

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 774**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08771077 .8**

96 Fecha de presentación: **13.06.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2170861**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2010**

54 Título: **Derivados de 4-(N-azacicloalquil)anilidas como moduladores de los canales de potasio**

30 Prioridad:

13.06.2007 US 934396 P

12.06.2008 US 138251

45 Fecha de publicación de la mención BOP:

13.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

13.12.2012

73 Titular/es:

**VALEANT PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL
(100.0%)**

ONE ENTERPRISE

ALISO VIEJO, CA 92656, US

72 Inventor/es:

VERNIER, JEAN-MICHEL;

OUK, SAMEDY y

DE LA ROSA, MARTHA, ALICIA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 392 774 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4-(N-azacicloalquil)anilidas como moduladores de los canales de potasio.

Campo de la Invención

Esta invención se refiere a compuestos nuevos que modulan los canales de potasio. Los compuestos son útiles para el tratamiento y prevención de enfermedades y trastornos que se ven afectados por actividades de los canales de ion potasio. Una afección de este tipo son los trastornos con ataques.

Antecedentes de la Invención

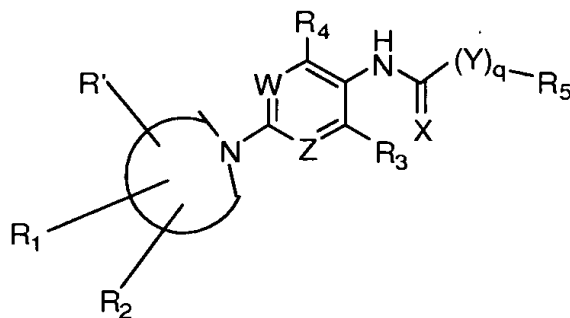
Se ha descubierto que la retigabina (éster etílico de ácido N-[2-amino-4-(4-fluorobencilamino)fenil]-carbámico) (Patente de Estados Unidos N° 5.384.330) es un tratamiento efectivo para los trastornos con ataques en niños. Bialer, M. y col., *Epilepsy Research* 1999, 34, 1-41. También se ha descubierto que la retigabina es útil en el tratamiento del dolor, incluyendo el dolor neuropático. Blackburn-Munro y Jensen, *Eur. J. Pharmacol.* 2003, 460, 109-116.

Una forma de epilepsia conocida como "convulsiones neonatales familiares benignas" ha sido asociada a mutaciones en los canales KCNQ2/3. Biervert, C. y col., *Science* 1998, 27, 403-06; Singh, N.A. y col., *Nat. Genet.* 1998, 18, 25-29; Charlier, C. y col., *Nat. Genet.* 1998, 18, 53-55; Rogawski, *Trends in Neurosciences* 2000, 23, 393-398. Investigaciones posteriores han establecido que el sitio primario de acción de la retigabina es el canal KCNQ2/3. Wickenden, A.D. y col., *Mol. Pharmacol.* 2000, 58, 591-600; Main, M.J. y col., *Mol. Pharmacol.* 2000, 58, 253-62. Se ha demostrado que la retigabina aumenta la conductancia de los canales en el potencial de reposo de la membrana y se une a la puerta de activación del canal KCNQ2/3. Wuttke, T.V. y col., *Mol. Pharmacol.* 2005, 67, 1009-1017.

El reconocimiento de la retigabina como modulador de canal de potasio ha despertado el interés por descubrir por otros moduladores de canal de potasio entre compuestos relacionados con la retigabina. En la bibliografía de patentes se han publicado varias investigaciones de este tipo, destacando las siguientes: WO 2004/058739; WO 2004/80950; WO 2004/82677; WO 2004/96767; WO 2005/087754 y WO 2006/029623.

Breve Descripción de la Invención

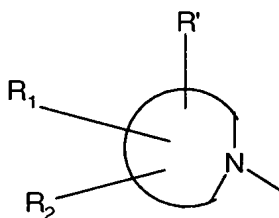
En una realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I



I

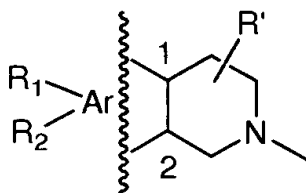
en donde al menos uno de W y Z es N;

en donde el resto



Denominado a partir de aquí "Anillo de amina", es uno de los grupos A ó B mostrados a continuación

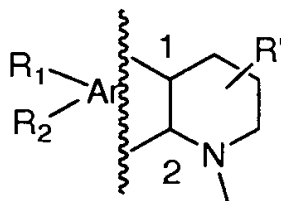
A



en donde Ar es un grupo aromático de anillo de seis miembros 1,2-fusionado, que porta sustituyentes R₁ y R₂ como se definen más adelante, y que contiene cero o un átomos de nitrógeno en el anillo;

5

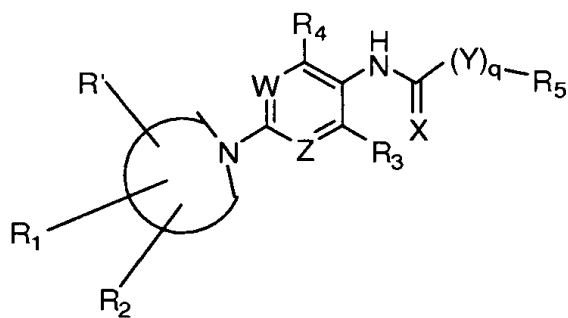
B



en donde Ar es un grupo aromático de anillo de seis miembros 1,2-fusionado, que porta sustituyentes R₁ y R₂ como se definen más adelante, y que contiene cero o un átomos de nitrógeno en el anillo;

en donde R₁ y R₂ son, de forma independiente, H, CN, halógeno, CH₂CH, OH, NO₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, alquilo C₁-C₆, C(=O)-alquilo C₁-C₆, NH-alquilo C₁-C₆, NHC(=O)-alquilo C₁-C₆, C(=O)N(CH₃)₂, C(=O)N(Et)₂, C(=O)NH-alquilo C₁-C₆, C(=O)O-alquilo C₁-C₆, OC(=O)-alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆, S-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, (CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₆, (CH₂)_m-cicloalqueno C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, Ar₁, (CH₂)_mAr₁, fenilo, piridilo, pirrolilo, (CH₂)_m-imidazolilo, (CH₂)_m-piracilo, furilo, tienilo, (CH₂)_m-oxazolilo, (CH₂)_m-isoxazolilo, (CH₂)_m-tiazolilo, (CH₂)_m-isotiazolilo, (CH₂)_m-fenilo, (CH₂)_m-pirrolilo, (CH₂)_m-piridilo o (CH₂)_m-pirimidilo, en donde dichos grupos cicloalquilo y cicloalqueno contienen opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de forma independiente entre O, N y S, y en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alqueno, alquino, imidazolilo, piracilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, fenilo, pirrolilo, piridilo o pirimidilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados, de forma independiente, entre OH, halógeno, ciano, metilo, etilo o trifluorometilo, en donde m es cero, 1 ó 2; ó R₁ y R₂ junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos forman un anillo fusionado de 5 ó 6 miembros, en donde el anillo puede ser saturado, insaturado o aromático, que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos seleccionados de forma independiente entre O, N y S, y que está sustituido opcionalmente con halógeno, CF₃ o alquilo C₁-C₃; R' es H, halógeno, CF₃ o alquilo C₁-C₃; R₃ y R₄ son, de forma independiente, H, CN, halógeno, CF₃, OCF₃, O-alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₆, estando dichos grupos alquilo C₁-C₃ y dichos grupos alquilo C₁-C₆ sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados, de forma independiente, entre OH, halógeno, alquilo C₁-C₃, O-alquilo C₁-C₃ o trifluorometilo; X = O ó S; Y es O ó S; q = 1 ó 0; R₅ es alquilo C₁-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, CH₂(CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, CR₆=CH-cicloalquilo C₃-C₆, CH=CR₆-cicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-cicloalqueno C₅-C₆, CH₂(CHR₆)_w-cicloalqueno C₅-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, Ar₁, (CHR₆)_wAr₁, CH₂(CHR₆)_wAr₁ ó (CHR₆)_wCH₂Ar₁, en donde w = 0 - 3, Ar₁ es un grupo aromático mono o bicíclico de 5 a 10 miembros, que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados de forma independiente entre N, O y S; R₆ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; en donde todos los grupos cicloalquilo y cicloalqueno contienen opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo seleccionados de forma independiente entre N, O y S; en donde todos los grupos alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, alquino, arilo y heteroarilo en R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ ó Ar₁ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₃, halógeno, OH, OMe, SMe, CN, CH₂F y trifluorometilo; en donde, adicionalmente, todos los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con un doble enlace carbono-carbono exocíclico o un grupo carbonilo; y en donde, adicionalmente, los grupos alqueno y alquino también están sustituidos opcionalmente con fenilo o cicloalquilo C₃-C₆, y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Dichos compuestos son moduladores del canal de potasio.

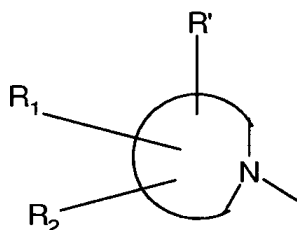
En realizaciones alternativas, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I



I

en donde al menos uno de W y Z es N;

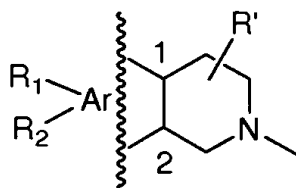
en donde el resto



5

Denominado a partir de aquí "Anillo de amina", es uno de los grupos A ó B mostrados a continuación

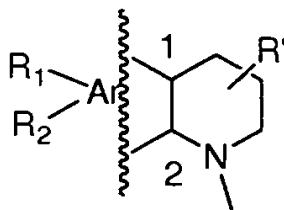
A



10

en donde Ar es un grupo aromático de anillo de seis miembros 1,2-fusionado, que porta sustituyentes R₁ y R₂ como se definen más adelante, y que contiene cero o un átomos de nitrógeno en el anillo;

B



en donde Ar es un grupo aromático de anillo de seis miembros 1,2-fusionado, que porta sustituyentes R₁ y R₂ como se definen más adelante, y que contiene cero o un átomos de nitrógeno en el anillo;

15

en donde R₁ y R₂ son, de forma independiente, H, CN, halógeno, CH₂CH, OH, NO₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, alquilo C₁-C₆, C(=O)-alquilo C₁-C₆, NH-alquilo C₁-C₆, NHC(=O)-alquilo C₁-C₆, C(=O)N(CH₃)₂, C(=O)N(Et)₂, C(=O)NH-alquilo C₁-C₆, C(=O)O-alquilo C₁-C₆, OC(=O)-alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆, S-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, (CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₆, (CH₂)_m-cicloalqueno C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, Ar₁, (CH₂)_mAr₁, fenilo, piridilo, pirrolilo, (CH₂)_m-imidazolilo, (CH₂)_m-piracilo, furilo, tienilo, (CH₂)_m-oxazolilo, (CH₂)_m-isoxazolilo, (CH₂)_m-tiazolilo, (CH₂)_m-isotiazolilo, (CH₂)_m-fenilo, (CH₂)_m-pirrolilo, (CH₂)_m-piridilo o (CH₂)_m-pirimidilo, en donde dichos grupos cicloalquilo y cicloalqueno contienen opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de forma independiente entre O, N y S, y en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alqueno, alquino, imidazolilo, piracilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, fenilo, pirrolilo, piridilo o pirimidilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados, de forma independiente, entre OH, halógeno, ciano, metilo, etilo o trifluorometilo, en donde m es cero, 1 ó 2; ó R₁ y R₂ junto con los átomos de carbono del anillo a los que están

25

unidos forman un anillo fusionado de 5 ó 6 miembros, en donde el anillo puede ser saturado, insaturado o aromático, que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos seleccionados de forma independiente entre O, N y S, y que está sustituido opcionalmente con halógeno, CF₃ o alquilo C₁-C₃; R' es H, halógeno, CF₃ o alquilo C₁-C₃; R₃ y R₄ son, de forma independiente, H, CN, halógeno, CF₃, OCF₃, O-alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₆, estando dichos grupos alquilo C₁-C₃ y dichos grupos alquilo C₁-C₆ sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados, de forma independiente, entre OH, halógeno, alquilo C₁-C₃, O-alquilo C₁-C₃ o trifluorometilo; X = O ó S; Y es O ó S; q = 1 ó 0; R₅ es alquilo C₁-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, CH₂(CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, CR₆=CH-cicloalquilo C₃-C₆, CH=CR₆-cicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilenilo C₅-C₆, CH₂(CHR₆)_w-cicloalquilenilo C₅-C₆, alquilenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, Ar₁, (CHR₆)_wAr₁, CH₂(CHR₆)_wAr₁ ó (CHR₆)_wCH₂Ar₁, en donde w = 0 - 3, Ar₁ es un grupo aromático mono o bicíclico de 5 a 10 miembros, que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados de forma independiente entre N, O y S; R₆ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; en donde todos los grupos cicloalquilo y cicloalquilenilo contienen opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados de forma independiente entre N, O y S; en donde todos los grupos alquilo, cicloalquilo, alquilenilo, cicloalquilenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilenilo, alquinilo, arilo y heteroarilo en R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ ó Ar₁ están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₃, halógeno, OH, OMe, SMe, CN, CH₂F y trifluorometilo; en donde, adicionalmente, todos los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con un doble enlace carbono-carbono exocíclico o con un grupo carbonilo; y en donde, adicionalmente, los grupos alquilenilo y alquinilo también están sustituidos opcionalmente con fenilo o cicloalquilo C₃-C₆, y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Dichos compuestos son moduladores del canal de potasio.

En otra realización, esta invención proporciona una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los siguientes: i) una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I y ii) un sal o éster del mismo que sea farmacéuticamente aceptable.

Esta invención incluye todos los tautómeros y sales, así como todas las formas estereoisoméricas, de los compuestos de esta invención. Esta invención también incluye todos los compuestos de esta invención en los que uno o más átomos son reemplazados por un isótopo radiactivo de los mismos.

Esta invención proporciona o contempla compuestos de la fórmula I anterior en los que NHC(=X)-(Y)_q-R₅ es cada uno de los siguientes: NHC(=O)R₅, NHC(=O)OR₅, NHC(=S)R₅, NCH(=S)SR₅, NHC(=S)OR₅ y NHC(=O)SR₅.

Por tanto, en una realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que NHC(=X)-(Y)_q-R₅ es NCH(=O)R₅.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que NHC(=X)-(Y)_q-R₅ es NCH(=S)R₅.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que NHC(=X)-(Y)_q-R₅ es NCH(=S)SR₅.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que NHC(=X)-(Y)_q-R₅ es NCH(=O)OR₅.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que NHC(=X)-(Y)_q-R₅ es NCH(=S)OR₅.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que NHC(=X)-(Y)_q-R₅ es NCH(=O)SR₅.

En una realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que el Anillo de Amina es el Grupo A y NHC(=X)-(Y)_q-R₅ es NCH(=O)R₅ ó NCH(=S)R₅.

En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que el Anillo de Amina es el Grupo A y NHC(=X)-(Y)_q-R₅ es NCH(=O)SR₅ ó NCH(=S)OR₅.

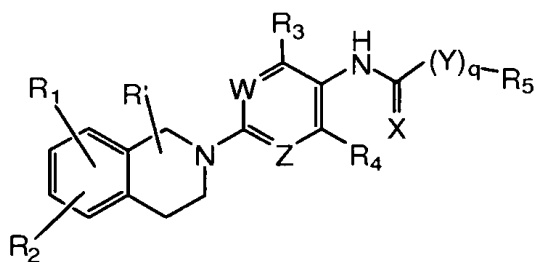
En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que el Anillo de Amina es el Grupo A y NHC(=X)-(Y)_q-R₅ es NCH(=O)OR₅ ó NCH(=S)SR₅.

En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que el Anillo de Amina es el Grupo B y NHC(=X)-(Y)_q-R₅ es NCH(=O)R₅ ó NCH(=S)R₅.

En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que el Anillo de Amina es el Grupo B y NHC(=X)-(Y)_q-R₅ es NCH(=O)SR₅ ó NCH(=S)OR₅.

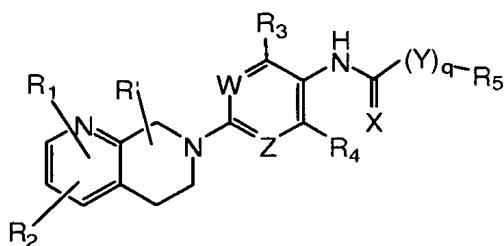
En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que el Anillo de Amina es el Grupo B y NHC(=X)-(Y)_q-R₅ es NCH(=O)OR₅ ó NCH(=S)SR₅.

En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA1 mostrada a continuación,



IA1

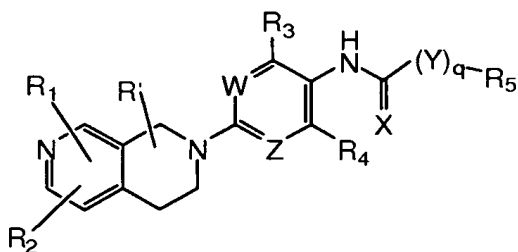
En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA2 mostrada a continuación,



IA2

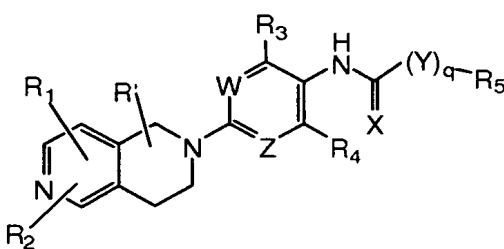
5

En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA3 mostrada a continuación,



IA3

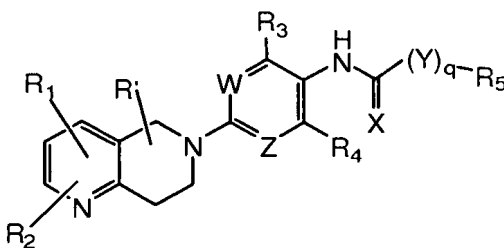
En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA4 mostrada a continuación,



IA4

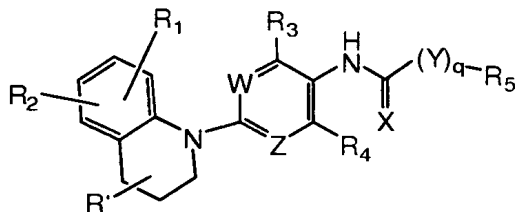
10

En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA5 mostrada a continuación,



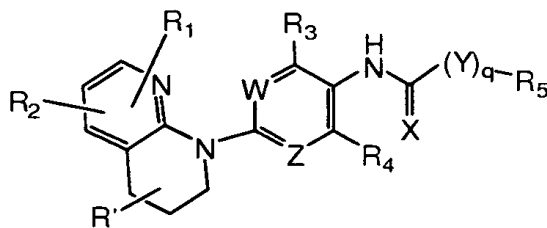
IA5

En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IB1 mostrada a continuación,



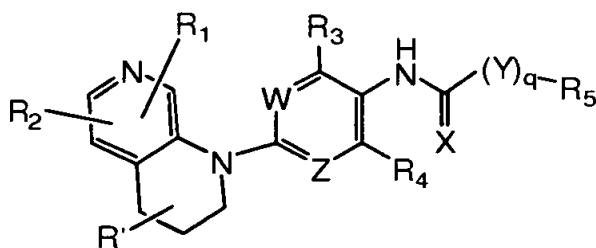
IB1

En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IB2 mostrada a continuación,



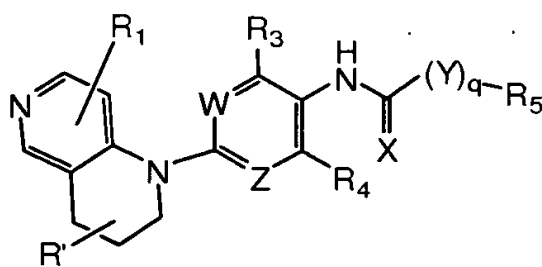
IB2

En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IB3 mostrada a continuación,



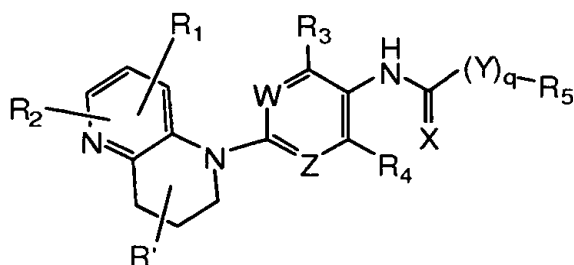
IB3

10 En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IB4 mostrada a continuación,



IB4

En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IB5 mostrada a continuación,



IB5

En una realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas IA1-IA5, en donde W y Z son ambos N.

En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas IA1-IA5, en donde W es N y Z es C.

- 5 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas IA1-IA5, en donde W es C y Z es N.

En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas IA1-IA5, en donde R' es H, halógeno, CF₃ o metilo.

- 10 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas IA1-IA5, en donde W y Z son ambos N y R' es H, F o metilo.

En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas IB1-IB5, en donde W y Z son ambos N.

En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas IB1-IB5, en donde W es N y Z es C.

- 15 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas IB1-IB5, en donde W es C y Z es N.

En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas IB1-IB5, en donde R' es H, halógeno, CF₃ o metilo.

- 20 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas IB1-IB5, en donde W y Z son ambos N y R' es H, F o metilo.

En una realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de cualquiera de las fórmulas IA1-IA5, en donde X es O, q = 1, Y es O, y R₅ es alquilo C₁-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_wCH₂-cicloalquilo C₃-C₆ o CH₂(CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆.

- 25 En una realización subgenérica aún más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de cualquiera de las fórmulas IA1-IA5, en donde X es O, q = 1, Y es O, y R₅ es alquilo C₁-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_wCH₂-cicloalquilo C₃-C₆ o CH₂(CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆; y R₁ es H, CF₃ o halógeno.

En una realización subgenérica aún más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de cualquiera de las fórmulas IA1-IA5, en donde X es O, q = 1, Y es O, y R₅ es alquilo C₁-C₆, sustituido con metoxi, metilito o halógeno; y R₁ es H, CF₃ o halógeno.

- 30 En una realización subgenérica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de cualquiera de las fórmulas IA1-IA5, en donde X es O, q = 1, Y es O, y R₅ es CR₆=CH-cicloalquilo C₃-C₆, CH=CR₆-cicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-cicloalqueno C₅-C₆, CH₂(CHR₆)_w-cicloalqueno C₅-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆.

En otra realización subgenérica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de cualquiera de las fórmulas IA1-IA5, en donde X es O, q = 1, Y es O, y R₅ es Ar₁, (CHR₆)_wAr₁; CH₂(CHR₆)_wAr₁ o (CHR₆)_wCH₂Ar₁.

- 35 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de cualquiera de las fórmulas IA1-IA5, en donde X es O, q = 1, Y es S, y R₅ es alquilo C₁-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_wCH₂-cicloalquilo C₃-C₆ o CH₂(CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆.

En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de cualquiera de las fórmulas IA1-IA5, en donde X es O, q = 1, Y es S, y R₅ es CR₆=CH-cicloalquilo C₃-C₆, CH=CR₆-cicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-cicloalqueno C₅-C₆, CH₂(CHR₆)_w-cicloalqueno C₅-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆.

- 40 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de cualquiera de las fórmulas IA1-IA5, en donde X es O, q = 1, Y es S, y R₅ es Ar₁, (CHR₆)_wAr₁; CH₂(CHR₆)_wAr₁ o (CHR₆)_wCH₂Ar₁.

En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de cualquiera de las fórmulas IA1-IA5, en donde X es O, q = cero, y R₅ es alquilo C₁-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_wCH₂-cicloalquilo C₃-C₆ o CH₂(CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆.

- 45 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de cualquiera de las fórmulas IA1-IA5, en donde X es O; q = cero; R₅ es alquilo C₁-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_wCH₂-cicloalquilo C₃-C₆ o CH₂(CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆; y R₁ es halógeno.

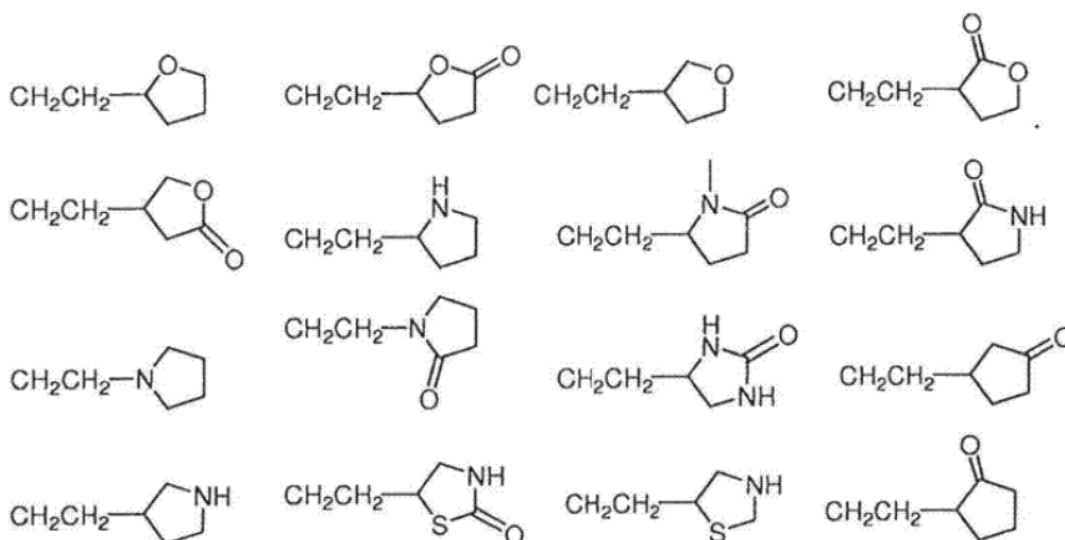
- 50 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de

IA1, IA2, IA3, IA4, IA5, IB1, IB1, IB2, IB3, IB4 ó IB5, en donde R_1 es halógeno; R_2 es H, halógeno o alquilo C_1-C_4 ; X es O y R_5 es alquilo C_1-C_6 , $(CHR_6)_w$ -cicloalquilo C_3-C_6 , $(CHR_6)_wCH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 o $CH_2(CHR_6)_w$ -cicloalquilo C_3-C_6 .

- 5 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA1, IA2, IA3, IA4, IA5, IB1, IB1, IB2, IB3, IB4 ó IB5, en donde R_1 es halógeno o halometilo; R_2 es H, halógeno o alquilo C_1-C_4 ; X es O y R_5 es alquilo C_1-C_6 , $(CHR_6)_w$ -cicloalquilo C_3-C_6 , $(CHR_6)_wCH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 o $CH_2(CHR_6)_w$ -cicloalquilo C_3-C_6 .

- 10 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA1, IA2, IA3, IA4, IA5, IB1, IB1, IB2, IB3, IB4 ó IB5, en donde R_1 es halógeno o halometilo; R_2 es H, halógeno o alquilo C_1-C_4 ; R' es halógeno, metilo o halometilo; X es O y R_5 es alquilo C_1-C_6 , $(CHR_6)_w$ -cicloalquilo C_3-C_6 , $(CHR_6)_wCH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 o $CH_2(CHR_6)_w$ -cicloalquilo C_3-C_6 .

En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA1, IA2, IA3, IA4, IA5, IB1, IB1, IB2, IB3, IB4 ó IB5, en donde X es O, q = cero y R_5 es alquilo C_3-C_6 , CH_2CH_2 -ciclopentilo o uno de los siguientes grupos:



- 15 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA1, IA2, IA3, IA4, IA5, IB1, IB1, IB2, IB3, IB4 ó IB5, en donde R_1 es halógeno o halometilo; R_2 es H, halógeno o alquilo C_1-C_4 ; X es O y R_5 es uno de los grupos anteriores.

- 20 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA1, IA2, IA3, IA4, IA5, IB1, IB1, IB2, IB3, IB4 ó IB5, en donde X es S, q = cero y R_5 es alquilo C_1-C_6 ó $(CHR_6)_w$ -cicloalquilo C_3-C_6 .

En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA1, IA2, IA3, IA4, IA5, IB1, IB1, IB2, IB3, IB4 ó IB5, en donde R_1 es H, CN, halógeno, CH_2CN , OH, NO_2 , CH_2F , CF_3 , CF_2CF_3 , alquilo C_1-C_6 o $C(=O)$ -alquilo C_1-C_6 .

- 25 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA1, IA2, IA3, IA4, IA5, IB1, IB1, IB2, IB3, IB4 ó IB5, en donde R_1 es $C(=O)$ -alquilo C_1-C_6 , $NHC(=O)$ -alquilo C_1-C_6 , $C(=O)N(CH_3)_2$, $C(=O)N(Et)_2$, $C(=O)NH$ -alquilo C_1-C_6 , $C(=O)O$ -alquilo C_1-C_6 u $OC(=O)$ -alquilo C_1-C_6 .

- 30 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA1, IA2, IA3, IA4, IA5, IB1, IB1, IB2, IB3, IB4 ó IB5, en donde R_1 es O-alquilo C_1-C_6 , S-alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $(CH_2)_m$ -cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalqueno C_3-C_6 , $(CH_2)_m$ -cicloalqueno C_3-C_6 , alqueno C_2-C_6 ó alquino C_2-C_6 .

En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA1, IA2, IA3, IA4, IA5, IB1, IB1, IB2, IB3, IB4 ó IB5, en donde R_1 es fenilo, piridilo, pirrolilo, $(CH_2)_m$ -piracilo, $(CH_2)_m$ -imidazolilo, $(CH_2)_m$ -oxazolilo, $(CH_2)_m$ -isoxazolilo, $(CH_2)_m$ -tiazolilo, $(CH_2)_m$ -piridilo, $(CH_2)_m$ -isotiazolilo, $(CH_2)_m$ -fenilo, $(CH_2)_m$ -pirrolilo ó $(CH_2)_m$ -pirimidilo.

- 35 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA1, IA2, IA3, IA4, IA5, IB1, IB1, IB2, IB3, IB4 ó IB5, en donde R_1 es $C(=O)$ -alquilo C_1-C_6 , $NHC(=O)$ -alquilo C_1-C_6 , $C(=O)N(CH_3)_2$, $C(=O)N(Et)_2$, $C(=O)NH$ -alquilo C_1-C_6 , $C(=O)O$ -alquilo C_1-C_6 u $OC(=O)$ -alquilo C_1-C_6 , y R_5 es alquilo C_5-C_6 ó CH_2 -cicloalquilo C_3-C_6 .

- En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA1, IA2, IA3, IA4, IA5, IB1, IB2, IB3, IB4 ó IB5, en donde R₁ O-alquilo C₁-C₆, S-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, (CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₆, (CH₂)_m-cicloalqueno C₃-C₆, alqueno C₂-C₆ ó alquino C₂-C₆, y R₅ es alquilo C₅-C₆ ó CH₂-cicloalquilo C₃-C₆.
- 5 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA1, IA2, IA3, IA4, IA5, IB1, IB2, IB3, IB4 ó IB5, en donde R₁ es fenilo, piridilo, pirrolilo, (CH₂)_m-imidazolilo, (CH₂)_m-piracilo, (CH₂)_m-oxazolilo, (CH₂)_m-isoxazolilo, (CH₂)_m-tiazolilo, (CH₂)_m-isotiazolilo, (CH₂)_m-fenilo, (CH₂)_m-pirrolilo, (CH₂)_m-piridilo ó (CH₂)_m-pirimidilo, y R₅ es alquilo C₅-C₆ ó CH₂-cicloalquilo C₃-C₆.
- 10 En una realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de cualquiera de las fórmulas IA1-IA5, en donde X es O, q = 1, Y es O, y R₅ es Ar₁ ó CH₂-Ar₁, en donde Ar₁ es fenilo no sustituido, fenilo monosustituido, piridilo no sustituido o pirrolilo no sustituido.
- En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de cualquiera de las fórmulas IA1-IA5, en donde X es O, q = cero, y R₅ es Ar₁ ó CH₂-Ar₁, en donde Ar₁ es fenilo no sustituido, fenilo monosustituido, piridilo no sustituido o pirrolilo no sustituido.
- 15 En otra realización subgenérica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA o IB, en donde R₁ y R₂ forman un grupo fenilo fusionado, X es O, q = 1, Y es O, y R₅ es alquilo C₁-C₆ ó (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆.
- En otra realización subgenérica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA o IB, en donde R₁ y R₂ forman un grupo piridilo fusionado, X es O, q = 1, Y es O, y R₅ es alquilo C₁-C₆ ó (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆.
- 20 En otra realización subgenérica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA1, IA2, IA3, IA4, IA5, IB1, IB2, IB3, IB4 ó IB5, en donde R₁ es halógeno, alquilo C₁-C₆, mono-halo-alquilo C₁-C₆, CN, di-halo-alquilo C₁-C₆, CF₃, CN u O-alquilo C₁-C₆, y R₅ es alquilo C₅-C₆ o CH₂-cicloalquilo C₃-C₆.
- En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA1, IA2, IA3, IA4, IA5, IB1, IB2, IB3, IB4 ó IB5, en donde R₁ es halógeno, ciano, CF₃ o metoxi, R₂ es H o metilo, R' es H, halógeno o metilo, y R₅ es alquilo C₅-C₆ o CH₂-cicloalquilo C₃-C₆.
- 25 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA1, IA2, IA3, IA4, IA5, IB1, IB2, IB3, IB4 ó IB5, en donde R' es halógeno, CF₃ o alquilo C₁-C₃.
- En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA1, IA2, IA3, IA4, IA5, IB1, IB2, IB3, IB4 ó IB5, en donde R₁ es halógeno; R₂ es H o metilo, R' es H, halógeno o metilo; y R₅ es alquilo C₅-C₆ ó CH₂-cicloalquilo C₃-C₆.
- 30 En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R₁ ó R₅ es CH₂Ar₁ ó CH₂CH₂-Ar₁, en donde Ar₁ es fenilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo o tiazolilo.
- En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R₁ y R₂ forman pirrolo, imidazolo, oxazolo o tiazolo.
- 35 En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R₁ ó R₅ es CH₂Ar₁ ó CH₂CH₂-Ar₁, en donde Ar₁ es isoxazolilo o isotiazolilo.
- En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R₁ ó R₅ es CH₂Ar₁ ó CH₂CH₂-Ar₁, en donde Ar₁ es quinolilo o isoquinolilo.
- En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R₁ ó R₅ es CH₂Ar₁ ó CH₂CH₂-Ar₁, en donde Ar₁ es pirimidilo o purinilo.
- 40 En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R₁ ó R₅ es CH₂Ar₁ ó CH₂CH₂-Ar₁, en donde Ar₁ es indolilo, isoindolilo o bencimidazolilo.
- En una realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R₁ ó R₅ es CH₂Ar₁ ó CH₂CH₂-Ar₁, en donde Ar₁ es halo-fenilo.
- 45 En otra realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R₁ ó R₅ es CH₂Ar₁ ó CH₂CH₂-Ar₁, en donde Ar₁ es dihalofenilo o dihalopiridilo.
- En otra realización más específica, la invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula I, en donde Ar₁ es mono- o di-halotienilo, mono- o di-halofurilo, mono- o di-halobenzotienilo, o mono- o di-halobenzofurilo.
- En otra realización más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula I, en donde R₁ ó R₅ es CH₂Ar₁ ó CH₂CH₂-Ar₁, en donde Ar₁ es *o*-, *m*- o *p*-xililo u *o*-, *m*- o *p*-anisilo.
- 50 En otra realización más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula I, en donde R₁

ó R_5 es CH_2Ar_1 ó $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Ar}_1$, en donde Ar_1 es *m*- o *p*-cianofenilo o *m*- o *p*-cianometil fenilo.

En otra realización más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula I, en donde R_1 ó R_5 es CH_2Ar_1 ó $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Ar}_1$, en donde Ar_1 es fenilalquilo $\text{C}_2\text{-C}_5$.

- 5 En otra realización más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula I, en donde R_1 ó R_5 es CH_2Ar_1 ó $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Ar}_1$, en donde Ar_1 es 3,5-diclorofenilo o 3,5-difluorofenilo.

En una realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R_1 ó R_5 es Ar_1 , $(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$, $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$ ó $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{Ar}_1$, en donde Ar_1 es fenilo o piridilo, R_3 y R_4 son H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, sin sustituir o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados entre OH, OMe; R_1 es CN, CH_2CN o halógeno; q es 1; y X e Y son ambos O.

- 10 En una realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R_1 ó R_5 es Ar_1 , $(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$, $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$ ó $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{Ar}_1$, en donde Ar_1 es fenilo o piridilo, R_3 y R_4 son H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, sin sustituir o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados entre OH, OMe; R_1 es CN, CH_2CN o halógeno; q es 1; y X e Y son ambos O.

- 15 En otra realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R_5 es Ar_1 , $(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$, $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$ ó $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{Ar}_1$, en donde Ar_1 es fenilo o piridilo, R_1 es F, CH_2F , CHF_2 , CF_3 ó CF_2CF_3 , q es 1 y X e Y son ambos O.

En una realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R_1 ó R_5 es Ar_1 , $(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$, $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$ ó $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{Ar}_1$, en donde Ar_1 es fenilo o piridilo, R_1 es O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ó $\text{C(=O)-alquilo C}_1\text{-C}_6$, q es 1; y X e Y son ambos O.

- 20 En una realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R_1 ó R_5 es Ar_1 , $(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$, $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$ ó $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{Ar}_1$, en donde Ar_1 es fenilo o piridilo, R_1 es $\text{C(=O)O-alquilo C}_1\text{-C}_6$ ó $\text{OC(=O)-alquilo C}_1\text{-C}_6$, q es 1; y X e Y son ambos O.

- 25 En una realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R_5 es Ar_1 , $(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$, $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$ ó $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{Ar}_1$, en donde Ar_1 es fenilo o piridilo, R_1 es alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ ó alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, q es 1; y X e Y son ambos O.

En una realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R_5 es Ar_1 , $(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$, $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$ ó $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{Ar}_1$, en donde Ar_1 es fenilo o piridilo, R_1 es S-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, q es 1; y X e Y son ambos O.

- 30 En una realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R_5 es Ar_1 , $(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$, $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$ ó $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{Ar}_1$, en donde Ar_1 es fenilo o piridilo, R_3 y R_4 son H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, R_1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, q es cero y X es O.

En una realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R_5 es Ar_1 , $(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$, $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$ ó $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{Ar}_1$, en donde Ar_1 es fenilo o piridilo, R_3 y R_4 son H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, R_1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, q es 1; y X es O.

- 35 En una realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R_5 es Ar_1 , $(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$, $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$ ó $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{Ar}_1$, en donde Ar_1 es fenilo o piridilo, R_3 y R_4 son H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, R_1 es CN, CH_2CN o halógeno, q es 1, Y es O y X es O.

- 40 En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R_5 es Ar_1 , $(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$, $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$ ó $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{Ar}_1$, en donde Ar_1 es tienilo, furilo, benzotienilo o benzofurilo; R_3 y R_4 son, de forma independiente, H, metilo o etilo; y R_5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, ó $(\text{CHR}_6)_w\text{-cicloalquilo-C}_3\text{-C}_6$.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R_5 es Ar_1 , $(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$, $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$ ó $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{Ar}_1$, en donde Ar_1 es pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo o tiazolilo; R_3 y R_4 son, de forma independiente, H, metilo o etilo; y R_5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, ó $(\text{CHR}_6)_w\text{-cicloalquilo-C}_3\text{-C}_6$.

- 45 En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R_5 es Ar_1 , $(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$, $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{Ar}_1$ ó $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{Ar}_1$, en donde Ar_1 es oxazolilo o isotiazolilo; R_3 y R_4 son, de forma independiente, H, metilo o etilo; y R_5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, ó $(\text{CHR}_6)_w\text{-cicloalquilo-C}_3\text{-C}_6$.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que R_5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en donde el grupo alquilo está sustituido con uno o dos grupos seleccionados, de manera independiente, entre OH, OMe, OEt, F, CF_3 , Cl o CN.

- 50 En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que R_5 es $(\text{CHR}_6)_w\text{-cicloalquilo C}_3\text{-C}_6$, en donde w es 1 ó 2 y R_6 es H o metilo, y en donde el grupo cicloalquilo está sustituido con Me, OH, OMe, OEt, F, CF_3 , Cl o CN.

En una realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que R_5 es $(CH_2)_w$ -cicloalquilo C_5-C_6 o $(CH_2)_w$ -heterocicloalquilo C_5-C_6 .

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que R_5 es $CH=CH$ -cicloalquilo C_3-C_6 o $CH=CH$ -heterocicloalquilo C_3-C_6 , en donde el doble enlace carbono-carbono tiene configuración E.

- 5 En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que R_5 es $CH=CH$ -cicloalquilo C_3-C_6 o $CH=CH$ -heterocicloalquilo C_3-C_6 , en donde el doble enlace carbono-carbono tiene configuración Z.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que R_5 es $CH_2-CH=CH$ -cicloalquilo C_3-C_6 o $CH_2-CH=CH$ -heterocicloalquilo C_3-C_6 , en donde el doble enlace carbono-carbono tiene configuración E.

- 10 En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que R_5 es $CH_2-CH=CH$ -cicloalquilo C_3-C_6 o $CH_2-CH=CH$ -heterocicloalquilo C_3-C_6 , en donde el doble enlace carbono-carbono tiene configuración Z.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que R_5 es $CH=CH-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 o $CH=CH-CH_2$ -heterocicloalquilo C_3-C_6 , en donde el doble enlace carbono-carbono tiene configuración E.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que R_5 es $CH=CH-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 o $CH=CH-CH_2$ -heterocicloalquilo C_3-C_6 , en donde el doble enlace carbono-carbono tiene configuración Z.

- 15 En otra realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que R_5 es $(CHR_6)_w$ -cicloalquilo- C_3-C_6 o $(CHR_6)_w$ -heterocicloalquilo C_3-C_6 , en donde el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo está monosustituido.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que R_5 es $CH=CH-CH_2$ -cicloalquilo- C_3-C_6 o $CH=CH-CH_2$ -heterocicloalquilo C_3-C_6 , en donde el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo está monosustituido.

- 20

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que R_5 es alquilo C_5-C_6 .

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que q es cero y R_5 es alquilo CH_2-C_4 ó alquilo CH_2-C_5 .

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que R_5 es alquínilo C_2-C_6 .

- 25 En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en el que R_5 es alquénilo C_2-C_6 .

En una realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA1, IA2, IA3, IA4 o IA5, en donde X es O, R_2 , R' y R_3 son H, y q = cero.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IB1, IB2, IB3, IB4 o IB5, en donde X es O, R_2 , R' y R_3 son H, y q = cero.

- 30 En una realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA1, IA2, IA3, IA4 o IA5, en donde X es O, R_2 y R' son H, R_3 y R_4 son metilo o metoxi, y q = cero.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IB1, IB2, IB3, IB4 o IB5, en donde X es O, R_2 y R' son H, R_3 y R_4 son metilo o metoxi, y q = cero.

- 35 En una realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de cualquiera de las fórmulas IB1-IB5, en donde X es O; q = 1; Y es O y R_5 es alquilo C_1-C_6 , CH_2 -cicloalquilo C_3-C_6 , $CH=CH$ -cicloalquilo C_3-C_6 ó $CH=CH-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 .

En una realización subgenérica aún más preferida, esta invención proporciona o contempla un compuesto de cualquiera de las fórmulas IB1-IB5, en donde X es O; q = 1; Y es O y R_5 es alquilo C_1-C_6 , sustituido con metoxi, metililo o halógeno.

- 40 En una realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA1, IA2, IA3, IA4 o IA5, en donde X es O, R_2 y R' son H, R_3 y R_4 son metilo o metoxi, R_5 es alquilo C_5-C_6 , y q = cero.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IB1, IB2, IB3, IB4 o IB5, en donde X es O, R_2 y R' son H, R_3 y R_4 son metilo o metoxi, R_5 es alquilo C_5-C_6 , y q = cero.

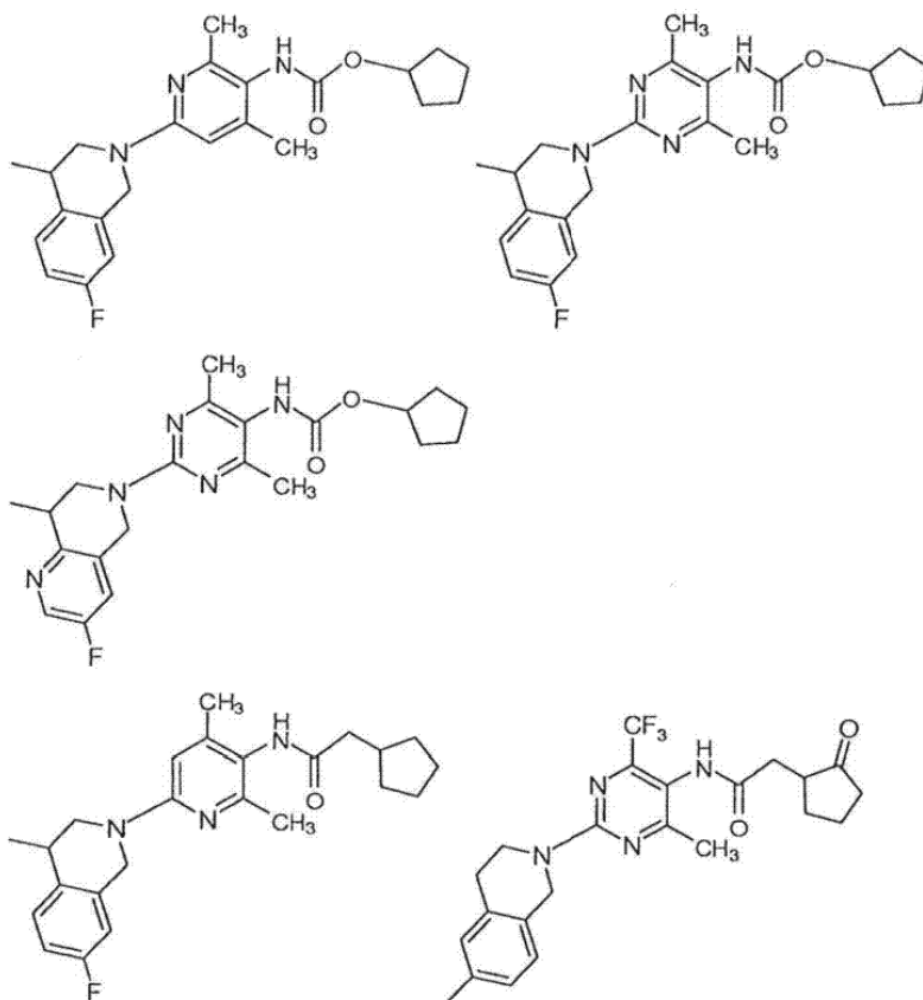
Descripción Detallada de la Invención

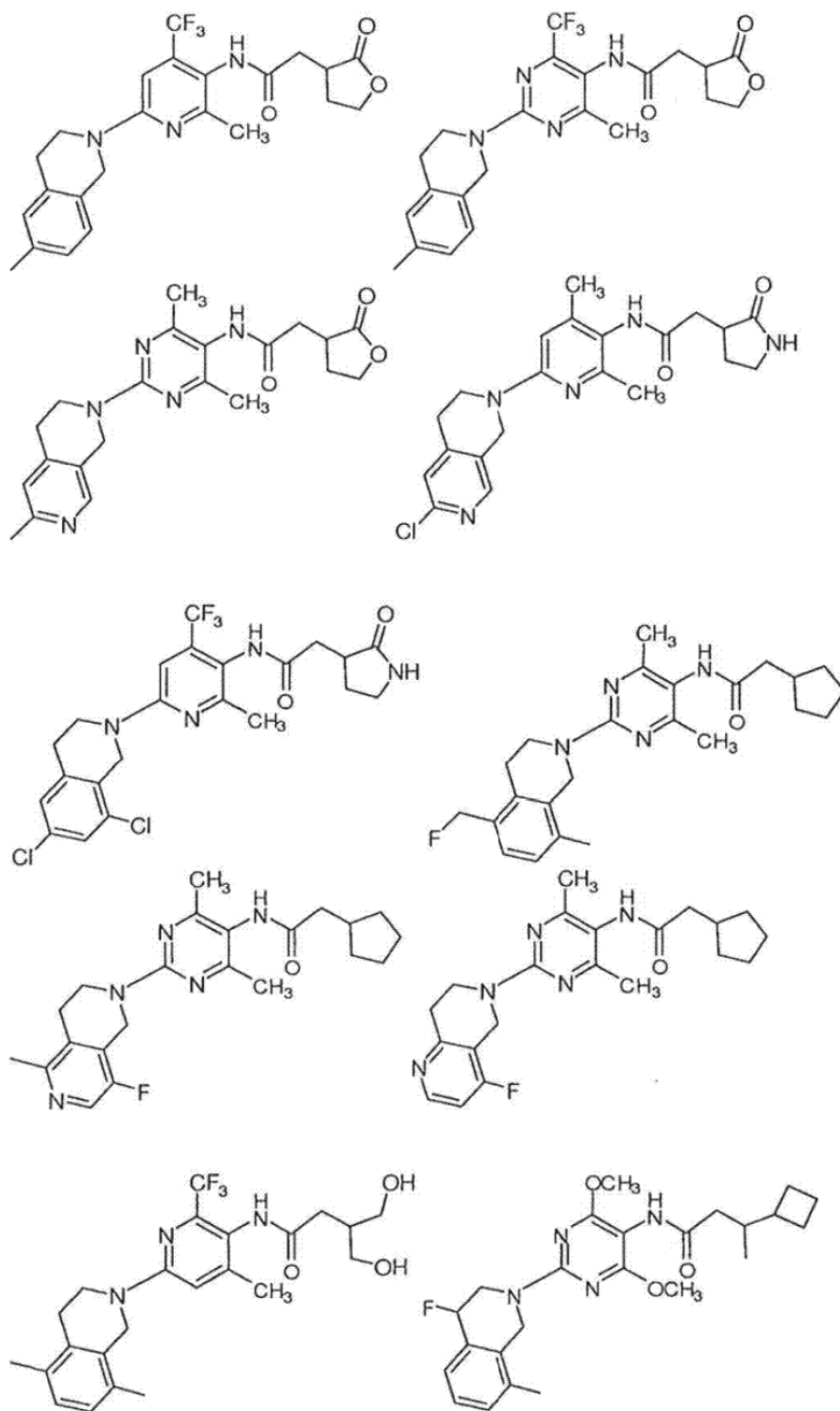
- 45 Tal como se emplea en la presente memoria, el término heterocicloalquilo denota un resto carbocíclico saturado en el que uno o más átomos de carbono del anillo es reemplazado por un átomo seleccionado entre O, N y S. Tal como se usa en la presente memoria, el término heterocicloalquénilo denota un resto carbocíclico mono- o poli-insaturado en el que uno o más átomos de carbono del anillo es reemplazado por un átomo seleccionado entre O, N y S. Tal

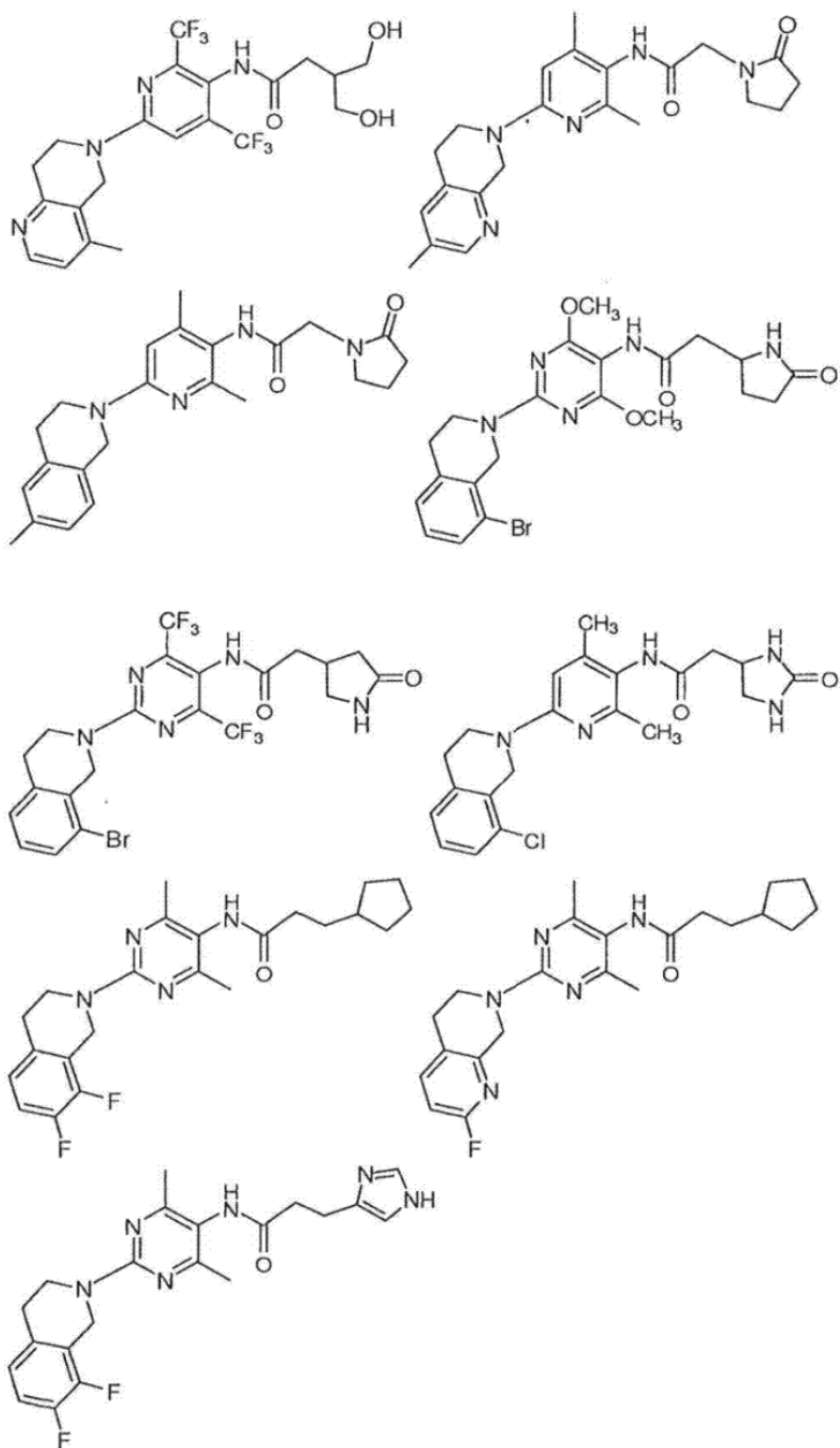
como se usa en la presente memoria, el término heteroarilo denota un sistema de anillo aromático mono- o bi-cíclico en el que uno o más átomos de anillo son O, N y/o S.

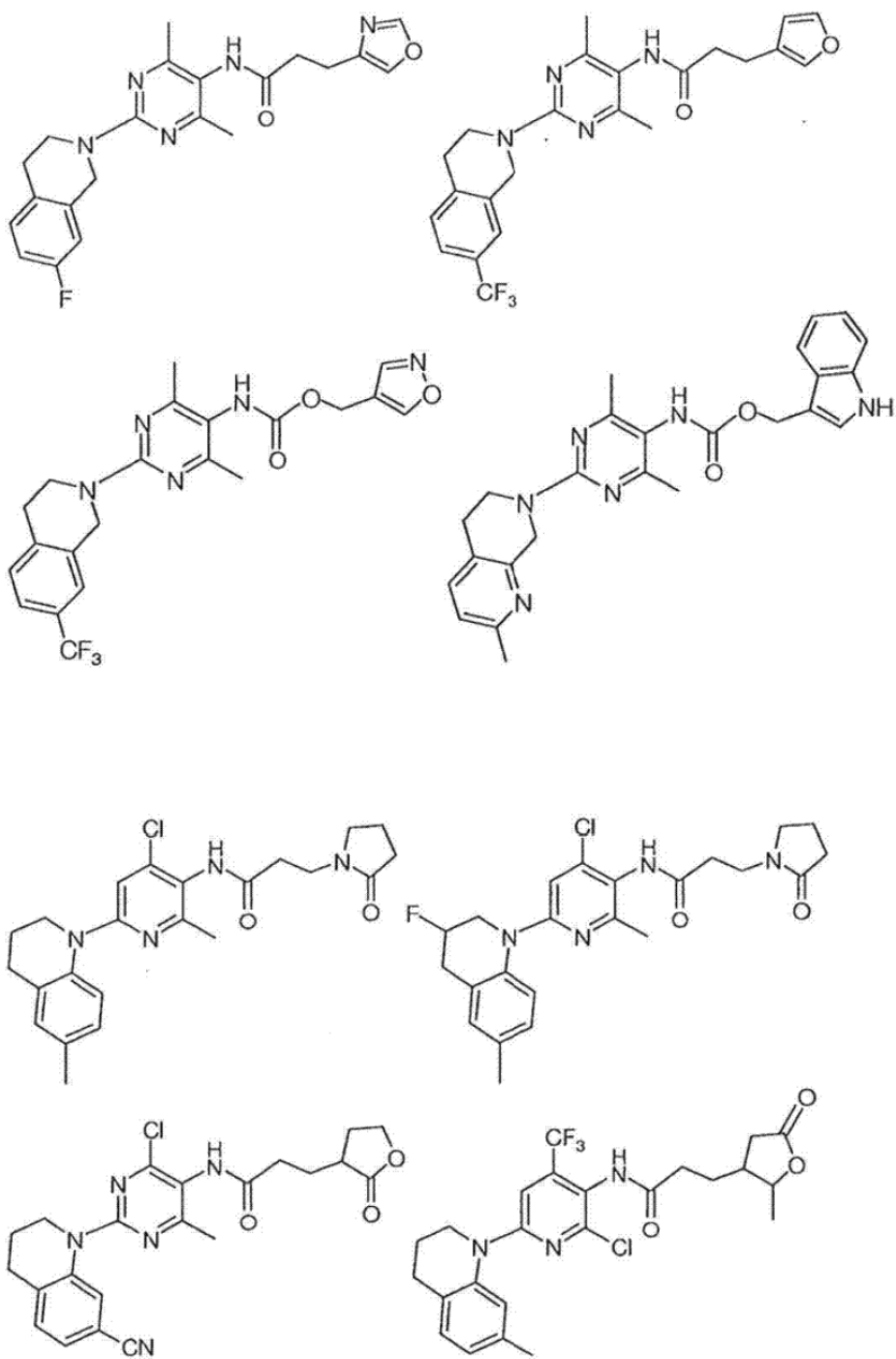
Ejemplos Proféticos

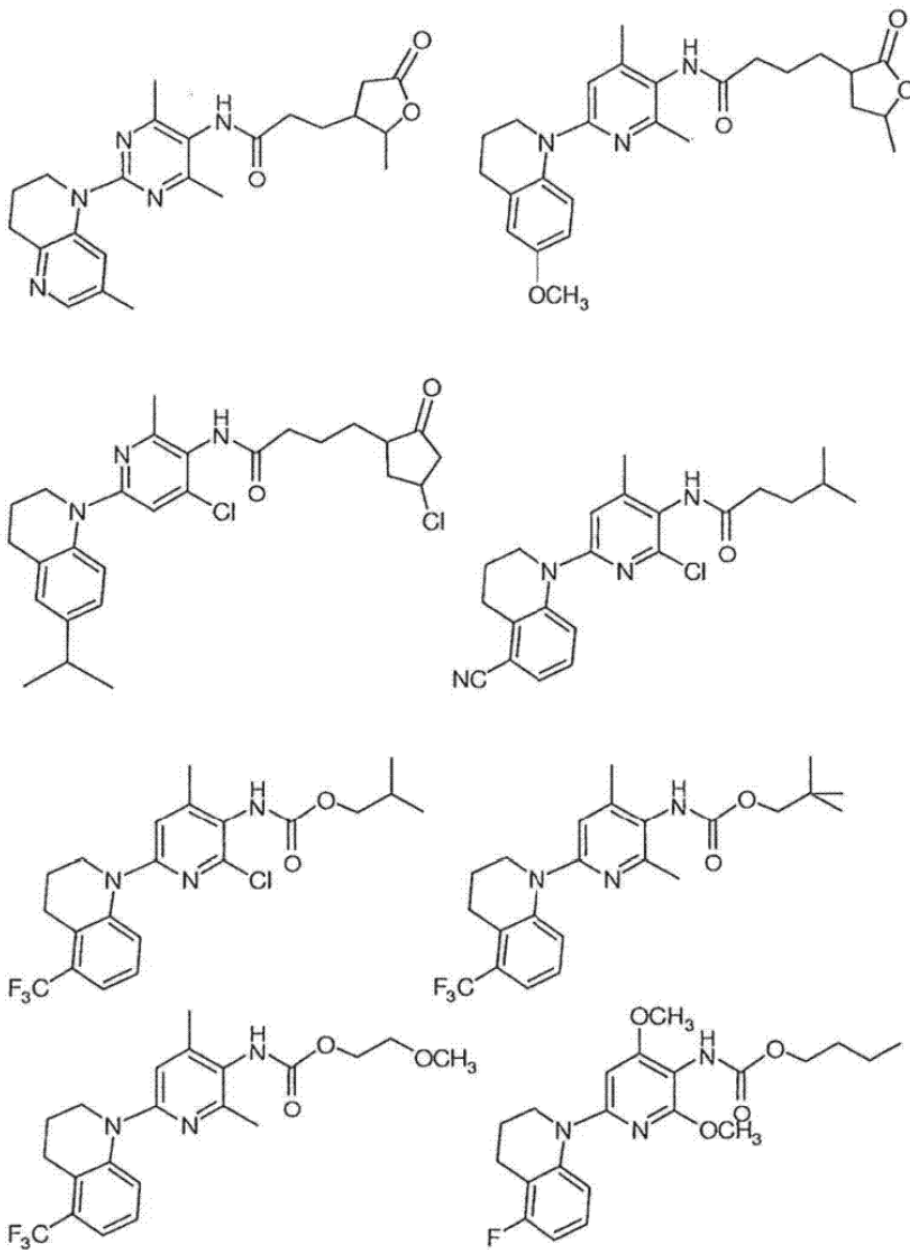
5 Los ejemplos mostrados a continuación tienen el objetivo de ilustrar, sin limitar, el abanico de compuestos contemplados en esta invención.

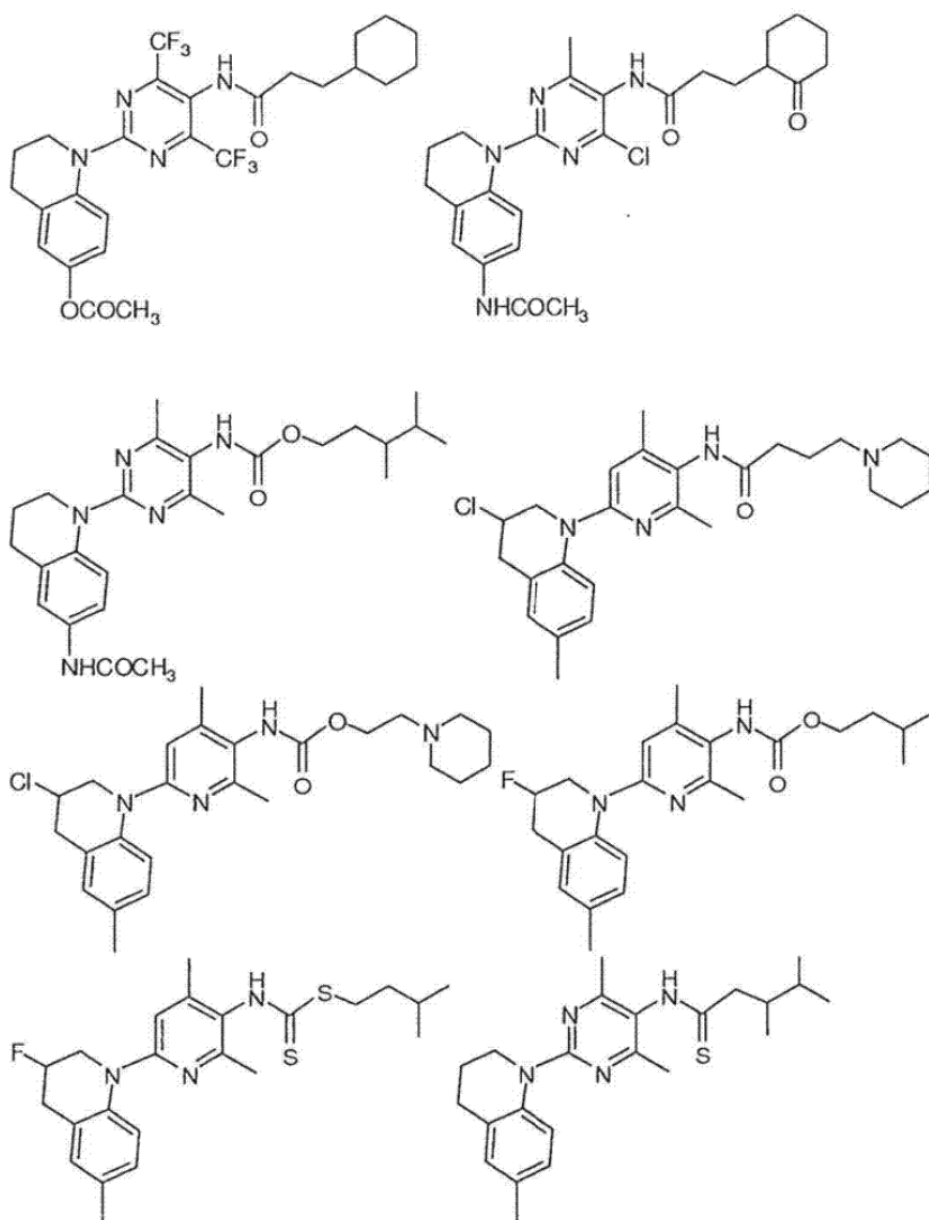


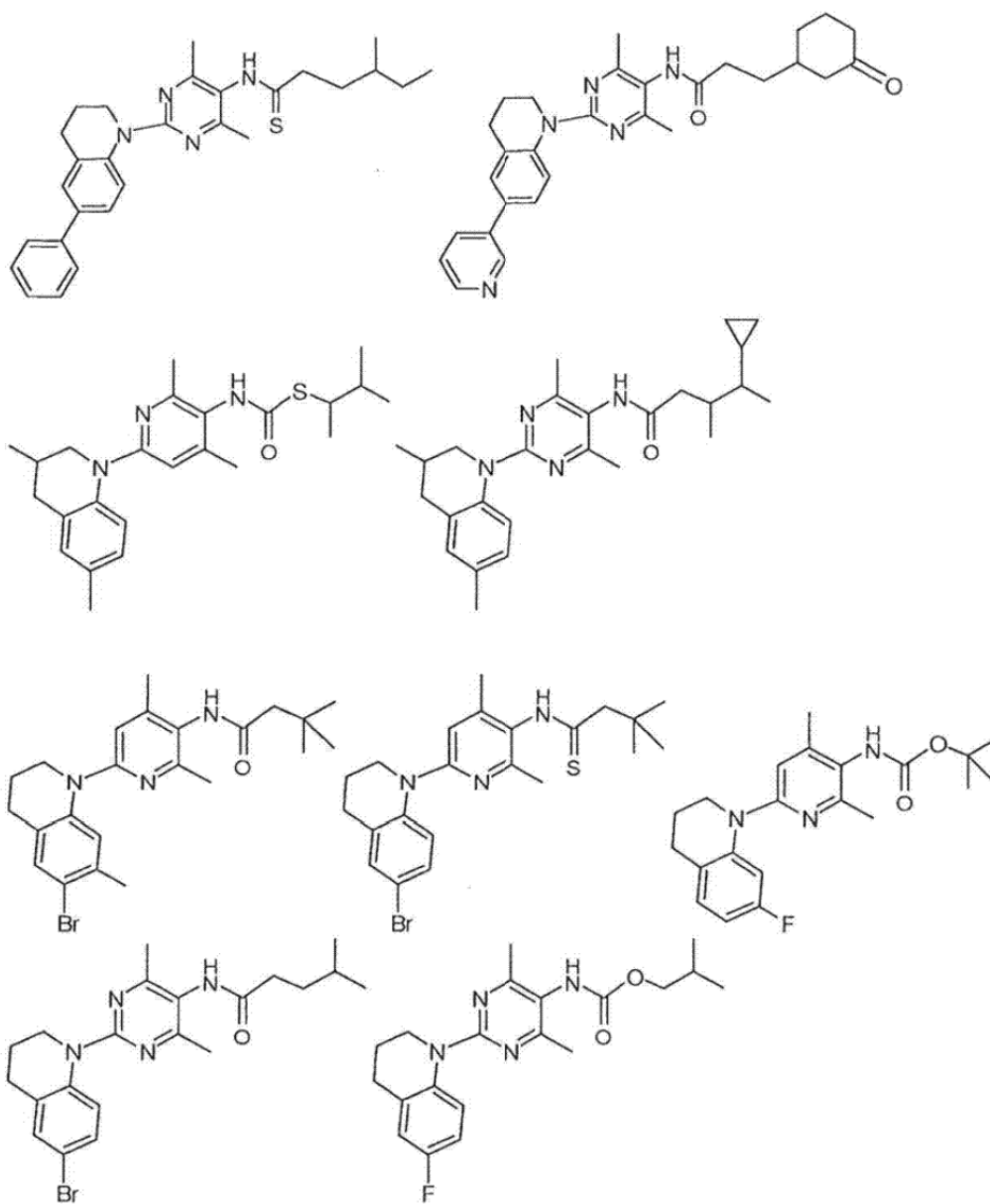


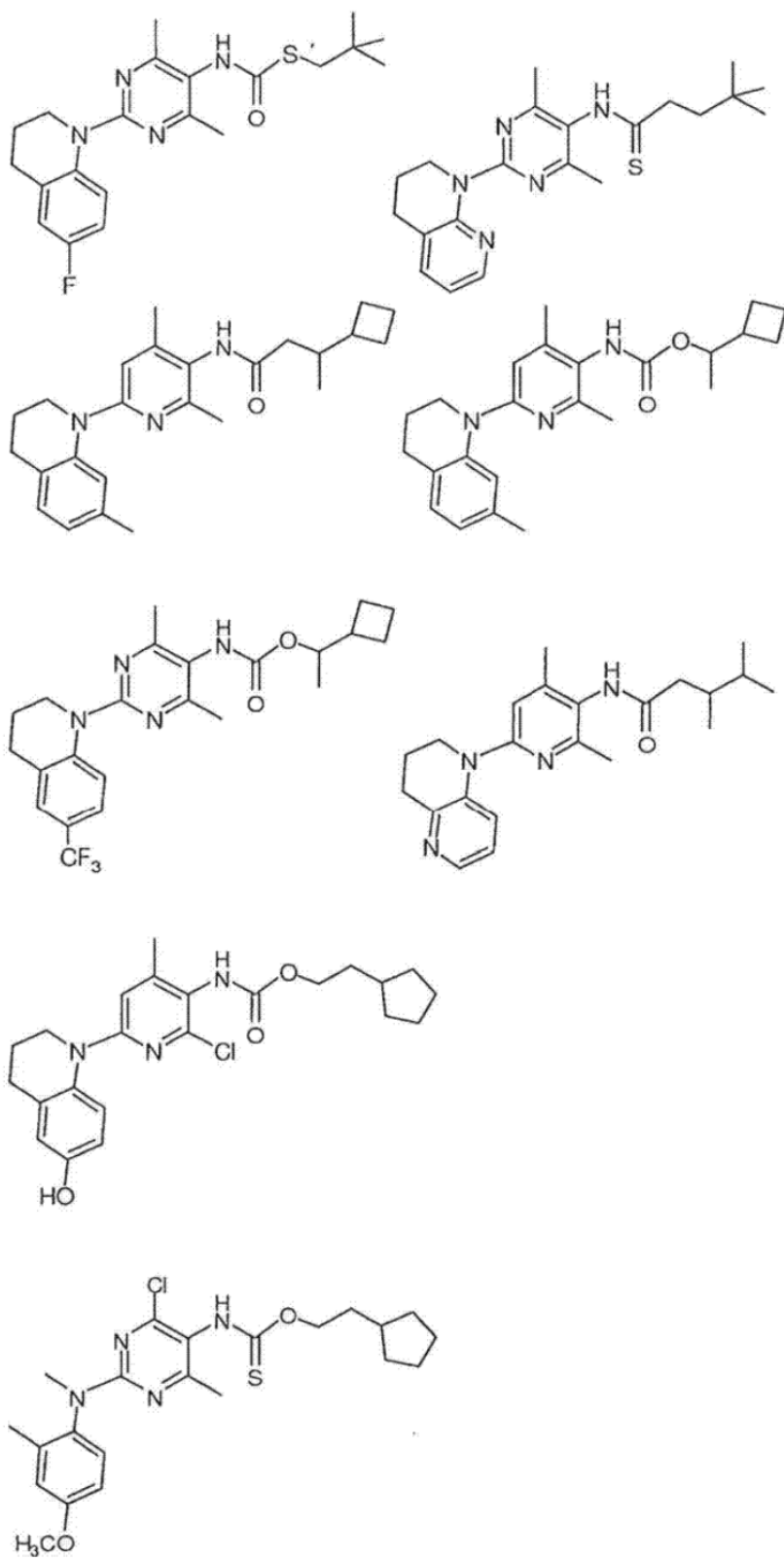


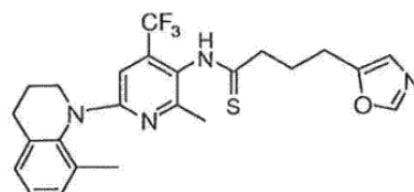
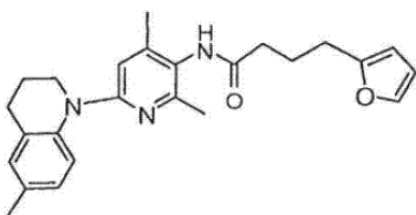
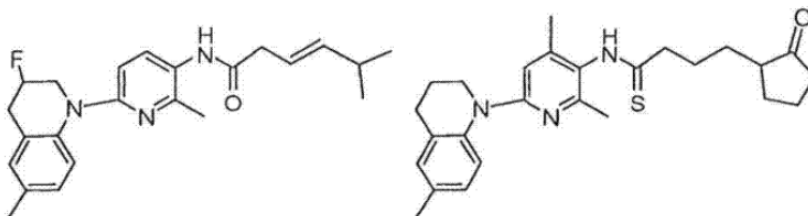
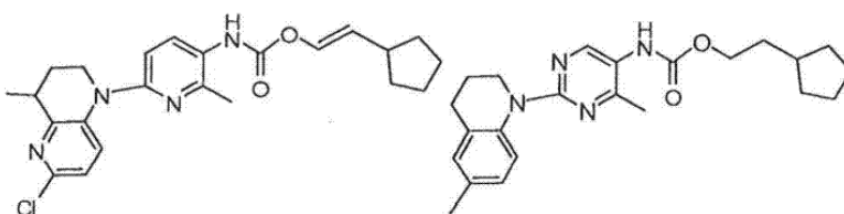
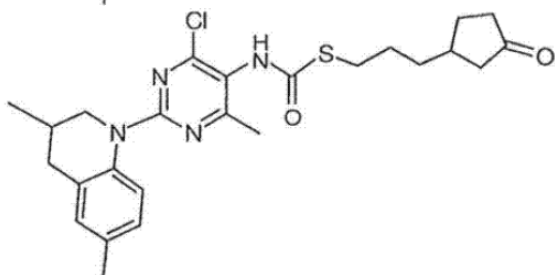
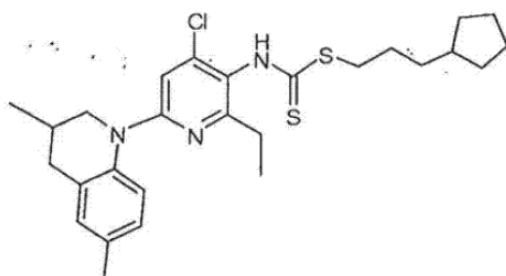










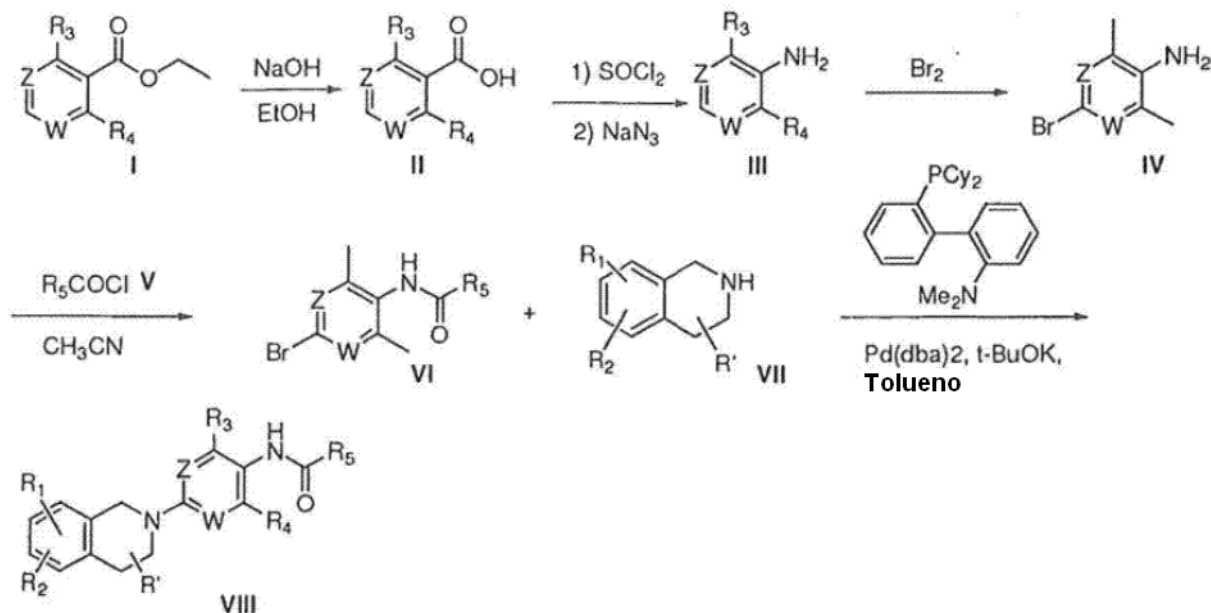


Preparación de compuestos

Preparación de compuestos como potenciales abridores de canal KCNQ

Sección I. La preparación de compuestos de fórmula VIII se describe en el Esquema 1.

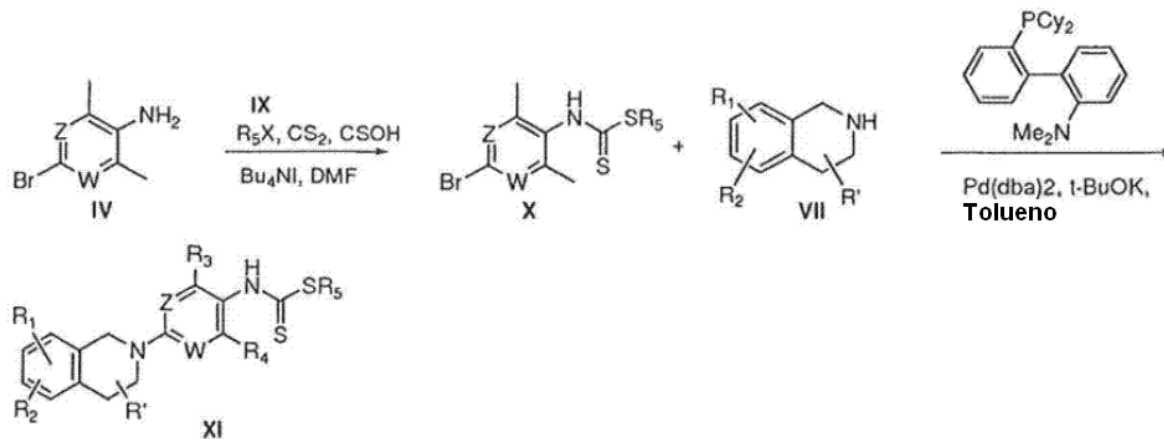
Esquema 1:



5

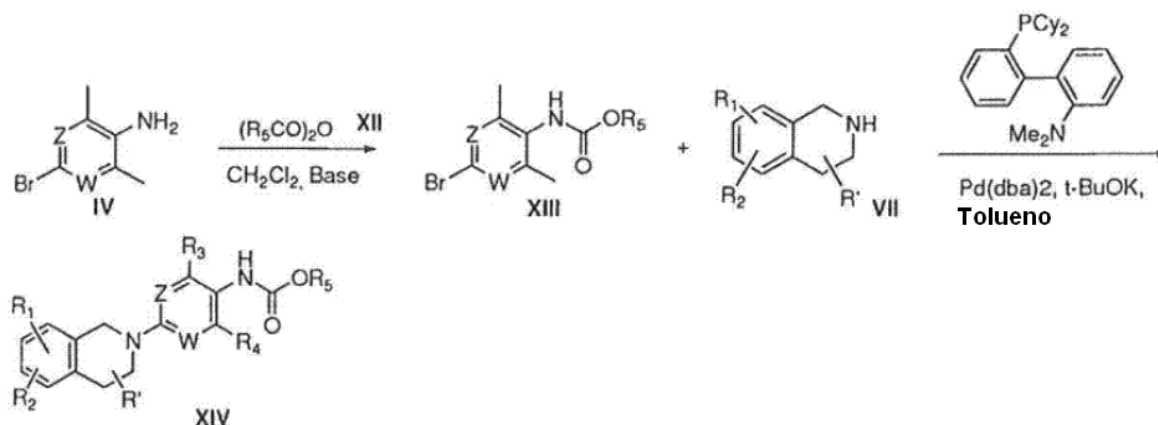
Sección II. La preparación de compuestos de fórmula XI se describe en el Esquema 2.

Esquema 2:



Sección III. La preparación de compuestos de fórmula XIV se describe en el Esquema 3.

Esquema 3:



Sección IV. La preparación de compuestos de fórmula XV se describe en el Esquema 4.

Esquema 4:



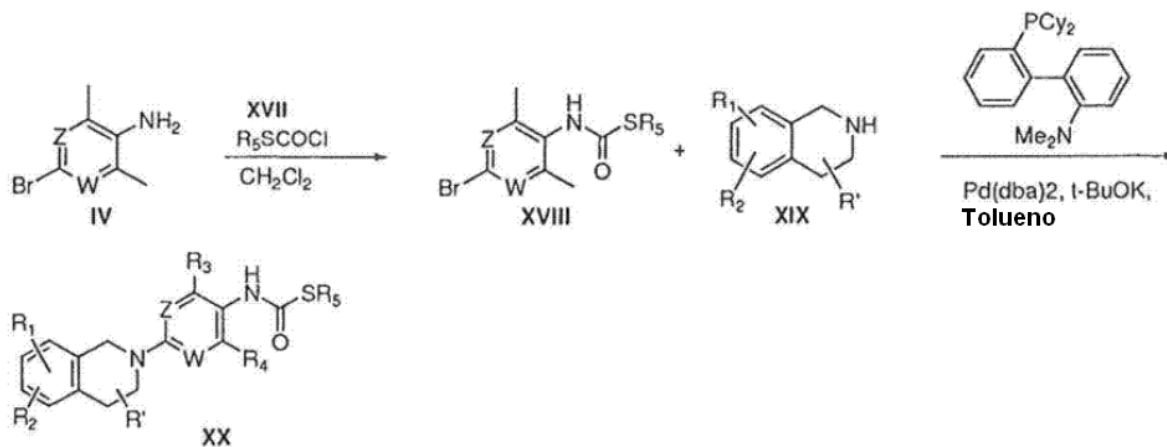
5 **Sección V.** La preparación de compuestos de fórmula XVI se describe en el Esquema 5.

Esquema 5:



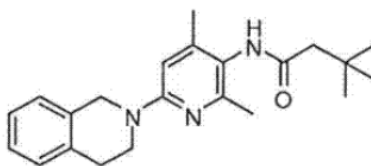
Sección VI. La preparación de compuestos de fórmula XX se describe en el Esquema 6.

Esquema 6:

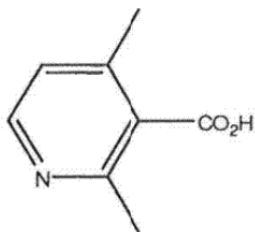


Ejemplos

Ejemplo 1: N-(6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida:



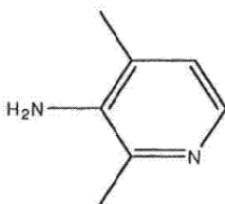
5 Etapa 1. Síntesis de ácido 2,4-dimetilnicotínico, **1a**

**1a**

Se agitó una mezcla de 2,4-dimetilnicotinato de etilo (3,58 g, 20 mmol) y una disolución acuosa de NaOH (10M, 20 mL) en etanol (20 mL) a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió metanol (200 mL) seguido de HCl acuoso (10 M) para ajustar el pH a 7. El precipitado resultante (NaCl) se retiró mediante filtración.

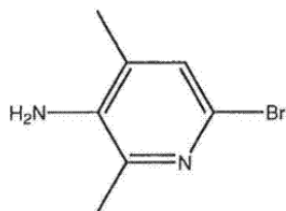
El filtrado se concentró hasta dejar aproximadamente 20 mL y se añadió de nuevo metanol (100 mL) para precipitar el resto de cloruro sódico. La precipitación (NaCl) se repitió hasta eliminar todo el NaCl de la disolución metanólica de la mezcla de reacción. La mezcla se concentró hasta sequedad para dar lugar a **1a** (3,01 g, 19,9 mmol, 99%).

Etapa 2. Síntesis de 2,4-dimetil-3-aminopiridina, **1b**

**1b**

Se calentó una mezcla de **1a** (0,98 g, 6,5 mmol) y cloruro de tionilo (5 mL) a 60°C durante 1 hora. La mezcla se concentró hasta sequedad. A continuación se disolvió la mezcla en acetona (10 mL) antes de la adición de NaN₃ (0,65 g, 10 mmol) y agua (5 mL). La disolución se calentó a 70°C durante 1 hora. Se evaporó la acetona de la mezcla de reacción que se lavó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se sometió a cromatografía para dar lugar a **1b** (0,585 g, 4,79 mmol, 74%).

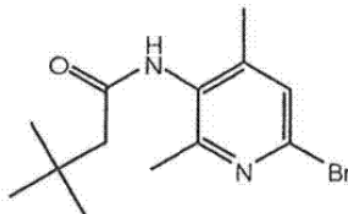
Etapa 3. Síntesis de 6-bromo-2,4-dimetil-3-aminopiridina, **1c**



1c

Se añadió una disolución de bromo en diclorometano (0,96 g en 5 mL) a una disolución de **1b** (0,585 g, 4,79 mmol) en diclorometano (25 mL) a 0°C a lo largo de 5 minutos. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se lavó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo y se sometió a cromatografía para dar lugar a **3c** (0,364 g, 1,81 mmol, 38%).

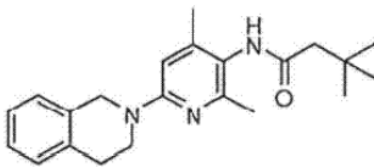
Etapa 4. Síntesis de N-(6-bromo-2,4-dimetilpiridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida, **1d**



1d

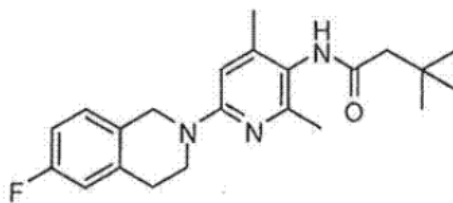
A una mezcla de **1c** (0,326 g, 1,81 mmol) y piridina (0,158 mL, 2 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió cloruro de *tert*-butilacetilo (0,242 g, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se lavó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se sometió a cromatografía para dar lugar a **1d** (0,361 g, 1,64 mmol, 91%).

Etapa 5. Síntesis de N-(6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida



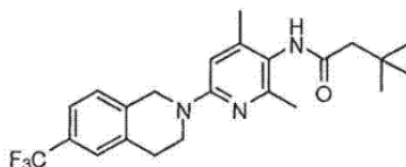
En un tubo se desgasificó una mezcla de **1d** (0,299 g, 1,0 mmol), 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,20 g, 1,5 mmol) en tolueno (10 mL) con un flujo de nitrógeno durante 15 minutos. A esta mezcla se añadió tris(diclorobencilidenacetona)-paladio (0) (0,046 g, 0,05 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N'-dimetilamino)-bifenilo (0,06 g, 0,15 mmol) y *tert*-butoxido de potasio (0,168 g, 1,5 mmol). El tubo se calentó mediante radiación microondas (Biotage Initiator®) durante 2 horas a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se sometió a cromatografía para dar lugar al producto del título (0,278 g, 0,79 mmol, 79%). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,14 (s, 9H); 2,19 (s, 3H); 2,27 (s, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,93 (t, J = 6,2 Hz, 2H); 3,84 (t, J = 6,2 Hz, 2H); 4,66 (s, 2H); 6,39 (s, 1H); 6,49 (bs, 1H); 7,15-7,19 (m, 4H).

Ejemplo 2: N-(6-(6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida



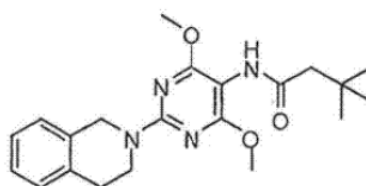
En un tubo se desgasificó una mezcla de **1d** (0,65 g, 2,15 mmol), 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (0,348 g, 2,6 mmol) en tolueno (15 mL) con un flujo de nitrógeno durante 15 minutos. A esta mezcla se añadió tris(diclorobencilidenacetona)-paladio (0) (0,052 g, 0,055 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N'-dimetilamino)-bifenilo (0,08 g, 0,2 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (0,437 g, 3,9 mmol). El tubo se calentó mediante radiación microondas (Biotage Initiator®) durante 6 horas a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se sometió a cromatografía para dar lugar al producto del título (0,584 g, 1,58 mmol, 73%). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,14 (s, 9H); 2,19 (s, 3H); 2,27 (s, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,91 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H); 3,82 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H); 4,62 (s, 2H); 6,38 (s, 1H); 6,50 (bs, 1H); 6,85-6,92 (m, 2H); 7,09-7,16 (m, 1H).

Ejemplo 3: N-(2,4-dimetil-6-(6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida

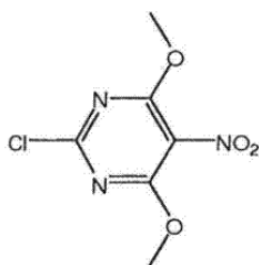


En un tubo se desgasificó una mezcla de **1d** (0,374 g, 1,25 mmol), 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (0,301 g, 1,5 mmol) en tolueno (15 mL) con un flujo de nitrógeno durante 15 minutos. A esta mezcla se añadió tris(diclorobencilidenacetona)-paladio (0) (0,037 g, 0,04 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N'-dimetilamino)-bifenilo (0,06 g, 0,15 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (0,336 g, 3,0 mmol). El tubo se calentó mediante radiación microondas (Biotage Initiator®) durante 6 horas a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se sometió a cromatografía para dar lugar al producto del título (0,326 g, 0,78 mmol, 63%). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,14 (s, 9H); 2,19 (s, 3H); 2,27 (s, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,91 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H); 3,82 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H); 4,62 (s, 2H); 6,39 (s, 1H); 6,55 (bs, 1H); 6,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,24 (s, 1H).

Ejemplo 4: N-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4,6-dimetoxipirimidin-5-il)-3,3-dimetilbutanamida



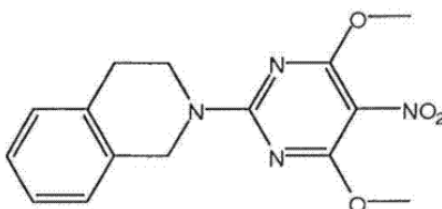
Etapa 1. Síntesis de 2-cloro-4,6-dimetoxi-5-nitropirimidina, **4a**



4a

- 5 Se añadió anhídrido triflico (4,25 g, 15 mmol) a una suspensión de nitrato de tetrametilamonio (2,04 g, 15 mmol) en diclorometano (40 mL) a 0°C a lo largo de 15 minutos. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas y a continuación se añadió a la mezcla una disolución de 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina (1,75 g en 10 mL, 10 mmol) a lo largo de 30 minutos. La mezcla se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en un baño de hielo, se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. A continuación la capa orgánica se lavó con salmuera, se concentró hasta sequedad para dar lugar a **4a** (2,13 g, 9,73 mmol, 97%).

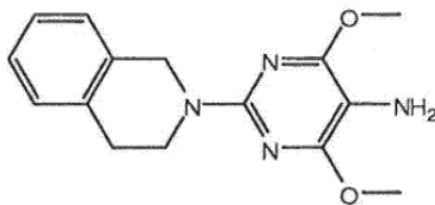
Etapla 2. Síntesis de 2-(4,6-dimetoxi-5-nitropirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, **4b**



4b

- 10 Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,304 g, 2 mmol) a una mezcla de **4a** (0,438 g, 2 mmol) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,293 g, 2,2 mmol) en DMF (3 mL) a 0°C a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó durante otros 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo y se sometió a cromatografía para dar lugar a **4b** (0,592 g, 1,87 mmol, 94%).

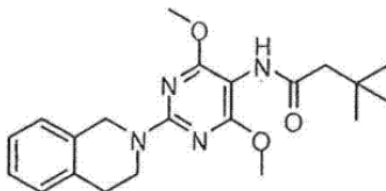
Etapla 3. Síntesis de 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4,6-dimetoxipirimidin-5-amina, **4c**



4c

- 15 Se agitó una suspensión de Nickel Raney® en una disolución metanólica de **4b** (0,57 g en 50 mL, 1,8 mmol) a una presión de 3,45 bar (50 psi) de atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional (0,51 g, 1,78 mmol, 99%).

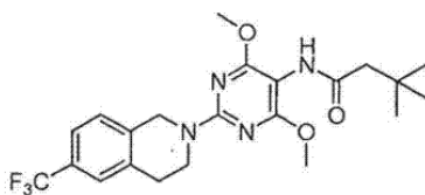
Etapla 4. Síntesis de N-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4,6-dimetoxipirimidin-5-il)-3,3-dimetilbutanamida, **4d**



4d

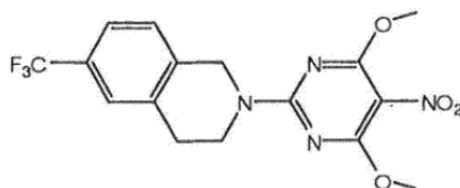
- 20 A una mezcla de **4c** (0,219 g, 0,76 mmol) y piridina (0,06 g, 0,76 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió cloruro de *tert*-butilacetilo (0,102 g, 0,76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se lavó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se sometió a cromatografía para dar lugar al compuesto del título (0,262 g, 0,73 mmol, 96%). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,10 (s, 9H); 2,20 (s, 2H); 2,90 (t, J = 5,8 Hz, 2H); 3,92 (s, 6H); 4,01 (t, J = 5,8 Hz, 2H); 4,87 (s, 2H); 6,14 (s, 1H); 7,15-7,19 (m, 4H).
- 25

Ejemplo 5: N-(4,6-dimetoxi-2-(6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)pirimidin-5-il)-3,3-dimetilbutanamida



Etapa 1. Ver ejemplo 4.

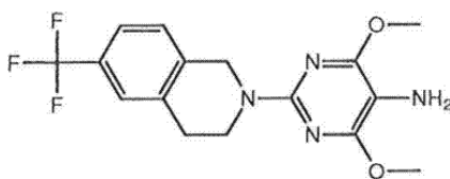
Etapa 2. Síntesis de 2-(4,6-dimetoxi-5-nitropirimidin-2-il)-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, **5b**



5b

- 5 Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,669 g, 4,4 mmol) a una mezcla de **4a** (0,438 g, 2 mmol) e hidrocloreuro de 6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,487 g, 2,05 mmol) en DMF (5 mL) a 0°C a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó durante otros 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo y se sometió a cromatografía para dar lugar a **5b** (0,76 g, 1,98 mmol, 99%).

Etapa 3. Síntesis de 4,6-dimetoxi-3-(6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)pirimidin-5-amina, **5c**



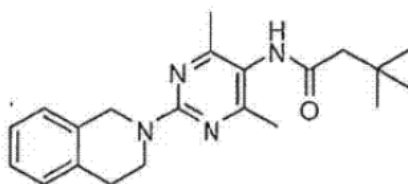
5c

- 10 Se agitó una suspensión de Nickel Raney® en una disolución metanólica de **5b** (0,76 g en 50 mL, 1,98 mmol) a una presión de 3,45 bar (50 psi) de atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional (0,69 g, 1,96 mmol, 99%).

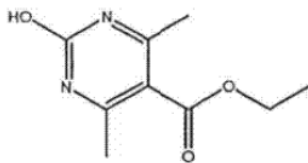
- 15 Etapa 4. Síntesis de N-(4,6-dimetoxi-2-(6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)pirimidin-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

- A una mezcla de **5c** (0,69 g, 1,96 mmol) y piridina (0,156 g, 2,0 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió cloruro de *terc*-butilacetilo (0,269 g, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se lavó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se sometió a cromatografía para dar lugar al compuesto del título (0,657 g, 1,45 mmol, 72%). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,10 (s, 9H); 2,20 (s, "H); 2,95 (t, J = 5,8 Hz, 2H); 3,92 (s, 6H); 4,04 (t, J = 5,8 Hz, 2H); 4,92 (s, 2H); 6,18 (s, 1H); 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

Ejemplo 6: N-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

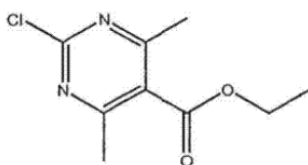


Etapa 1. Síntesis de 2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo, **6a**

**6a**

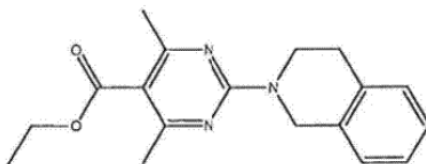
Se calentó una mezcla de diacetoacetato de etilo (17,22 g, 100 mmol), urea (9,61 g, 160 mmol) y HCl (10 M, 4 mL) en etanol (400 mL) hasta 90°C durante 12 horas. La mezcla se concentró hasta quedarse en 200 mL y a continuación se enfrió a -20°C para permitir la precipitación. La mezcla se filtró a temperatura ambiente para obtener **6a** en forma de granulado sólido (5,32 g, 2,71 mmol, 27%).

Etapa 2. Síntesis de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo, **6b**

**6b**

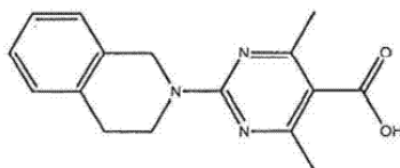
Se añadió oxiclورو de fósforo (2,8 mL, 30 mmol) a una mezcla de **6a** (1,47 g, 7,5 mmol), cloruro de benciltriethylamonio (1,71 g, 7,5 mmol) y N,N-dimetilanilina (1,82 g, 15 mmol) en acetonitrilo (30 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo y se neutralizó con NaHCO₃. La disolución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se sometió a cromatografía para obtener **6b** (1,02 g, 4,75 mmol, 63%).

Etapa 3. Síntesis de 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo, **6c**

**6c**

Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,086 g, 7,15 mmol) a una mezcla de **6b** (1,02 g, 4,75 mmol) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,95 g, 7,13 mmol) en DMSO (5 mL) a 0°C a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó durante otros 5 minutos adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo y se sometió a cromatografía para dar lugar a **6c** (1,43 g, 4,5 mmol, 95%).

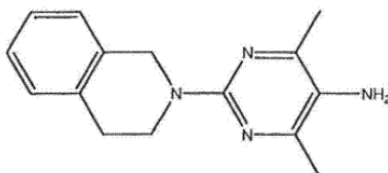
Etapa 4. Síntesis de ácido 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4,6-dimetilpirimidina-5-carboxílico, **6d**

**6d**

Se sometió una mezcla de **6c** (1,43 g, 4,5 mmol) y una disolución acuosa de NaOH (10 M, 20 mL) en etanol (20 mL)

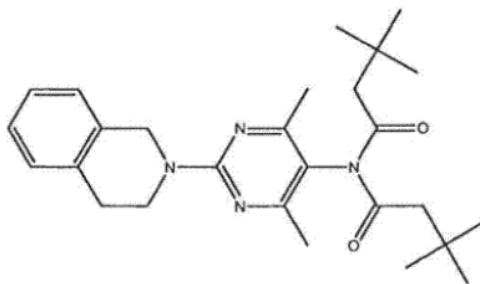
durante 6 horas. A la mezcla se añadieron 100 mL de agua y a continuación la mezcla se lavó con diclorometano (100 mL). La fase acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico a pH=6. El producto se precipitó a pH=6. Tras la filtración se obtuvo **6d** en forma de polvo blanco (1,10 g, 3,88 mmol, 86%).

Etapa 5. Síntesis de 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-amina, **6e**

**6e**

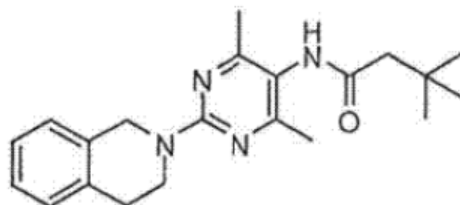
Se añadió **9d** (0,8 g, 2,82 mmol) a cloruro de tionilo frío (-20°C) (5 mL). La mezcla se calentó hasta 70°C durante 1 hora. El exceso de cloruro de tionilo fue evaporado. El residuo se disolvió en THF (3 mL) y acetona (3 mL) y a continuación se añadió a la mezcla azide de trimetilsililo (0,55 mL, 4,25 mmol). La mezcla se calentó hasta 70°C durante 2 horas. El medio de reacción se lavó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se sometió a cromatografía para dar lugar a **6e** (0,028 g, 0,11 mmol, 4%).

Etapa 6. Síntesis de N-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-N-(3,3-dimetilbutanoil)-3,3-dimetilbutanamida, **6f**

**6f**

A una mezcla de **6e** (0,028 g, 0,11 mmol) y piridina (0,03 g, 0,4 mmol) en diclorometano (2 mL) se le añadió cloruro de *tert*-butilacetilo (0,053 g, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se lavó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se sometió en cromatografía para producir **6f** (0,031 g, 0,07 mmol, 63%).

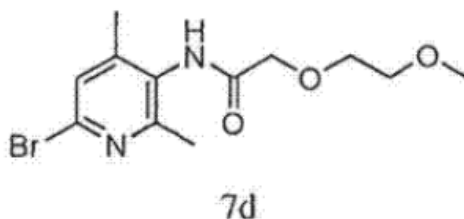
Etapa 7. Síntesis de N-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3,3-dimetilbutanamida.



Se añadió una disolución de hidróxido de amonio (30%, 1 mL) a una disolución de **6f** (0,031 g, 0,07 mmol) en metanol (1 mL) y se agitó durante 20 horas. La mezcla se lavó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se sometió a cromatografía para producir el compuesto del título (0,019 g, 0,054 mmol, 77%).

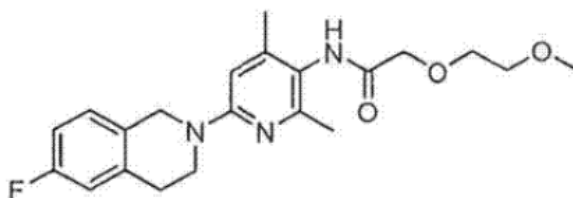
RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,11 (s, 9H); 2,23 (s, 2H); 2,30 (s, 6H); 2,91 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 4,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 4,89 (s, 2H); 6,68 (s, 1H); 7,17 (dd, J = 7,8, 3,4 Hz, 4H).

Ejemplo 7: N-(6-(6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-2-(2-metoxietoxi)-acetamida.

Etapa 1. Síntesis de N-(6-bromo-2,4-dimetilpiridin-3-il)-2-(2-metoxietoxi)-acetamida, **7d**

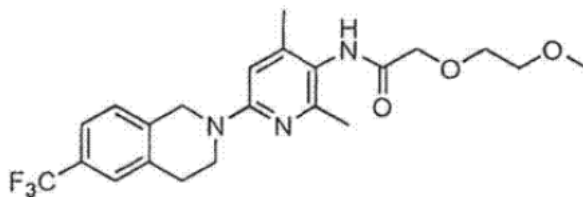
A una mezcla de **1c** (0,5114 g, 2,54 mmol) y piridina (0,22 mL, 2,78 mmol) en diclorometano (5 mL) se le añadió cloruro de 2-(2-metoxietoxi)-acetilo (0,425 g, 2,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se sometió a cromatografía para producir **7d** (0,72 g, 2,27 mmol, 90%).

Etapa 2. N-(6-(6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-2-(2-metoxietoxi)-acetamida



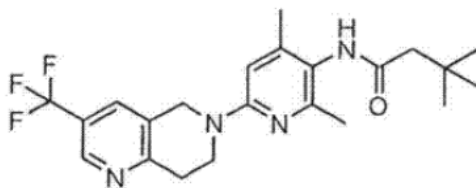
En un tubo se desgasificó una mezcla de **7d** (0,245 g, 0,77 mmol), 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,1876 g, 1,0 mmol) en tolueno (5 mL) con un flujo de nitrógeno durante 15 minutos. A esta mezcla se añadió tris(diclorobencilidenacetona)paladio (0) (0,025 g, 0,027 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (0,04 g, 0,1 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (0,336 g, 3,0 mmol). El tubo se calentó con radiaciones microondas (Biotage Initiator®) durante 6 horas a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se sometió a cromatografía para dar lugar al compuesto del título (0,259 g, 0,668 mmol, 87%). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,19 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,92 (t, J = 5,7 Hz, 2H); 3,40 (s, 3H); 3,62 (dd, J = 4,3, 2,2 Hz, 2H); 3,80-3,84 (m, 4H); 4,19 (s, 2H); 4,64 (s, 2H); 6,40 (s, 1H); 6,85-6,91 (m, 2H); 7,14 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H); 8,21 (bs, 1H).

Ejemplo 8: N-(2,4-dimetil-6-(6-trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-piridin-3-il)-2-(2-metoxietoxi)-acetamida



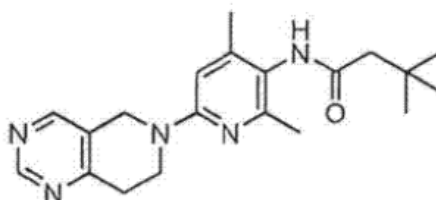
En un tubo se desgasificó una mezcla de **7d** (0,2 g, 0,6 mmol), 6-trifluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,209 g, 0,88 mmol) en tolueno (5 mL) con un flujo de nitrógeno durante 15 minutos. A esta mezcla se añadió tris(diclorobencilidenacetona)paladio (0) (0,025 g, 0,027 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (0,04 g, 0,1 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (0,224 g, 2,0 mmol). El tubo se calentó con radiaciones microondas (Biotage Initiator®) durante 6 horas a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se sometió a cromatografía para dar lugar al compuesto del título (0,262 g, 0,6 mmol, 95%). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,18 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,96 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 3,37 (s, 3H); 3,62 (dd, J = 3,8, 1,6 Hz, 2H); 3,78-3,84 (m, 4H); 4,17 (s, 2H); 4,71 (s, 2H); 6,41 (s, 1H); 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,25 (bs, 1H).

Ejemplo 9: N-(2,4-dimetil-6-(7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida



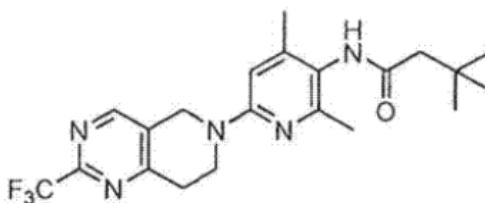
Se añadió bis(dibencilidenacetona)-paladio (4 mg, 0,069 mmol) y (2'-díciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetilamina (6,5 mg, 0,014 mmol) a tolueno seco (1 mL purgado con argón) y se agitó durante 15 minutos en atmósfera de argón. Se añadió entonces *tert*-butóxido de potasio (34 mg, 0,3 mmol), **1d** (50 mg, 0,17 mmol) y 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (28 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. A continuación se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante biotage (75% de acetato de etilo:hexanos) para producir el compuesto del título en forma sólida. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 1,03 (s, 9H); 2,09 (s, 3H); 2,15 (s, 2H); 2,21 (s, 3H); 3,03 (t, *J* = 4 Hz, 2H); 3,92 (t, *J* = 4 Hz, 2H); 4,79 (s, 2H); 6,68 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 9,02 (s, 1H).

Ejemplo 10: N-(6-(7,8-dihidropirido[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida



Se añadió bis(dibencilidenacetona)-paladio (5 mg, 0,09 mmol) y (2'-díciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetilamina (9 mg, 0,018 mmol) a tolueno seco (1 mL purgado con argón) y se agitó durante 15 minutos en atmósfera de argón. Se añadió entonces *tert*-butóxido de potasio (46 mg, 0,41 mmol), **1d** (66 mg, 0,22 mmol) y 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]-pirimidina (25 mg, 0,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. A continuación se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante biotage (75% de acetato de etilo:hexanos) para producir el compuesto del título en forma sólida. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,15 (s, 9H); 2,21 (s, 3H); 2,28 (s, 2H); 2,36 (s, 3H); 3,06 (t, *J* = 4 Hz, 2H); 3,92 (t, *J* = 4 Hz, 2H); 4,73 (s, 2H); 6,48 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 9,01 (s, 1H).

Ejemplo 12: N-(2,4-dimetil-6-(2-trifluorometil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]-pirimidin-6(5H)-il)-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida



Se añadió bis(dibencilidenacetona)-paladio (4 mg, 0,07 mmol) y (2'-díciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetilamina (6,5 mg, 0,014 mmol) a tolueno seco (1 mL purgado con argón) y se agitó durante 15 minutos en atmósfera de argón. Se añadió entonces *tert*-butóxido de potasio (34 mg, 0,31 mmol), **1d** (50 mg, 0,18 mmol) y 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]-pirimidina (28 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. A continuación se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante biotage (75% de acetato de etilo:hexanos) para producir el compuesto del título en forma sólida. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,14 (s, 9H); 2,21 (s, 3H); 2,28 (s, 2H); 2,36 (s, 3H); 3,17 (t, *J* = 4 Hz, 2H); 3,92 (t, *J* = 4 Hz, 2H); 4,83 (s, 2H); 6,51 (s, 1H); 8,70 (s, 1H).

Resultados Biológicos

Los compuestos de la formula de esta invención fueron evaluados como moduladores del canal de potasio a través de la medición de la liberación de rubidio en el siguiente ensayo.

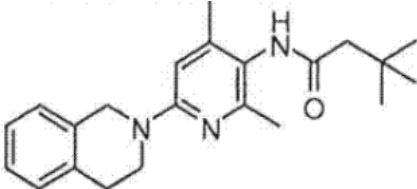
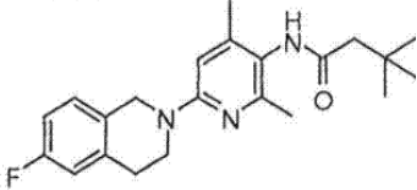
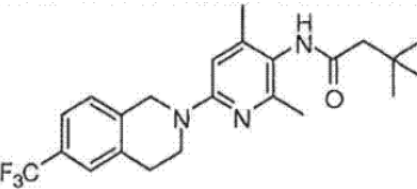
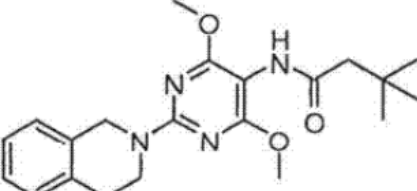
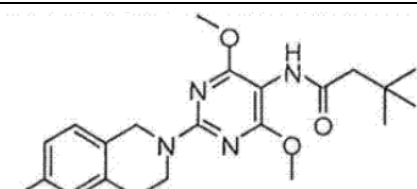
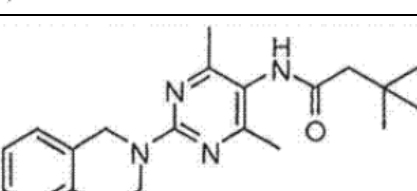
Métodos: se cultivaron células PC-12 a 37°C y con un 5% de CO₂ en medio DMEM/F12 suplementado con un 10% de suero de caballo, un 5% de suero bovino fetal, glutamina 2 mM, 100 U/mL de penicilina y 100 U/mL de

estreptomycin. Se llevaron a placa en microplacas de cultivo de células de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina con una densidad de 40.000 células/pocillo, y se diferenciaron con 100 ng/mL de NGF-7s durante 2-5 días. Para el ensayo, se aspiró el medio y las células fueron lavadas una vez con 0,2 mL de tampón de lavado (Hepes 25 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, MgCl₂ 1 mM, NaH₂PO₄ 0,8 mM, CaCl₂ 2 mM). A continuación las células fueron cargadas con 0,2 mL de tampón de carga de Rb⁺ (tampón de lavado más RbCl 5,4 mM, glucosa 5 mM) y se incubaron a 37°C durante 2 h. Las células unidas fueron lavadas rápidamente tres veces con tampón (el mismo que el tampón de carga de Rb⁺, pero que contiene KCl 5,4 mM en lugar de RbCl) para eliminar el Rb⁺ extracelular. Inmediatamente después del lavado, se añadió a las células 0,2 mL de tampón de despolarización (tampón de lavado más KCl 15 mM) con o sin compuestos para activar el flujo de canales de ión potasio. Tras una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente, el sobrenadante fue retirado con cuidado y recolectado. Las células fueron lisadas mediante la adición de 0,2 mL de tampón de lisis (tampón de despolarización más 0,1% de Triton X-100) y los lisatos celulares también fueron recolectados. Si las muestras recolectadas no eran analizadas inmediatamente para determinar el contenido de Rb⁺ mediante espectroscopía de absorción atómica (ver más adelante), eran almacenadas a 4°C sin que se produjera ningún efecto negativo en el análisis posterior de Rb⁺.

La concentración de Rb⁺ en los sobrenadantes (Rb⁺_{Sob}) y en los lisatos celulares (Rb⁺_{Lis}) se cuantificó usando un espectrómetro de absorción atómica de llama ICR8000 (Aurora Biomed Inc., Vancouver, B.C.) en las condiciones definidas por el fabricante. Las muestras de 0,05 mL fueron procesadas automáticamente a partir de placas de microtitulación mediante dilución con un volumen igual de tampón de análisis de muestra de Rb⁺ y de inyección en una llama de aire-acetileno. La cantidad de Rb⁺ en la muestra se midió mediante absorción a 780 nm usando una lámpara de cátodo hueco como fuente de luz y un detector PMT. Se generó una curva de calibrado que cubre el intervalo de 0-5 mg/L de Rb⁺ en el tampón de análisis de muestra para cada conjunto de placas. El porcentaje de flujo de Rb⁺ (*F*) se definió a través de $F = [\text{Rb}^+_{\text{Sob}} / (\text{Rb}^+_{\text{Sob}} + \text{Rb}^+_{\text{Lis}})] \times 100\%$.

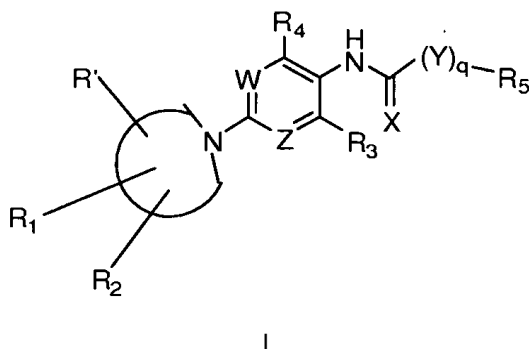
El efecto (*E*) de un compuesto se definió mediante: $E = [(F_c - F_b) / (F_s - F_b)] \times 100\%$, en donde *F_c* es el flujo en presencia del compuesto en el tampón de despolarización, *F_b* es el flujo en el tampón basal, y *F_s* es el flujo en el tampón de despolarización, y *F_c* es el flujo en presencia de compuesto en el tampón de despolarización. Se representó la relación del efecto (*E*) y la concentración de compuesto para calcular un valor *EC*₅₀, la concentración de un compuesto para obtener un 50% del flujo de Rb⁺ máximo. Los resultados se muestran a continuación. Leyenda: A: *EC*₅₀ = 1 nM – 50 nM; B: *EC*₅₀ = 50 nM – 100 nM; C: *EC*₅₀ = 100 – 200 nM.

TABLA 1

ACTIVIDADES DE EJEMPLOS DE COMPUESTOS	
COMPUESTO	ACTIVIDAD
	A
	A
	A
	A
	A
	B

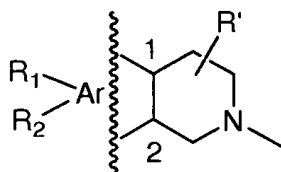
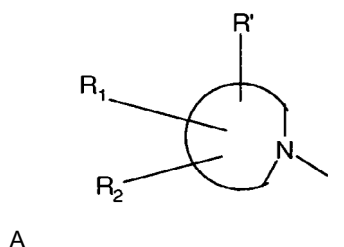
REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula I



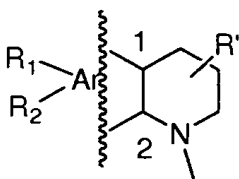
5 en donde al menos uno de W y Z es N;

en donde el resto mostrado a continuación es uno de los Grupos A ó B



10 en donde Ar es un grupo aromático de anillo de seis miembros 1,2-fusionado, que porta sustituyentes R₁ y R₂ como se definen más adelante, y que contiene cero o un átomos de nitrógeno en el anillo;

B

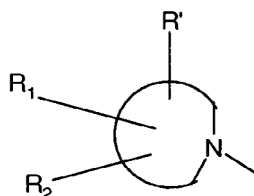


15 en donde Ar es un grupo aromático de anillo de seis miembros 1,2-fusionado, que porta sustituyentes R₁ y R₂ como se definen más adelante, y que contiene cero o un átomos de nitrógeno en el anillo;

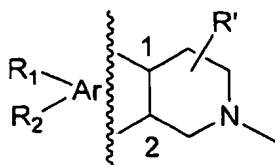
en donde R₁ y R₂ son, de forma independiente, H, CN, halógeno, CH₂CH, OH, NO₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, alquilo C₁-C₆, C(=O)-alquilo C₁-C₆, NH-alquilo C₁-C₆, NHC(=O)-alquilo C₁-C₆, C(=O)N(CH₃)₂, C(=O)N(Et)₂, C(=O)NH-alquilo C₁-C₆, C(=O)O-alquilo C₁-C₆, OC(=O)-alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆, S-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, (CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₆, (CH₂)_m-cicloalqueno C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, Ar₁, (CH₂)_mAr₁, fenilo, piridilo, pirrolilo, (CH₂)_m-imidazolilo, (CH₂)_m-piracilo, furilo, tienilo, (CH₂)_m-oxazolilo, (CH₂)_m-isoxazolilo, (CH₂)_m-tiazolilo, (CH₂)_m-isotiazolilo, (CH₂)_m-fenilo, (CH₂)_m-pirrolilo, (CH₂)_m-piridilo o (CH₂)_m-pirimidilo, en donde dichos grupos cicloalquilo y cicloalqueno contienen opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de forma independiente entre O, N y S, y en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alqueno, alquino, imidazolilo, piracilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, fenilo, pirrolilo, piridilo o pirimidilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados, de forma independiente, entre OH, halógeno, ciano, metilo, etilo o trifluorometilo, en donde m es cero, 1 ó 2; ó R₁ y R₂ junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos forman un anillo fusionado de 5 ó 6 miembros, en donde el anillo puede ser saturado, insaturado o aromático, que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de forma independiente entre O, N y S, y que está sustituido opcionalmente con halógeno, CF₃ o alquilo C₁-C₃; R' es H, halógeno, CF₃ o alquilo C₁-C₃; R₃ y R₄

son, de forma independiente, H, CN, halógeno, CF₃, OCF₃, O-alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₆, estando dichos grupos alquilo C₁-C₃ y dichos grupos alquilo C₁-C₆ sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados, de forma independiente, entre OH, halógeno, alquilo C₁-C₃, O-alquilo C₁-C₃ o trifluorometilo; X = O ó S; Y es O ó S; q = 1 ó 0; R₅ es alquilo C₁-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, CH₂(CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, CR₆=CH-cicloalquilo C₃-C₆, CH=CR₆-cicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-cicloalqueno C₅-C₆, CH₂(CHR₆)_w-cicloalqueno C₅-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, Ar₁, (CHR₆)_wAr₁, CH₂(CHR₆)_wAr₁ ó (CHR₆)_wCH₂Ar₁, en donde w = 0 - 3, Ar₁ es un grupo aromático mono o bicíclico de 5 a 10 miembros, que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados de forma independiente entre N, O y S; R₆ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; en donde todos los grupos cicloalquilo y cicloalqueno contienen opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo seleccionados de forma independiente entre N, O y S; en donde todos los grupos alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, alquino, arilo y heteroarilo en R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ ó Ar₁ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₃, halógeno, OH, OMe, SMe, CN, CH₂F y trifluorometilo; en donde, adicionalmente, todos los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con un doble enlace carbono-carbono exocíclico o un grupo carbonilo; y en donde, adicionalmente, los grupos alqueno y alquino también están sustituidos opcionalmente con fenilo o cicloalquilo C₃-C₆, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

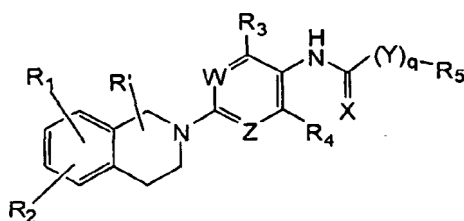
2.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde el grupo



Es

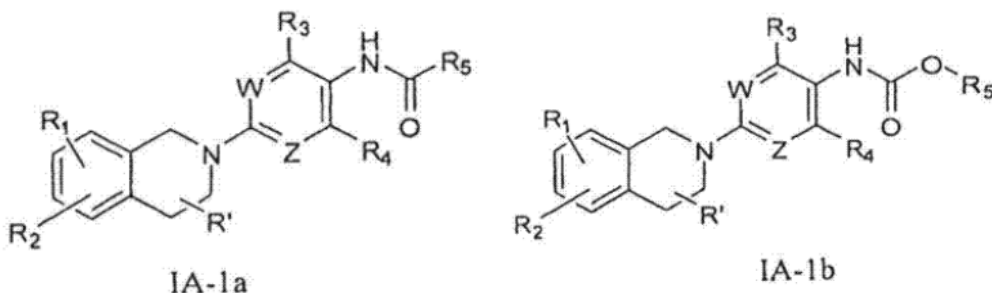


3.- El compuesto de la reivindicación 2, que es un compuesto de fórmula IA-1



IA1

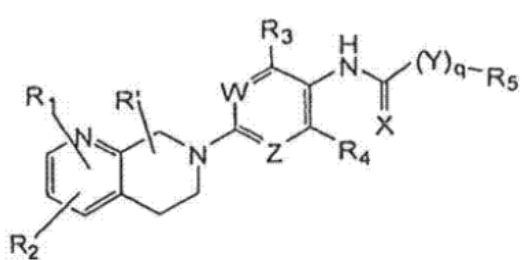
4.- El compuesto de la reivindicación 3, que es un compuesto de fórmula IA-1a ó IA-1b:



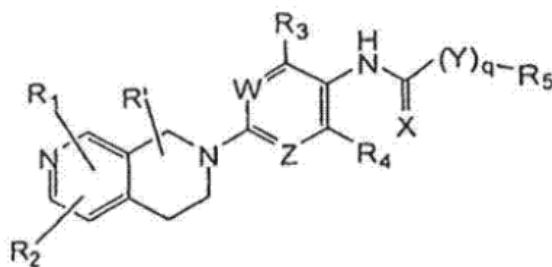
IA-1a

IA-1b

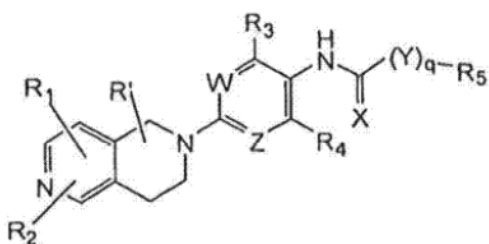
5.- El compuesto de la reivindicación 2, que es un compuesto de fórmula IA2, IA3, IA4 ó IA5:



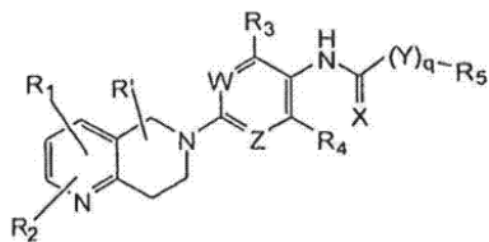
IA2



IA3



IA4



IA5

- 6.- El compuesto de la reivindicación 5, en donde X es O, Y es O y q es 0 ó 1.
- 5 7.- El compuesto de la reivindicación 4 ó 6, en el que R₃ y R₄ son, de forma independiente, H, halógeno, metilo, metoxi o trifluorometilo.
- 8.- El compuesto de la reivindicación 7, en el que R' y R₂ son, de forma independiente, H, halógeno, metilo o trifluorometilo.
- 10 9.- El compuesto de la reivindicación 8, en el que R₅ es alquilo C₃-C₆ o CH₂-cicloalquilo C₃-C₆ y en donde R₅ está sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxilo o metoxi.
- 10.-El compuesto de la reivindicación 9, en el que R₁ es H, F, metilo o trifluorometilo.
- 11.-El compuesto de la reivindicación 10, en el que tanto W como Z son N.
- 12.-El compuesto de la reivindicación 10, en el que uno de W y Z es N y el otro es C.
- 13.-El compuesto de la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en el que R₃ y R₄ son, de forma independiente, H, metilo o metoxi.
- 15 14.-Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15.-Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o éster del mismo, para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno que se ve afectado por las actividades de los canales de potasio.
- 20 16.-Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula estructural:

