi-etil)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acetamida;

N,N-Dialil-2-[3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acetamida;

N-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-acetamida;

N-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(5-metil-piridin-2-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-acetamida;

N-(4-Dimetilamino-fenil)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N-(3-Metil-isoxazol-5-il)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-*p*-tolil-acetamida;

2-[3-(4-Metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-acetamida;

1-[2-(2,5-Dimetil-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-1H-quinolin-4-ona;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-piridin-2-ilmetil-acetamida;

N-(2-Acetil-tiofen-3-il)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N-Etil-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-acetamida;

N-(2-Metil-1H-indol-5-il)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

1-[2-(3,6-Dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil]-7-metil-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-ii)-N-(1H-pirazol-3-il)-acetamida;

N-(4-Fluoro-fenil)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-quinolin-2-il-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-acetamida;

N-(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N-Isoquinolin-3-il-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

N-Indan-2-il-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(2-tiofen-2-il-etil)-acetamida;

7-Bromo-1-[2-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2-oxo-etil]-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

Hidrazida del ácido (7-bromo-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acético;

2-(7-Bromo-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N,N-dibutil-acetamida;

7-Bromo-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

7-Bromo-1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

7-Bromo-1-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-2-oxo-etil]-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

N,N-Dialil-2-(7-bromo-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

7-Bromo-1-[2-(2)5-dimetil-2)5-dihidro-pirrol-1-il)-2-oxo-etil]-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

2-(7-Bromo-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-ciclopropilmetil-N-propil-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(5-nitro-tiazol-2-il)-acetamida;

N-Isoxazol-3-il-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

2-(7-Metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-acetamida;

7-Bromo-1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

Éster metílico del ácido (7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acético;

Ácido (7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acético;

Éster metílico del ácido [3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético;

Ácido [3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético;

Ácido (7-bromo-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acético;

1-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-2-oxo-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-1H-quinolin-4-ona;

1-[2-(3,5-Dimetil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-1H-quinolin-4-ona;

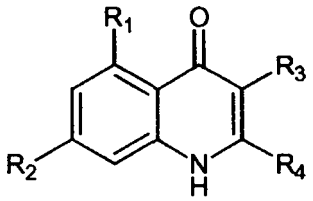
N-(6-Metoxi-pirimidin-4-il)-2-(7-metil-4-oxo-3-fenil-4H-quinolin-1-il)-acetamida;

1-[2-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-7-metil-3-fenil-1H-quinolin-4-ona;

N-Isoxazol-3-il-2-[3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acetamida; y

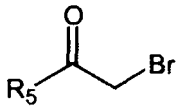
1-[2-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-1H-quinolin-4-ona.

9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, que comprende la reacción de un intermedio de fórmula (VII):



(VII)

donde R_1, R_2, R_3 y R_4 son tal como se definen en (I), con la adecuada 2-bromo etanona (XII):



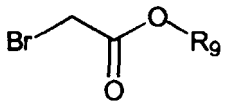
(XII)

donde R_5 es tal como se define en la reivindicación 1.

10. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 9 para la preparación de una amida de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1, cuando R_5 es NR_6R_7, que comprende la reacción de un ácido de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, cuando R_5 es OH, con la adecuada amina R_6R_7NH (IX), donde R_6 y R_7 son tal como se definen en la reivindicación 1.

11. Un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 9 para la preparación de una hidrazida de formula (I) tal como se define en la reivindicación 1, cuando R_5 es $N(R_8)NH_2$, que comprende la reacción de un éster de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1, cuando R_5 es OR_9, con la adecuada hidrazina de fórmula NH_2NHR_8 (X), donde es tal como se define en la reivindicación 1.

12. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 9 para la preparación de un éster de fórmula (I), cuando R_5 es OR_9, que comprende la reacción del intermedio de fórmula (VII), tal como se define en la reivindicación 7, con un alquil bromoacetato de fórmula (VIII):



(VIII)

donde R_9 es tal como se define en la reivindicación 1.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, donde el bromoacetato de alquilo de fórmula (VIII) se selecciona entre bromoacetato de metilo y bromoacetato de etilo.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, donde el bromoacetato alquilo de fórmula (VIII) es bromoacetato de metilo.

15. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 9 para la preparación de un ácido de fórmula (I), donde R_5 es OH, que comprende la saponificación de un éster de fórmula (I), donde R_5 es OR_9.

16. El uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la modulación del receptor $GABA_A$, ansiedad, epilepsia, trastornos del sueño o insomnio, para inducir sedación-hipnosis, anestesia o relajación muscular o para modular el tiempo necesario en inducir sueño y su duración en humanos o animales mamíferos que lo necesiten.

17. El uso de la reivindicación 16 donde el receptor $GABA_A$ es el receptor $GABA_A$-α_1 o el receptor $GABA_A$-α_2.

18. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en asociación con cantidades adecuadas de excipientes o vehículos farmacéuticos.

19. Un método para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la modulación del receptor $GABA_A$ en un humano o en un mamífero no humano que lo necesite, que comprenda administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1.

20. El método de la reivindicación 19, donde el receptor de $GABA_A$ es el receptor $GABA_A$-α_2.

21. El método de la reivindicación 19, donde el receptor de $GABA_A$ es el receptor $GABA_A$-α_2.

22. Un método para tratar o prevenir la ansiedad en un humano o en un mamífero no humano que lo necesite, que comprenda administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1.

23. Un método para tratar o prevenir la epilepsia en un humano o en un mamífero no humano que lo necesite, que comprenda administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1.

24. Un método para tratar o prevenir los trastornos del sueño en un humano o en un mamífero no humano que lo necesite, que comprenda administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1.

25. Un método para tratar o prevenir el insomnio en un humano o en un mamífero no humano que lo necesite, que comprenda administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1.

26. Un método para inducir la sedación-hipnosis en un humano o en un mamífero no humano que lo necesite, que comprenda administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1.

27. Un método para inducir anestesia en un humano o en un mamífero no humano que lo necesite, que comprenda administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1.

28. Un método para la modulación del tiempo necesario para inducir el sueño y su duración en un humano o en un mamífero no humano que lo necesite, que comprenda administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1.

29. Un método para inducir la relajación muscular en un humano o en un mamífero no humano que lo necesite, que comprenda administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1.