

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 593**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2006 E 10182072 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2298766**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que comprenden un derivado de piridina sustituido**

30 Prioridad:

03.03.2005 DK 200500321
03.03.2005 US 658428 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.12.2013

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK

72 Inventor/es:

TORNØE, CHRISTIAN WENZEL;
KHANZHIN, NIKOLAY;
ROSSLÄNDER, MARIO;
WATSON, WILLIAM PATRICK y
GREVE, DANIEL RODRIGUEZ

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 433 593 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

Formulaciones farmacéuticas que comprenden un derivado de piridina sustituido

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas para administración intramuscular. Las formulaciones son útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades que son sensibles a la apertura de los canales iónicos de potasio de la familia KCNQ, una de cuyas enfermedades es la epilepsia.

Antecedentes de la invención

10 Los canales iónicos son proteínas celulares que regulan el flujo de iones, incluyendo potasio, calcio, cloruro y sodio dentro y fuera de las células. Dichos canales están presentes en todas las células animales y humanas y afectan a una variedad de procesos incluyendo la transmisión neuronal, la contracción muscular, y la secreción celular.

15 Los seres humanos tienen más de 70 genes que codifican subtipos de canales de potasio (Jentsch Nature Reviews Neuroscience 2000, 1, 21-30) con una gran diversidad con respecto tanto a la estructura como a la función. Los canales neuronales de potasio, que se encuentran en el cerebro, son responsables principalmente de mantener un potencial negativo de la membrana en reposo, así como de controlar la repolarización de la membrana después de un potencial de acción.

Un subconjunto de genes de los canales de potasio es la familia KCNQ. Se ha demostrado que en enfermedades que incluyen arritmias cardíacas, sordera y epilepsia, subyacen mutaciones en cuatro de los cinco genes KCNQ (Jentsch Nature Reviews Neuroscience 2000, 1, 21-30).

20 Se cree que el gen KCNQ4 codifica el correlato molecular de un canal de potasio que se encuentra en las células ciliadas externas de la cóclea y en las células ciliadas Tipo I del aparato vestibular, en las cuales, las mutaciones pueden llevar a una forma de sordera hereditaria.

25 El gen KCNQ1 (KvLQT1) está co-ensamblado con el producto del gen KCNE1 (proteína del canal K(+)) mínimo en el corazón para formar una corriente de K(+) tipo rectificadora tardía cardíaca. Las mutaciones en este canal pueden causar una forma de síndrome de QT largo tipo 1 (LQT1) hereditario, así como pueden estar asociadas con una forma de sordera (Robbins Pharmacol Ther 2001, 90, 1-19).

30 Los genes KCNQ2 y KCNQ3 se descubrieron en 1988 y parece que se mutan en una forma hereditaria de epilepsia conocida como convulsiones neonatales familiares benignas (Rogawski Trends in Neurosciences 2000, 23, 393-398). Las proteínas codificadas por las proteínas KCNQ2 y KCNQ3 están localizadas en las neuronas piramidales de la corteza y del hipocampo humanos, regiones del cerebro asociadas con la generación y la propagación de convulsiones (Cooper *et al.* Proceedings National Academy of Science U S A 2000, 97, 4914-4919).

35 Las KCNQ2 y KCNQ3 son dos subunidades de canales de potasio que forman las "corrientes M" cuando se expresan *in vitro*. La corriente M es una corriente de potasio no inactivante que se encuentra en muchos tipos de células neuronales. En cada tipo de célula, es dominante para controlar la excitabilidad de la membrana por ser la única corriente sostenida en el intervalo de iniciación de un potencial de acción (Marrion Annual Review Physiology 1997, 59, 483-504). La modulación de la corriente M tiene efectos espectaculares sobre la excitabilidad neuronal, por ejemplo la activación de la corriente reducirá la excitabilidad neuronal. Los abridores de estos canales KCNQ, o los activadores de la corriente M, reducirán la actividad neuronal excesiva y se pueden utilizar por tanto en el tratamiento de convulsiones y otras enfermedades y trastornos caracterizados por una actividad neuronal excesiva, tal como la hiperexcitabilidad neuronal incluyendo trastornos convulsivos, epilepsia y dolor neuropático.

40 La retigabina (D-23129; éster etílico de ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil)carbámico) y sus análogos están descritos en el documento EP554543. La retigabina es un compuesto anti-convulsivo con un amplio espectro y potentes propiedades anticonvulsivantes, tanto *in vitro* como *in vivo*. Es activa después de administración oral e intraperitoneal en ratas y ratones en una diversidad de ensayos anticonvulsivantes que incluyen: convulsiones inducidas eléctricamente, convulsiones inducidas químicamente por pentilentetrazol, picrotoxina y N-metil-D-aspartato (NMDA) y en un modelo genético animal, el ratón DBA/2 (Rostock *et al.* Epilepsy Research 1996, 23, 211-223). En adición, la retigabina es activa en el modelo de activación de la amígdala de convulsiones parciales complejas, indicando además que este compuesto tiene potencial para la terapia anti-convulsiva. En ensayos clínicos, la retigabina ha demostrado recientemente eficacia en la reducción de la incidencia de convulsiones en pacientes epilépticos (Bialer *et al.* Epilepsy Research 2002, 51, 31-71).

50 Se ha demostrado que la retigabina activa una corriente de K(+) en las células neuronales y la farmacología de esta corriente inducida presenta concordancia con la farmacología publicada del canal M, que ha sido correlacionado recientemente con el canal de K(+) heteromultímero KCNQ2/3. Esto da a entender que la activación de los canales

KCNQ2/3 puede ser responsable de parte de la actividad anticonvulsivante de este agente (Wickenden *et al.* Molecular Pharmacology 2000, 58, 591-600) – y que otros agentes que trabajan por el mismo mecanismo pueden tener usos similares.

5 Se ha publicado también que los canales KCNQ 2 y 3 son regulados por incremento en modelos de dolor neuropático (Wickenden *et al.* Society for Neuroscience Abstracts 2002, 454.7), y se ha planteado la hipótesis de que los moduladores de canales de potasio son activos tanto en el dolor neuropático como en la epilepsia (Schroder *et al.* Neuropharmacology 2001, 40, 888-898).

10 Se ha demostrado también que la retigabina es beneficiosa en los modelos animales de dolor neuropático (Blackburn-Munro and Jensen European Journal of Pharmacology 2003, 460, 109-116), y por lo tanto se ha sugerido que los abridores de canales KCNQ serán de utilidad para tratar trastornos de dolor incluyendo el dolor neuropático.

La localización del mRNA del canal KCNQ se sitúa en el cerebro y otras áreas del sistema nervioso central asociadas con el dolor (Goldstein *et al.* Society for Neuroscience Abstracts 2003, 53.8).

15 En adición a un papel en el dolor neuropático, la expresión del mRNA de KCNQ 2-5 en los ganglios trigeminales y en los ganglios de la raíz dorsal y en el núcleo caudal trigeminal implica que los abridores de estos canales pueden afectar también al proceso sensorial del dolor de migraña (Goldstein *et al.* Society for Neuroscience Abstracts 2003, 53.8).

20 Recientes publicaciones demuestran que el mRNA de KCNQ 3 y 5, en adición al de KCNQ2, se expresa en los astrocitos y en las células gliales. Por tanto los canales KCNQ 2, 3 y 5 pueden ayudar a modular la actividad sináptica en el sistema nervioso central y contribuir a los efectos neuroprotectores de los abridores del canal KCNQ (Noda *et al.*, Society for Neuroscience Abstracts 2003, 53.9). La retigabina y otros moduladores de KCNQ pueden por lo tanto presentar protección frente a los aspectos neurodegenerativos de la epilepsia, ya que se ha demostrado que la retigabina evita la neurodegeneración límbica y la expresión de marcadores de la apoptosis después del estado epiléptico inducido por ácido kaínico en la rata (Ebert *et al.* Epilepsia 2002, 43 Suppl 5, 86-95). Esto puede tener relevancia para prevenir el progreso de la epilepsia en los pacientes, esto es, ser anti-epileptógenos. Se ha demostrado también que la retigabina retrasa el progreso de la activación del hipocampo en la rata, otro modelo de desarrollo de epilepsia (Tober *et al.* European Journal of Pharmacology 1996, 303, 163-169).

30 Se ha sugerido por lo tanto que estas propiedades de la retigabina y de otros moduladores de KCNQ pueden evitar el daño neuronal inducido por la activación neuronal excesiva, y dichos compuestos se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, y ser modificadores de la enfermedad (o antiepileptógenos) en pacientes con epilepsia.

35 Dado que los compuestos anticonvulsivantes tales como benzodiazepinas y clorometiazol se utilizan clínicamente en el tratamiento del síndrome de abstinencia de etanol y que otros compuestos anticonvulsivantes p.ej. gabapentina, son muy eficaces en modelos animales de este síndrome (Watson *et al.* Neuropharmacology 1997, 36, 1369-1375), se espera por lo tanto que otros compuestos anticonvulsivantes tales como los abridores de KCNQ sean eficaces en este trastorno.

40 Los mRNA de las subunidades KCNQ 2 y 3 se encuentran en las regiones del cerebro asociadas con comportamientos de ansiedad y emocionales tales como el trastorno bipolar p.ej. el hipocampo y la amígdala (Saganich *et al.* Journal of Neuroscience 2001, 21, 4609-4624), y se informa que la retigabina es activa en algunos modelos animales de comportamiento tipo ansiedad (Hartz *et al.* Journal of Psychopharmacology 2003, 17 suppl 3, A28,B16), y otros compuestos anticonvulsivantes utilizados clínicamente se utilizan en el tratamiento del trastorno bipolar. Por lo tanto, los abridores de KCNQ pueden ser útiles para el tratamiento de los trastornos de ansiedad y del trastorno bipolar.

45 El documento WO 200196540 describe el uso de moduladores de la corriente M formada por la expresión de los genes KCNQ2 y KCNQ3, para el insomnio, mientras que el documento WO 2001092526 describe que los moduladores de KCNQ5 se pueden utilizar para el tratamiento de trastornos del sueño.

El documento WO01/022953 describe el uso de la retigabina para profilaxis y tratamiento del dolor neuropático tal como alodinia, dolor hiperalérgico, dolor fantasma, dolor neuropático relacionado con la neuropatía diabética y dolor neuropático relacionado con la migraña.

50 El documento WO02/049628 describe el uso de la retigabina para el tratamiento de trastornos de ansiedad tales como ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad por pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, ansiedad de actividad, trastorno de estrés post-traumático, reacción de estrés agudo, trastornos de ajuste, trastornos hipocondríacos, trastorno de ansiedad por separación, agorafobia y fobias específicas.

El documento WO97/15300 describe el uso de la retigabina para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer; corea de Huntington; esclerosis tales como esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Creutzfeld-Jakob; enfermedad de Parkinson; encefalopatías inducidas por SIDA o por infección por virus de la rubeola, virus del herpes, borrelia y patógenos desconocidos; neurodegeneraciones inducidas por traumatismos; estados de hiperexcitación neuronal tales como en retiradas de medicamentos o intoxicación; y enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso periférico tales como polineuropatías y polineuritis.

Se ha encontrado también que los abridores de canales KCNQ son eficaces en el tratamiento del ictus, por lo tanto se puede esperar que los abridores selectivos de KCNQ sean eficaces en el tratamiento del ictus (Schroder *et al.*, Pflugers Arch., 2003; 446(5): 607-16; Cooper and Jan, Arch Neurol., 2003, 60(4):496-500; Jensen, CNS Drug Rev., 2002, 8(4):353-60).

Se ha demostrado que los canales KCNQ se expresan en los circuitos dopaminérgicos y colinérgicos del cerebro que se asocian con el sistema cerebral de la recompensa, particularmente el área tegmental ventral (Cooper *et al.*, J Neurosci, 2001, 21, 9529-9540). Por lo tanto, se espera que los abridores de canales KCNQ sean eficaces en los trastornos de hiperexcitabilidad que implican el sistema cerebral de la recompensa tales como abuso de cocaína, abstinencia de nicotina y abstinencia de etanol.

Los canales de potasio compuestos de las subunidades KCNQ4 se expresan en el oído interno (Kubisch *et al.*, Cell., 1999 Feb 5;96(3):437-46) y se espera por tanto que la apertura de estos canales trate los acúfenos.

Por lo tanto, existe un gran deseo de nuevos compuestos que sean abridores potentes de los canales de potasio de la familia KCNQ.

También se desean nuevos compuestos con mejores propiedades en relación con los compuestos conocidos, que son abridores de los canales de potasio de la familia KCNQ, tales como la retigabina. Se desea la mejora de uno o más de los siguientes parámetros: semivida, aclaramiento, selectividad, interacciones con otras medicaciones, biodisponibilidad, potencia, formulabilidad, estabilidad química, estabilidad metabólica, permeabilidad de la membrana, solubilidad e índice terapéutico. La mejora de tales parámetros puede llevar a mejoras tales como:

- un mejor régimen posológico para reducir el número de dosis requeridas al día,
- facilidad de administración para los pacientes con medicación múltiple,
- reducción de efectos secundarios,
- aumento del índice terapéutico,
- mejor tolerabilidad o
- mejor cumplimiento del tratamiento.

Compendio de la invención

Un aspecto de la invención se refiere a una formulación farmacéutica para administración intramuscular que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

- éster bencílico de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico;
- éster 2-cloro-bencílico de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico;
- 2-(4-cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
- (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 2-fenil-ciclopropanocarboxílico;
- N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-tiofen-2-il-acetamida;
- 3-ciclohexil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida;
- éster isobutílico de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico;
- 3-(3-cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida;
- N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,5-dimetil-fenil)-acetamida; y

N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-p-tolil-propionamida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención se refiere a una formulación farmacéutica para administración intramuscular que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

- 5 2-(3-cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-tiofen-3-il-acetamida;
 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-p-tolil-acetamida;
 2-(3-bromo-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
- 10 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-fenil-acetamida;
 (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 3,5,5-trimetil-hexanoico; y
 (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido octanoico; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 Otro aspecto de la invención se refiere a una formulación farmacéutica para administración intramuscular que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en
 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-naftalen-2-il-acetamida;
 (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido heptanoico;
 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,4-dimetil-fenil)-acetamida;
- 20 2-(ciclohex-1-enil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-acetamida;
 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida;
 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida;
 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-m-tolil-acetamida; y
- 25 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- Otro aspecto de la invención se refiere a una formulación farmacéutica para administración intramuscular que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en
- 30 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-butiramida;
 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida;
 2-biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
 2-(3,4-difluoro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida; y
 (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 4-metil-pentanoico; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 35 Otro aspecto de la invención se refiere a una formulación farmacéutica para administración intramuscular que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en
 (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 5-metil-hexanoico;
 2-ciclopentil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
 3-ciclopentil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida;

(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido hexanoico;

N-(4-cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclopentilacetamida;

N-(2-cloro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclopentilacetamida;

N-(2-cloro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutiramida;

5 N-(4-cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutiramida; y

N-(4-cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Descripción de la invención

10 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas para administración intramuscular que comprenden derivados sustituidos de piridina que son abridores de los canales de potasio KCNQ.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración intramuscular que comprende un compuesto como la base libre o una de sus sales, y dicho compuesto se selecciona de los compuestos del siguiente esquema:

Ejemplo N°	Nombre del compuesto
1aa	Éster bencílico de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico
1ab	Éster 2-cloro-bencílico de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico
1ac	2-(4-Cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1ad	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 2-fenil-ciclopropanocarboxílico
1ae	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-tiofen-2-il-acetamida
1af	3-Ciclohexil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida
1ag	Éster isobutilico de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico
1ah	3-(3-Cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida
1ai	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,5-dimetil-fenil)-acetamida
1aj	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-p-tolil-propionamida
1ak	2-(3-Cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1al	2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1am	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-tiofen-3-il-acetamida
1an	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-p-tolil-acetamida
1ao	2-(3-Bromo-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1ap	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida
1aq	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-fenil-acetamida
1ar	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 3,5,5-trimetil-hexanoico
1as	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido octanoico
1at	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-naftalen-2-il-acetamida
1au	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido heptanoico
1av	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,4-dimetil-fenil)-acetamida
1aw	2-(Ciclohex-1-enil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1ax	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-acetamida
1ay	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida

1az	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida
1ba	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-m-tolil-acetamida
1bb	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida
1bc	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-butiramida
1bd	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida
1be	2-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1bf	2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1bg	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 4-metil-pentanoico
1bh	2-(Ciclopent-2-enil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1bi	2-Ciclohexil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1bj	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 5-metil-hexanoico
1bk	2-Ciclopentil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1bl	3-Ciclopentil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida
1bm	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido hexanoico
1bn	N-(4-Cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclopentilacetamida
1bo	N-(2-Cloro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclopentilacetamida
1bp	N-(2-Cloro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutiramida
1bq	N-(4-Cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutiramida
1br	N-(4-Cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida

Cada uno de estos compuestos se considera una realización específica y puede estar sujeto a reivindicaciones individuales.

5 La presente invención comprende también sales de los compuestos de la invención, típicamente, sales farmacéuticamente aceptables. Las sales de la invención incluyen sales de adición de ácido, sales de metales, sales de amonio y sales de alquilamonio.

10 Las sales de la invención son preferentemente sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido de la invención son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención formadas con ácidos no tóxicos. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como de ácidos orgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ácidos teofilinacéticos, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables listadas en J. Pharm. Sci. 1977,66,2, que se incorpora a la presente memoria como referencia.

20 Los ejemplos de sales metálicas incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares.

Los ejemplos de sales de amonio y sales de alquilamonio incluyen sales de amonio, metil-amonio, dimetil-amonio, trimetil-amonio, etil-amonio, hidroxietil-amonio, dietil-amonio, *n*-butil-amonio, *sec*-butil-amonio, *terc*-butil-amonio, tetrametilamonio y similares.

25 Además, los compuestos de esta invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de esta invención.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos y se pretende que todos los isómeros ópticos (esto es, enantiómeros o diastereoisómeros), separados, isómeros ópticos puros o parcialmente

purificados y todas sus mezclas incluyendo las mezclas racémicas, esto es una mezcla de estereoisómeros, estén incluidos dentro del alcance de la invención.

5 Las formas racémicas se pueden resolver en los antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de sales diastereoisómeras con un ácido ópticamente activo, y liberando el compuesto amina ópticamente activo por tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en los antípodas ópticos se basa en la cromatografía sobre una matriz ópticamente activa. Los compuestos racémicos de la presente invención se pueden resolver también en sus antípodas ópticos, p.ej. por cristalización fraccionada. Los compuestos de la presente invención se pueden resolver también por la formación de derivados diastereoisómeros. Se pueden usar métodos adicionales conocidos por los expertos en la técnica para la resolución de isómeros ópticos. Tales métodos incluyen los expuestos por J. Jaques, A. Collet and S. Wilen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981). Se pueden preparar también compuestos ópticamente activos a partir de materiales de partida ópticamente activos, o por síntesis estereoselectiva.

15 Además, cuando está presente en la molécula un doble enlace o un sistema de anillos total o parcialmente saturado, se pueden formar isómeros geométricos. Se pretende que todos los isómeros geométricos, separados, isómeros geométricos puros o parcialmente purificados o sus mezclas estén incluidos dentro del alcance de la invención. Así mismo, las moléculas que tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. Se pretende también que estos isómeros estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

20 Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que todas las formas tautoméricas que los compuestos son capaces de formar estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

25 Los compuestos comprendidos en formulaciones según la invención tienen afinidad para el subtipo de receptor KCNQ2 con una EC_{50} inferior a 15000 nM tal como inferior a 10000 nM medida por el ensayo "Eflujo relativo a través del canal KCNQ2" que se describe más adelante. Una realización se refiere a los compuestos que tienen afinidad para el subtipo de receptor KCNQ2 con una EC_{50} inferior a 2000 nM tal como inferior a 1500 nM medida por el ensayo "Eflujo relativo a través del canal KCNQ2" que se describe más adelante. Para ilustrar adicionalmente sin limitar la invención, una realización se refiere a aquellos compuestos que tienen afinidad para el subtipo de receptor KCNQ2 con una EC_{50} inferior a 200 nM tal como inferior a 150 nM medida por el ensayo "Eflujo relativo a través del canal KCNQ2" que se describe más adelante.

30 Una realización se refiere a aquellas formulaciones intramusculares de compuestos que tienen una ED_{50} inferior a 15 mg/kg en el ensayo "Electroshock máximo" que se describe más adelante. Para ilustrar adicionalmente sin limitar la invención, una realización se refiere a aquellos compuestos que tienen una ED_{50} inferior a 5 mg/kg en el ensayo "Electroshock máximo" que se describe más adelante.

35 Una realización se refiere a formulaciones intramusculares de aquellos compuestos que tienen una ED_{50} inferior a 5 mg/kg en el "Ensayo del umbral de convulsiones eléctricas" y "Ensayo del umbral de convulsiones químicas" que se describen más adelante.

Una realización se refiere a formulaciones intramusculares de aquellos compuestos que tienen pocos efectos secundarios o clínicamente insignificantes. Algunos de los compuestos según la invención se ensayan por lo tanto en modelos de las acciones sedantes, hipotérmicas y atáxicas no deseadas.

40 Una realización se refiere a formulaciones intramusculares de aquellos compuestos que tienen un índice terapéutico amplio entre la eficacia anticonvulsivante y los efectos secundarios tales como deterioro de la actividad locomotora o efectos atáxicos medidos por el funcionamiento sobre un rodillo giratorio. Se espera que tales compuestos sean bien tolerados por los pacientes permitiendo que se utilicen dosis altas antes de que se vean efectos secundarios. Por ello se espera que el cumplimiento del tratamiento sea bueno y se puede permitir la administración de dosis altas haciendo que el tratamiento sea más eficaz en los pacientes que de otra manera tendrían efectos secundarios con otras medicaciones.

45 Como ya se ha mencionado, los compuestos comprendidos en formulaciones según la invención tienen efecto sobre los canales de potasio de la familia KCNQ, en particular la subunidad KCNQ2, y se consideran por tanto útiles para aumentar el flujo iónico en un canal de potasio dependiente del voltaje en un mamífero tal como un ser humano. Los compuestos de la invención se consideran aplicables en el tratamiento de un trastorno o enfermedad que es sensible al aumento de un flujo iónico en un canal de potasio tal como los canales iónicos de potasio de la familia KCNQ. Dicho trastorno o enfermedad es preferentemente un trastorno o enfermedad del sistema nervioso central.

50 En un aspecto, los compuestos comprendidos en las formulaciones de la invención se pueden administrar como el único compuesto terapéuticamente eficaz.

En otro aspecto los compuestos comprendidos en las formulaciones de la invención se pueden administrar como parte de una terapia de combinación, esto es los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con otros compuestos terapéuticamente eficaces que tienen p.ej. propiedades anti-convulsivas. Los efectos de dichos otros compuestos que tienen p.ej. propiedades anti-convulsivas pueden incluir pero no se limitan a actividades sobre:

- 5
- los canales iónicos tales como canales de sodio, potasio, o calcio
 - los sistemas excitadores de aminoácidos p.ej. bloqueo o modulación de los receptores NMDA
 - los sistemas neurotransmisores inhibidores p.ej. mejora de liberación de GABA, o bloqueo de captación de GABA o
- 10
- los efectos de estabilización de la membrana

Las medicaciones anti-convulsivas actuales incluyen, pero no se limitan a tiagabina, carbamazepina, valproato de sodio, lamotrigina, gabapentina, pregabalina, etosuximida, levetiracetam, fenitoina, topiramato, zonisamida así como miembros de la clase de benzodiazepina y barbiturato.

15 Un aspecto de la invención proporciona una formulación para administración intramuscular que comprende el compuesto, base libre o una de sus sales para uso como medicamento..

En una realización, la invención se refiere al uso de una formulación para administración intramuscular que comprende el compuesto, base libre o una de sus sales en un método de tratamiento.

20 Otra realización de la invención se refiere al uso de una formulación para administración intramuscular que comprende el compuesto, base libre o una de sus sales para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que un abridor del canal de potasio KCNQ tal como un abridor del canal de potasio KCNQ2 es beneficioso. Típicamente, dicho trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en trastornos de convulsiones, trastornos de ansiedad, trastornos de dolor neuropático y de dolor de migraña, trastornos neurodegenerativos, ictus, abuso de cocaína, abstinencia de nicotina, abstinencia de etanol y acúfenos.

25 Otra realización de la invención se refiere al uso de una formulación para administración intramuscular que comprende el compuesto, base libre o una de sus sales para el tratamiento de trastornos convulsivos.

Típicamente, los trastornos convulsivos a tratar se seleccionan del grupo que consiste en convulsiones agudas, convulsiones, estado epiléptico y epilepsia tal como síndromes epilépticos y convulsiones epilépticas.

Otra realización de la invención se refiere al uso de una formulación para administración intramuscular que comprende el compuesto, base libre o una de sus sales para el tratamiento de trastornos de ansiedad.

30 Típicamente, los trastornos de ansiedad a tratar se seleccionan del grupo que consiste en ansiedad y trastornos y enfermedades relacionados con ataque de pánico, agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, trastorno de pánico sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social y otras fobias específicas, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastornos de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a la enfermedad general, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad por separación, trastornos de ajuste, ansiedad de actividad, trastornos hipocondríacos, trastorno de ansiedad debido a la enfermedad general y trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de ansiedad no especificado.

35

40 Otra realización de la invención se refiere al uso de una formulación para administración intramuscular que comprende el compuesto, base libre o una de sus sales para el tratamiento de trastornos de dolor neuropático y de dolor de migraña.

Típicamente, los trastornos de dolor neuropático y de dolor de migraña a tratar se seleccionan del grupo que consiste en alodinia, dolor hiperalgésico, dolor fantasma, dolor neuropático relacionado con la neuropatía diabética, dolor neuropático relacionado con la neuralgia trigeminal y dolor neuropático relacionado con la migraña.

45 Otra realización de la invención se refiere al uso de una formulación para administración intramuscular que comprende el compuesto, base libre o una de sus sales para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

Típicamente los trastornos neurodegenerativos a tratar se seleccionan del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Parkinson, encefalopatías inducidas por SIDA o por infección por virus de la rubeola, virus del herpes, borrelia y patógenos desconocidos; neurodegeneraciones inducidas por traumatismos; estados de

hiperexcitación neuronal tales como en retiradas de medicamentos o intoxicación, y enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso periférico tales como polineuropatías y polineuritis.

Otra realización de la invención se refiere al uso de una formulación para administración intramuscular que comprende el compuesto, base libre o una de sus sales para el tratamiento de trastornos bipolares.

- 5 Otra realización de la invención se refiere al uso de una formulación para administración intramuscular que comprende el compuesto, base libre o una de sus sales para el tratamiento de trastornos del sueño; tal como insomnio.

El término "tratamiento" como se utiliza en la presente memoria en conexión con una enfermedad o trastornos incluye también la prevención, inhibición y mejoría según el caso.

- 10 Los compuestos comprendidos en las formulaciones de la presente invención demuestran efecto al menos uno de los siguientes ensayos:

- "Eflujo relativo a través del canal KCNQ2"

El cual es una medida de la potencia del compuesto en el canal objetivo

- "Electroshock máximo"

- 15 El cual es una medida de las convulsiones inducidas por la estimulación no específica del SNC por medios eléctricos

- "Convulsiones inducidas por pilocarpina".

Las convulsiones inducidas por pilocarpina a menudo son difíciles de tratar con muchas de las medicaciones anticonvulsivas existentes y por lo tanto reflejan un modelo de "convulsiones resistentes a fármacos"

- 20

- "Ensayos del umbral de convulsiones eléctricas" y "Ensayos del umbral de convulsiones químicas"

Estos modelos miden el umbral al que se inician las convulsiones, siendo por lo tanto modelos que detectan si los compuestos pueden retrasar la iniciación de las convulsiones.

- "Activación de la amígdala"

- 25 La cual se usa como una medida del progreso de la enfermedad, como en los animales normales las convulsiones en este modelo son más severas cuando el animal recibe estimulaciones adicionales.

- "Registros electrofisiológicos de patch-clamp (pinzamiento zonal de membrana) en células CHO " y "Registros electrofisiológicos de canales KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 o KCNQ5 en oocitos"

En estos ensayos se registran las corrientes de KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 o KCNQ5 activadas por voltaje.

- 30 Composiciones farmacéuticas

Los compuestos comprendidos en formulaciones de la presente invención como la base libre o sales de la misma se pueden administrar solos o en combinación con excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden formular con excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como cualquier otro adyuvante y excipiente de acuerdo con las técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

- 35

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para administración por vía intramuscular.

Las composiciones farmacéuticas formadas combinando el compuesto de la invención y los excipientes farmacéuticamente aceptables se administran entonces fácilmente en una variedad de formas farmacéuticas adecuadas para las vías de administración descritas. Las formulaciones se pueden presentar en una forma farmacéutica unitaria por métodos conocidos en la técnica de la farmacia.

- 40

Los compuestos de esta invención se utilizan en general como la base libre o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo es una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto de la invención contiene una base libre se preparan tales sales de una manera convencional tratando una solución o suspensión de una base libre de la invención con un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable. Anteriormente se han mencionado ejemplos representativos.

- 45

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas o no acuosas estériles así como polvos estériles para ser reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. También se contemplan formulaciones inyectables depot como dentro del alcance de la presente invención.

- 5 Para la administración parenteral, se pueden emplear soluciones del compuesto de la invención en solución acuosa, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o de cacahuete, estériles. Tales soluciones acuosas deben ser adecuadamente tamponadas si es necesario y en primer lugar el diluyente líquido se hace isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intramuscular. Los medios acuosos estériles empleados se preparan todos fácilmente por métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

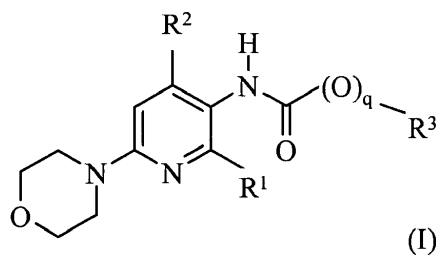
Las soluciones para inyecciones se pueden preparar disolviendo el ingrediente activo y los posibles aditivos en una parte del disolvente para inyección, preferentemente agua estéril, ajustando la solución hasta el volumen deseado, esterilizando la solución y llenándola en ampollas o viales adecuados. Se puede añadir cualquier aditivo adecuado utilizado convencionalmente en la técnica, tal como agentes de tonicidad, conservantes, antioxidantes, etc.

- 15 Por la expresión un compuesto de la invención, se quiere indicar una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria.

En otro aspecto la presente invención se refiere a un método para preparar una formulación que comprende un compuesto de la invención como se describe a continuación.

Preparación de los compuestos de la invención

- 20 Los compuestos comprendidos en las formulaciones de la presente invención se representan por la fórmula general I:



en donde

q es 0 o 1;

- 25 cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , cicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , halo-cicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , cicloalqu(en)iloxi C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)iloxi C_{1-6} ; y

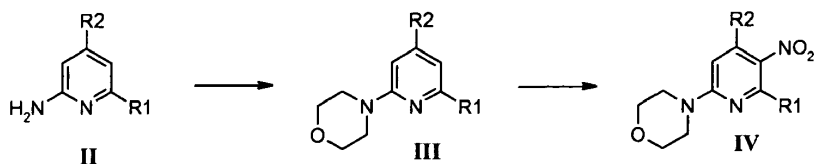
- 30 R^3 se selecciona del grupo que consiste en alqu(en/in)ilo C_{1-8} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , cicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , aril-alqu(en/in)ilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, aril-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, aril-cicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alqu(en/in)il C_{1-6} -heterocicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , heterocicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)il C_{1-6} -heterocicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , heteroaril-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , heteroaril-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , heteroaril-cicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , NR^4R^5 -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , NR^4R^5 -cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , NR^4R^5 -cicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi C_{1-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)iloxi C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)iloxi C_{1-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y halo-cicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} ; en donde cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} ; como la base libre o sales de la misma.

- 40 Los compuestos de la fórmula general I, en donde R^1 , R^2 , R^3 y q son como se han definido anteriormente se pueden preparar por los métodos que se representan en los esquemas y como se describe a continuación.

En los compuestos de las fórmulas generales I - XV, R^1 , R^2 , R^3 y q son como se definen en la fórmula I.

Los compuestos de las fórmulas generales II, VII, VIII, IX, X, XI y XII se obtienen de fuentes comerciales o se preparan por métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

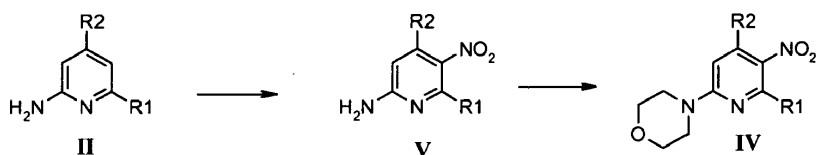
Esquema 1.



Los compuestos de la fórmula general III (esquema 1) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula general II con bis-(2-haloetil)éteres, con o sin la adición de bases, tales como trialkil-aminas, carbonato de potasio o alcoholatos de litio, sodio, o potasio, con o sin la adición de catalizadores tales como yoduro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como dimetil-sulfóxido, N,N-dimetilformamida o etanol, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente o temperatura de reflujo.

Los compuestos de la fórmula general IV (esquema 1) se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general III, por reacciones de nitración conocidas por los expertos en la técnica, tales como reacción con ácido nítrico concentrado, nitrito de sodio o nitrato de sodio, en un disolvente adecuado, tal como ácido acético glacial, anhídrido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico concentrado o mezclas de los mismos, a temperaturas apropiadas, por ejemplo como se describe por P.B.D. de la Mare and J.H. Ridd, "Preparative methods of nitration" en Aromatic substitutions, pp. 48-56, Butterworths Scientific Publications, London, 1959.

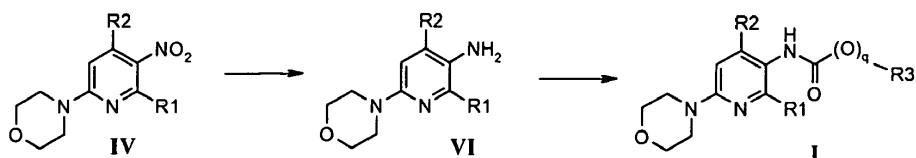
Esquema 2.



Los compuestos de la fórmula general V (esquema 2) se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general II por reacciones de nitración conocidas por los expertos en la técnica como se describe en el esquema 1 para la preparación de compuestos de la fórmula general IV.

Los compuestos de la fórmula general IV (esquema 2) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula general V con bis-(2-haloetil)éteres sustituidos adecuadamente como se describe en el esquema 1 para la preparación de compuestos de la fórmula general III.

Esquema 3.

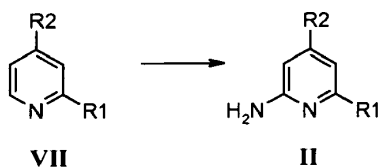


Los compuestos de la fórmula general VI (esquema 3) se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general IV, reduciendo el grupo nitro a grupo amino, con agentes reductores adecuados tales como polvo de cinc o de hierro en presencia de ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico acuoso, o por hidrógeno gas o formiato de amonio en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado tal como paladio sobre carbón activado en disolventes adecuados tales como metanol, etanol, acetato de etilo o tetrahidrofurano, a temperaturas adecuadas o con irradiación ultrasónica. Alternativamente, se pueden usar como agentes reductores cloruro de estaño (II) o ditionito de sodio en condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula general I (esquema 3) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula general VI con reactivos electrófilos adecuados, tales como, pero sin limitarse a ellos, fluoruros de ácido carboxílico adecuadamente sustituidos, cloruros de ácido carboxílico, bromuros de ácido carboxílico, yoduros de ácido carboxílico, anhídridos de ácido carboxílico, ésteres activados, formiatos de cloro, y con o sin la adición de bases, tales como piridina, trialkil-aminas, carbonato de potasio, óxido de magnesio o alcoholatos de litio, sodio, o potasio, en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo o éter dietílico, a temperaturas adecuadas, tales como temperatura ambiente o temperatura de reflujo. Los ésteres activados y los anhídridos de ácido carboxílico se pueden preparar a partir de ácidos carboxílicos adecuadamente sustituidos en condiciones conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo como se describe por F. Albericio and L.A. Carpino, "Coupling reagents and activation" en Methods in enzymology: Solid-phase peptide synthesis, pp. 104-126,

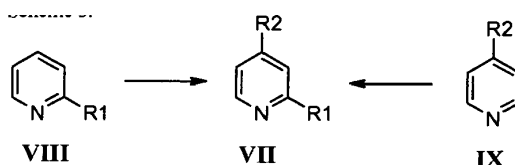
Academic Press, New York, 1997. Los haluros de ácido carboxílico se pueden preparar a partir de ácidos carboxílicos adecuadamente sustituidos por activación con reactivos tales como, pero sin limitarse a ellos, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, tribromuro de fósforo o triyoduro de fósforo en condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica.

5 Esquema 4.



Los compuestos de la fórmula general II (esquema 4) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula general VII con amiduro de sodio en un disolvente adecuado, tal como xileno a una temperatura adecuada tal como temperatura de reflujo por ejemplo como se describe por J. Lecocq, Bull.Soc.Chim.Fr., 1950, 188.

10 Esquema 5.

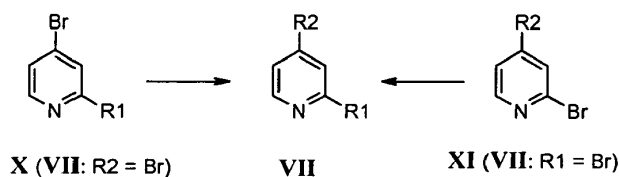


Los compuestos de la fórmula general VII, en donde R^2 es F, Cl, Br o I (esquema 5), se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general VIII, por medio de metalación y subsiguiente reacción con un electrófilo adecuado conocido por los expertos en la técnica, utilizando bases apropiadas tales como di-*t*-butil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin)zincato de butil-litio o de litio con subsiguiente adición de un electrófilo adecuado tal como flúor, cloro, bromo, yodo, tetrabromuro de carbono o hexacloroetano en un disolvente adecuado tal como heptano o tetrahidrofurano, a temperaturas adecuadas, tales como $-78\text{ }^\circ\text{C}$ o temperatura ambiente por ejemplo como se describe por F. Mongin and G. Quéguinar, Tetrahedron, 2001, 57, 4059.

15 Los compuestos de la fórmula general VII, en donde R^1 es F, Cl, Br o I (esquema 5), se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general IX, por medio de metalación y subsiguiente sustitución aromática electrófila como se ha descrito antes.

20 Los compuestos de la fórmula general VII, en donde R^1 es F, Cl, Br o I (esquema 5), se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general IX, por medio de metalación y subsiguiente sustitución aromática electrófila como se ha descrito antes.

Esquema 6.



25 Los compuestos de la fórmula general VII, en donde R^2 es alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , cicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} o halo-cicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} (esquema 6), se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general X, por medio de reacciones de acoplamiento cruzado conocidas por los expertos en la técnica, tal como acoplamiento de Negishi (E.-I. Negishi, A.O. King and N. Okukado, J. Org. Chem., 1977, 42, 1821), acoplamiento de Sonogashira (K. Sonogashira, Y. Tohda and N. Hagihara, Tet. Lett., 1975, 16, 4467), u otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal de transición tales como las reacciones catalizadas por cobre (W. Dohle, D.M. Lindsay and P. Knochel, Org. Lett., 2001, 3, 2871).

30 Los compuestos de la fórmula general VII, en donde R^1 es alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , cicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} o halo-cicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} (esquema 6), se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general XI, por medio de reacciones de acoplamiento cruzado como se ha descrito antes.

35 Los compuestos de la fórmula general VII, en donde R^1 es alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , cicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} o halo-cicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} (esquema 6), se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general XI, por medio de reacciones de acoplamiento cruzado como se ha descrito antes.

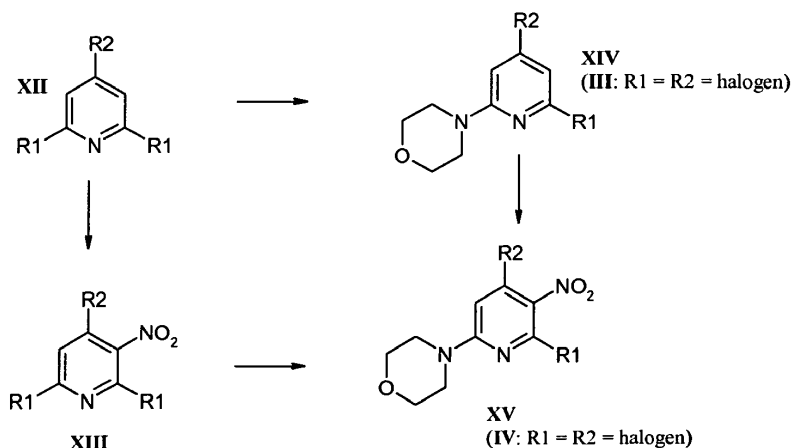
Adicionalmente, los compuestos de la fórmula general VII, en donde R^2 es ciano (esquema 6), se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general X, por medio de reacciones de cianación catalizadas por níquel

conocidas por los expertos en la técnica por ejemplo como se describe por L. Cassar, J. Organomet. Chem., 1973, 54, C57-C58.

5 Los compuestos de la fórmula general VII, en donde R^1 es ciano (esquema 6), se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general XI, por medio de reacciones de cianación catalizadas por níquel como se ha descrito antes.

Los compuestos de la fórmula general VII, en donde $R^1 = R^2$ (esquema 6), se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general X, en donde $R^1 = R^2 = Br$, por medio de reacciones de acoplamiento cruzado o reacciones de cianación como se ha descrito antes.

Esquema 7.



10 Además, los compuestos de la fórmula general XIII (esquema 7), en donde R^1 y R^2 son halógeno, se pueden preparar a partir de 2,4,6-trihalopiridinas de la fórmula general XII, en donde R^1 y R^2 son halógeno, por reacciones de nitración conocidas por los expertos en la técnica como se describe en el esquema 1 para la preparación de compuestos de la fórmula general IV.

15 Los compuestos de la fórmula general XIV (esquema 7), en donde R^1 y R^2 son halógeno, se pueden preparar a partir de los compuestos del tipo general XII, en donde R^1 y R^2 son halógeno, por reacción con morfolina en un disolvente adecuado tal como dimetil-sulfóxido o N-metilpirrolidiona, y con o sin la adición de bases, tales como piridina, trialkil-aminas, carbonato de potasio, óxido de magnesio, a temperaturas adecuadas, tales como temperatura ambiente o temperatura de reflujo.

20 Los compuestos del tipo general XV se pueden preparar a partir de los compuestos del tipo general XIII por reacción con morfolina en un disolvente adecuado tal como dimetil-sulfóxido o N-metilpirrolidiona, y con o sin la adición de bases, tales como piridina, trialkil-aminas, carbonato de potasio, óxido de magnesio, a temperaturas adecuadas, tales como temperatura ambiente o temperatura de reflujo. Adicionalmente, los compuestos del tipo general XV se pueden preparar a partir de los compuestos del tipo general XIV por reacciones de nitración conocidas por los expertos en la técnica como se describe en el esquema 1 para la preparación de compuestos de la fórmula general IV.

25 Además, los compuestos de la fórmula general IV, en donde R^1 o R^2 o ambos R^1 y R^2 son ciano (esquema 7), se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general XV, utilizando reacciones de cianación como se ha descrito antes. Los compuestos de la fórmula general III, en donde R^1 o R^2 o ambos R^1 y R^2 son ciano, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general XIV, utilizando reacciones de cianación como se ha descrito antes.

30 Los compuestos de la fórmula general III, en donde R^1 es alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , cicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} o halo-cicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} (esquema 6), se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general XIV, por medio de reacciones de acoplamiento cruzado como se ha descrito antes (esquema 6).

35 Los compuestos de la fórmula general III, en donde R^2 es alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , cicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} o halo-cicloalqu(en)il C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} (esquema 6), se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general XIV, por medio de reacciones de acoplamiento cruzado como se ha descrito antes (esquema 6).

Los compuestos de la fórmula general IV, en donde R¹ es alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, cicloalqu(en)il C₃₋₈-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, halo-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, halo-cicloalqu(en)ilo C₃₋₈ o halo-cicloalqu(en)il C₃₋₈-alqu(en/in)ilo C₁₋₆ (esquema 6), se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general XV, por medio de reacciones de acoplamiento cruzado como se ha descrito antes (esquema 6).

- 5 Los compuestos de la fórmula general IV, en donde R² es alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, cicloalqu(en)il C₃₋₈-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, halo-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, halo-cicloalqu(en)ilo C₃₋₈ o halo-cicloalqu(en)il C₃₋₈-alqu(en/in)ilo C₁₋₆ (esquema 6), se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general XV, por medio de reacciones de acoplamiento cruzado como se ha descrito antes (esquema 6).

- 10 Los compuestos de la fórmula general IV, en donde R¹ o R² o ambos R¹ y R² son alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, cicloalqu(en)iloxi C₃₋₈ o cicloalqu(en)il C₃₋₈-alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general XV por reacción con los apropiados alcoholatos o alcoholes de litio, sodio, o potasio en presencia de una base tal como hidróxido de litio, sodio, o potasio, hidruro de litio, sodio, o potasio, y con o sin la adición de un catalizador tal como sulfato de cobre, en un disolvente adecuado tal como dioxano, a temperaturas adecuadas, tales como temperatura ambiente o temperatura de reflujo.

- 15 Los compuestos de la fórmula general III, en donde R¹ o R² o ambos R¹ y R² son alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, cicloalqu(en)iloxi C₃₋₈ o cicloalqu(en)il C₃₋₈-alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula general XIV por reacción con los apropiados alcoholatos o alcoholes de litio, sodio, o potasio en presencia de una base tal como hidróxido de litio, sodio, o potasio, hidruro de litio, sodio, o potasio, y con o sin la adición de un catalizador tal como sulfato de cobre, en un disolvente adecuado tal como dioxano, a temperaturas adecuadas, tales como temperatura ambiente o temperatura de reflujo. Adicionalmente, para otra variación de R¹ y R², los compuestos que contienen un grupo metoxi, se pueden desmetilar por métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como tratamiento con tribromuro de bromo en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, a temperaturas adecuadas, tales como 0 °C o temperatura ambiente. Los fenoles resultantes se pueden alquilar entonces por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Tales métodos incluyen: (a) la reacción con electrófilos, tales como cloruros de alquilo, bromuros de alquilo, yoduros de alquilo, cloruros de ácido carbónico, bromuros de ácido carbónico, o anhídridos de ácido carbónico en presencia de bases adecuadas, tales como carbonato de potasio, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, o 1,2-dicloroetano, a temperaturas adecuadas, tales como temperatura ambiente o temperatura de reflujo; (b) la reacción con alquil-alcoholes en condiciones conocidas como la reacción de Mitsunobu (O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1).

- 30 Los compuestos que contienen grupos funcionales, tales como grupos hidroxilo, no compatibles con las condiciones de reacción sugeridas, se pueden proteger y desproteger por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo como se describe por T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, 2nd edition, Wiley Interscience, 1991. En particular, los grupos hidroxilo se pueden proteger, pero sin limitarse a ellos, como éteres de metilo, *terc*-butilo, triarilsililo, triarilsililo, alilo o tritilo.

- 35 Los alquinos preparados por reacciones de Sonogashira se pueden reducir a alquenos o alcanos por reducción con hidrógeno gas o formiato de amonio en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado tal como paladio sobre carbón activado o platino sobre carbón activado en disolventes adecuados tales como metanol, etanol o tetrahidrofurano, a temperaturas adecuadas por ejemplo como se describe por S. Siegel, "Heterogeneous catalytic hydrogenation of C=C and alkynes" en *Comprehensive Organic Synthesis*, v. 8, pp. 417-442, Pergamon Press, 1991.

- 40 Preparación de los compuestos comprendidos en formulaciones de la invención

Ejemplos

- 45 Los datos de la LC-MS analítica se obtuvieron en un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con un sistema de fotoionización a presión atmosférica y un sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. Columna: columna Waters Symmetry C18, 30 x 4,6 mm, con tamaño de partícula 3,5 µm; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (100:0,05) y B = agua/acetoneitrilo/ácido trifluoroacético (5:95:0,03); Método: elución de gradiente lineal con 90 % de A hasta 100 % de B en 4 minutos y con un caudal de 2 mL/minuto. Se determinó la pureza por integración del seguimiento UV (254 nm) y ELSD. Los tiempos de retención (t_R) se expresan en minutos.

- 50 La purificación por LC-MS preparativa se realizó en el mismo instrumento con ionización química a presión atmosférica. Columna: YMC ODS-A, 50 x 20 mm, con tamaño de partícula 5 µm; Método: elución de gradiente lineal con 80 % de A hasta 100 % de B en 7 minutos y con un caudal de 22,7 mL/minuto. La recogida de fracciones se realizó mediante detección MS del flujo dividido.

- 55 Los datos de la LC-MS-TOF (TOF = tiempo de vuelo) analítica se obtuvieron en un instrumento de micromasas LCT 4-vías MUX equipado con un sistema detector Waters 2488/Sedex 754. Columna: columna Waters Symmetry C18, 30 x 4,6 mm, con tamaño de partícula 3,5; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (100:0,05) y B = agua/acetoneitrilo/ácido trifluoroacético (5:95:0,03); Método: elución de gradiente lineal con 90 % de A hasta 100 %

de B en 4 minutos y con un caudal de 2 mL/minuto. Se determinó la pureza por integración del seguimiento UV (254 nm) y ELSD. Los tiempos de retención (t_R) se expresan en minutos.

5 Los datos de GC-MS se obtuvieron en un cromatógrafo de gases Varian CP 3800 provisto de una columna Phenomenex (Zebron ZB-5, longitud: 15 metros, diámetro interno: 0,25 mm) acoplado a un espectrómetro de masas Varian Saturn 2000 iontrap. Método: duración 15 minutos, caudal de la columna 1,4 mL/minuto (el gas portador era helio), gradiente de la estufa: 0-1 minuto, 60 °C; 1-13 minutos, 60-300 °C; 13-15 minutos, 300 °C.

10 Los espectros ^1H NMR se registraron a 500,13 MHz en un instrumento Bruker Avance DRX500. Se utilizó como disolvente dimetil-sulfóxido deuterado (99,8 % de D). Se utilizó tetrametilsilano como estándar de referencia interno. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en ppm con respecto al tetrametilsilano. Se utilizan las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de señales de NMR: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, qui = quintete, h = heptete, dd = doble doblete, ddd = doble doblete doblete, dt = doble triplete, dq = doble cuartete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete y b = singlete ancho.

Preparación de intermedios

4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-morfolina.

15 Se mezclaron 2-amino-4,6-dimetilpiridina (50 g), bis(2-cloroetil)éter (57,5 mL), yoduro de sodio (6,13 g) y trietilamina (137 mL) en N,N-dimetilformamida seca (1 L) bajo argón y se calentaron a 150 °C durante 16 horas. Se añadieron agua/salmuera/bicarbonato de sodio acuoso saturado (2:1:1, 750 mL) a la mezcla de reacción enfriada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (5 x 200 mL). Las fases orgánicas reunidas se concentraron a vacío hasta aproximadamente 500 mL. Se añadieron agua (500 mL) y ácido clorhídrico acuoso concentrado (35 mL), se separaron las fases y se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (200 mL). Se alcalinizó la fase acuosa con la adición de hidróxido de sodio acuoso concentrado (50 mL) y se extrajo con acetato de isopropilo (5x 200 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío a vacío para obtener 44,0 g (56 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite negro. Se utilizó el producto crudo sin posterior purificación. GC-MS (m/z) 192 (M+); t_R = 5,60. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2,08 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,39 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 6,05 (s, 1H), 6,44 (s, 1H).

4-(4,6-Dimetil-5-nitro-piridin-2-il)-morfolina.

30 A 4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-morfolina (9,4 g) disuelta en ácido trifluoroacético (250 mL) enfriada a 0 °C, se añadió nitrato de sodio (3,54 g) a lo largo de 15 minutos y después se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a 0 °C. Se concentró la mezcla de reacción a vacío hasta aproximadamente 100 mL y se ajustó el pH a 11 con hidróxido de sodio acuoso concentrado (150 mL). Se añadió salmuera (200 mL) y se extrajo la mezcla con éter dietílico (4x 150 mL), se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía rápida (SiO_2 , heptano/acetato de etilo 4: 1) para obtener 2,01 g (17 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. GC-MS (m/z) 237 (M+); t_R = 7,69, ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2,28 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,72 (s, 1H).

2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamina.

40 Se añadió lentamente ácido acético glacial (25 mL) a una mezcla de polvo de cinc (2,76 g) y 4-(4,6-dimetil-5-nitro-piridin-2-il)-morfolina (2,01 g) en tetrahidrofurano (100 mL) enfriada a 0 °C. Se agitó entonces la mezcla de reacción durante 16 horas a 25 °C, se filtró a través de celita, se alcalinizó con amoníaco acuoso al 25 % y se extrajo con tetrahidrofurano (3x 75 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para obtener 1,76 g (100 %) del compuesto del título como un sólido rojo oscuro. GC-MS (m/z) 207 (M+); t_R = 7,27. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2,07 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,16 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 4,10 (b, 2H), 6,38 (s, 1H).

4-(4,6-Dicloropiridin-2-il)-morfolina.

45 Se añadió morfolina (5,0 g) a una suspensión de 2,4,6-tricloropiridina (10,0 g) y carbonato de sodio (5,9 g) en acetonitrilo (100 mL). Se agitó entonces la mezcla de reacción a 70 °C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celita y se concentró a vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía rápida (SiO_2 , heptano/acetato de etilo 4:1) para obtener 3,90 g (30 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido casi blanco. LC-MS (m/z) 323,8 (M+); t_R = 3,10, (UV, ELSD) 98,5 %, 98,9 %. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 3,50 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 6,67 (s, 1H).

4-(4,6-Dicloro-5-nitropiridin-2-il)-morfolina.

50 A una solución de 4-(4,6-dicloropiridin-2-il)-morfolina (3,90 g) en ácido sulfúrico concentrado (40 mL) se añadió nitrato de potasio (1,80 g) a lo largo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y después se vertió sobre hielo triturado (500 g). Se alcalinizó la mezcla de reacción con hidróxido de

- sodio concentrado y se extrajo con acetato de etilo (2x100 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía rápida (SiO₂, heptano/acetato de etilo 3:1) para obtener 2,26 g (49 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS (m/z) 278,0 (M+); t_R = 3,10, (UV, ELSD) 96,5 %, 98,8 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 3,62 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 6,50 (s, 1H).
- 5 4-(4-Cloro-6-metoxi-5-nitropiridin-2-il)-morfolina y 4-(6-Cloro-4-metoxi-5-nitropiridin-2-il)-morfolina.
- A una solución de 4-(4,6-dicloro-5-nitropiridin-2-il)-morfolina (2,02 g) en metanol (15 ml) se añadió metóxido de sodio (0,98 g) y se calentó la mezcla durante 16 horas a 65 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente se concentró la mezcla de reacción a vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía rápida (SiO₂, heptano/acetato de etilo 3:1) para obtener 0,89 g (45 % de rendimiento) de 4-(4-cloro-6-metoxi-5-nitropiridin-2-il)-morfolina (banda de elución rápida) y 0,38 g (19 %) de 4-(6-cloro-4-metoxi-5-nitropiridin-2-il)-morfolina (última banda de elución), ambas como sólidos amarillos.
- 10 4-(4-cloro-6-metoxi-5-nitropiridin-2-il)-morfolina: LC-MS (m/z) 273 (M+); t_R = 2,77, (UV, ELSD) 95 %, 97 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 3,60 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,96 (s, 1H), 6,17 (s, 1H).
- 15 4-(6-cloro-4-metoxi-5-nitropiridin-2-il)-morfolina: LC-MS (m/z) 273 (M+); t_R = 2,39, (UV, ELSD) 93 %, 95 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 3,57 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 5,95 (s, 1H).
- 4-Cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-ilpiridin-3-ilamina
- A una solución de 4-(4-cloro-6-metoxi-5-nitropiridin-2-il)-morfolina (0,82 g) en ácido clorhídrico concentrado (50 mL) se añadió una solución de dicloruro estannoso (3,38 g) en ácido clorhídrico concentrado (80 mL). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora y después se vertió sobre hielo triturado (400 g) y se extrajo con acetato de etilo (2x 100 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío, para obtener 0,45 g (61 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido casi blanco. LC-MS (m/z) 244(M+); t_R = 1,48, (UV, ELSD) 89 %, 94 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 3,30 (m, 4H), 3,65 (br s, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 6,20 (s, 1H).
- 20 2-Cloro-4-metoxi-6-morfolin-4-ilpiridin-3-ilamina
- A una solución de 4-(6-cloro-4-metoxi-5-nitropiridin-2-il)-morfolina (0,38 g) en ácido clorhídrico concentrado (20 mL) se añadió una solución de dicloruro estannoso (1,57 g) en ácido clorhídrico concentrado (60 mL). La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 5 minutos y después se vertió sobre hielo triturado (100 g) y se extrajo con acetato de etilo (2x 20 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío, para obtener 0,28 g (83 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido casi blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 3,35 (m, 4H), 3,65 (br s, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 6,10 (s, 1H).
- 30 Compuestos de la invención
- Las sales de adición de ácido de los compuestos de la invención se pueden formar fácilmente por métodos conocidos por los expertos en la técnica.
- 35 Ejemplo 1
- 1aa Éster bencílico de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico.
- Se añadió cloroformiato de bencilo (18 mg) a una solución de 2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamina 0,085 M y N,N-diisopropil-etilamina 0,17 M en 1,2-dicloroetano (1 mL). Se agitó el vial durante 16 horas bajo argón y se concentró a vacío. Se añadió hidróxido de sodio acuoso (1 M, 1 mL) y se extrajo la mezcla cruda con acetato de isopropilo/tetrahidrofurano (4:1, 2x 1 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera (1 mL), se concentró a vacío y se disolvió de nuevo en 1-propanol/dimetil-sulfóxido (1:1, 0,4 mL) del cual se sometieron 0,2 mL a purificación por LC-MS preparativa para obtener 4,5 mg (31 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite. LC-MS (m/z) 342 (MH+); t_R = 1,58, (UV, ELSD) 99 %, 99 %.
- 40 Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:
- 45 1ab Éster 2-cloro-bencílico de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico.
- Rendimiento: 18 %. LC-MS (m/z) 376 (MH+); t_R = 1,78, (UV, ELSD) 99 %, 100 %.
- 1ac 2-(4-Cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida.

Rendimiento: 4 %. LC-MS (m/z) 360 (MH+); t_R = 1,59, (UV, ELSD) 96 %, 100 %.

1ad (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 2-fenil-ciclopropanocarboxílico.

Rendimiento: 24 %. LC-MS (m/z) 352 (MH+); t_R = 1,64, (UV, ELSD) 96 %, 100 %.

1ae N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-tiofen-2-il-acetamida.

5 Rendimiento: 16 %. LC-MS (m/z) 332 (MH+); t_R = 1,20, (UV, ELSD) 93 %, 99 %.

1af 3-Ciclohexil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida.

Rendimiento: 15 %. LC-MS (m/z) 346 (MH+); t_R = 1,81, (UV, ELSD) 91 %, 100 %.

1ag Éster isobutílico de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico.

Rendimiento: 29 %. LC-MS (m/z) 308 (MH+); t_R = 1,44, (UV, ELSD) 97 %, 99 %.

10 1ah 3-(3-Cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida.

Se agitó ácido 3-(3-clorofenil)propiónico (20 mg) a 25 °C durante 2 horas bajo argón en cloruro de oxalilo (2 M en diclorometano, 1 mL). Se separó el disolvente a vacío y se añadió a la mezcla de reacción una solución de 2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamina 0,085 M y N,N-diisopropil-etilamina 0,17 M en 1,2-dicloroetano (1 mL). Se agitó el vial durante 16 horas bajo argón y se concentró a vacío. Se añadió hidróxido de sodio acuoso (1 M, 1 mL) y se extrajo la mezcla cruda con acetato de isopropilo/tetrahidrofurano (4:1, 2x 1 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera (1 mL), se concentró a vacío y se disolvió de nuevo en 1-propanol/dimetil-sulfóxido (1:1, 0,4 mL) del cual se sometieron 0,2 mL a purificación por LC-MS preparativa para obtener 2,3 mg (14 % de rendimiento) del compuesto del título como un. LC-MS (m/z) 374 (MH+); t_R = 1,71, (UV, ELSD) 99 %, 99 %.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

20 1ai N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,5-dimetil-fenil)-acetamida.

Rendimiento: 19 %. LC-MS (m/z) 354 (MH+); t_R = 1,69, (UV, ELSD) 99 %, 99 %.

1aj N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-p-tolil-propionamida.

Rendimiento: 20 %. LC-MS (m/z) 354 (MH+); t_R = 1,64, (UV, ELSD) 99 %, 100 %.

1ak 2-(3-Cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida.

25 Rendimiento: 14 %. LC-MS (m/z) 360 (MH+); t_R = 1,58, (UV, ELSD) 97 %, 99 %.

1al 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida.

Rendimiento: 9 %. LC-MS (m/z) 395 (MH+); t_R = 1,84, (UV, ELSD) 97 %, 99 %.

1am N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-tiofen-3-il-acetamida.

Rendimiento: 18 %. LC-MS (m/z) 332 (MH+); t_R = 1,18, (UV, ELSD) 97 %, 99 %.

30 1an N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-p-tolil-acetarmida.

Rendimiento: 16 %. LC-MS (m/z) 340 (MH+); t_R = 1,50, (UV, ELSD) 96 %, 99 %.

1ao 2-(3-Bromo-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida.

Rendimiento: 12 %. LC-MS (m/z) 405 (MH+); t_R = 1,63, (UV, ELSD) 96 %, 99 %.

1ap N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida.

35 Rendimiento: 20 %. LC-MS (m/z) 394 (MH+); t_R = 1,77, (UV, ELSD) 94 %, 99 %.

1aq N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-fenil-acetamida.

Rendimiento: 11 %. LC-MS (m/z) 326 (MH+); t_R = 1,29, (UV, ELSD) 93 %, 99 %.

1ar (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 3,5,5-trimetil-hexanoico.

- Rendimiento: 20 %. LC-MS (m/z) 348 (MH+); t_R = 1,97, (UV, ELSD) 93 %, 99 %.
- 1as (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido octanoico.
- Rendimiento: 44 %. LC-MS (m/z) 334 (MH+); t_R = 1,92, (UV, ELSD) 92 %, 99 %.
- 1at N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-naftalen-2-il-acetamida.
- 5 Rendimiento: 4 %. LC-MS (m/z) 376 (MH+); t_R = 1,73, (UV, ELSD) 92 %, 99 %.
- 1au (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido heptanoico.
- Rendimiento: 24 %. LC-MS (m/z) 320 (MH+); t_R = 1,56, (UV, ELSD) 90 %, 99 %.
- 1av N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,4-dimetil-fenil)-acetamida.
- Rendimiento: 26 %. LC-MS (m/z) 354 (MH+); t_R = 1,65, (UV, ELSD) 77 %, 99 %.
- 10 1aw 2-Ciclohex-1-enil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida.
- Rendimiento: 13 %. LC-MS (m/z) 330 (MH+); t_R = 1,50, (UV, ELSD) 72 %, 99 %.
- 1ax N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-acetamida.
- Rendimiento: 16 %. LC-MS (m/z) 370 (MH+); t_R = 1,56, (UV, ELSD) 94 %, 99 %.
- 1ay N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida.
- 15 Rendimiento: 19 %. LC-MS (m/z) 356 (MH+); t_R = 1,35, (UV, ELSD) 96 %, 99 %.
- 1az N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida.
- Rendimiento: 15 %. LC-MS (m/z) 370 (MH+); t_R = 1,48, (UV, ELSD) 76 %, 99 %.
- 1ba N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-m-tolil-acetamida.
- 20 Se mezclaron ácido m-tolilacético (0,33 g), N,N-diisopropil-etilamina (0,90 mL) y N-óxido de hexafluoro-fosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-il-metilen]-N-metil-metanaminio (1,00 g) en N,N-dimetilformamida seca (3 mL) y se agitaron bajo argón durante 2 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción 2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamina (0,30 g) disuelta en N,N-dimetilformamida (2 mL), y se agitó a 25 °C bajo argón durante 16 horas. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y la fase orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado/agua (1:1, 20 mL), agua (20 mL), salmuera/agua (1:1, 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía rápida (SiO₂, heptano/acetato de etilo 3:1) para obtener 0,069 g (14 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (m/z) 340 (MH+); t_R = 1,42, (UV, ELSD) 96 %, 100 %. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2,00 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,67 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 9,30 (s, 1H).
- Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:
- 30 1bb N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida.
- Rendimiento: 14 %. LC-MS (m/z) 344 (MH+); t_R = 1,34, (UV, ELSD) 99 %, 99 %. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,99 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,66 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 7,16 (dd, 2H), 7,38 (dd, 2H), 9,33 (s, 1H).
- 1bc N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-butiramida.
- Rendimiento: 53 %. LC-MS (m/z) 306 (MH+); t_R = 1,26, (UV, ELSD) 99 %, 98 %. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1,05 (s, 9H), 2,07 (s, 3H), 2,18 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 9,01 (s, 1H).
- 35 1bd N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida.
- Rendimiento: 15 %. LC-MS (m/z) 344 (MH+); t_R = 1,54, (UV, ELSD) 100 %, 100 %. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2,00 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,66 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 7,08 (dt, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 9,34 (s, 1H).
- 40 1be 2-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida.

Rendimiento: 62 %. LC-MS (m/z) 344 (MH+); t_R = 1,58, (UV, ELSD) 99 %, 99 %. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1,14 (m, 4H), 1,42 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 9,04 (s, 1H).

1bf 2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida.

- 5 Rendimiento: 9 %. LC-MS (m/z) 362 (MH+); t_R = 1,52, (UV, ELSD) 95 %, 99 %. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2,00 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,66 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 9,32 (s, 1H).

1bg (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 4-metil-pentanoico.

- 10 Rendimiento: 34 %. LC-MS (m/z) 306 (MH+); t_R = 1,33, (UV, ELSD) 100 %, 99 %. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0,91 (d, 6H), 1,49 (dt, 2H), 1,58 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 9,07 (s, 1H).

1bh 2-Ciclopent-2-enil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida.

Rendimiento: 13 %. LC-MS (m/z) 316 (MH+); t_R = 1,25, (UV, ELSD) 97 %, 94 %. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1,51 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 3,38 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 5,73 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 9,09 (s, 1H).

- 15 1bi 2-Ciclohexil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida.

Rendimiento: 12 %. LC-MS (m/z) 332 (MH+); t_R = 1,50, (UV, ELSD) 99 %, 95 %. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0,98 (m, 2H), 1,20 (m, 3H), 1,71 (m, 6H), 2,05 (s, 3H), 2,15 (d, 2H), 2,16 (s, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).

1bj (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 5-metil-hexanoico.

- 20 Rendimiento: 40 %. LC-MS-TOF (m/z) 320 (MH+); t_R = 1,51, (UV, ELSD) 97 %, 100 %. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0,87 (d, 6H), 1,21 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).

1bk 2-Ciclopentil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida.

- 25 Se disolvieron 2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamina (0,22 g) y cloruro de ciclopentilacetilo (0,19 mL) en acetonitrilo (5 mL) y se calentaron a 150 °C durante 10 minutos en un vial de proceso de microondas sellado. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía rápida (SiO_2 , heptano/acetato de etilo 3:1) para obtener 0,17 g (49 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (m/z) 318 (MH+); t_R = 1,40, (UV, ELSD) 97 %, 99 %. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1,21 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).

- 30 Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga: excepto 1bl y 1bm que se recrystalizaron en acetato de etilo después de cromatografía rápida:

1bl 3-Ciclopentil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida.

- 35 Rendimiento: 34 %. LC-MS (m/z) 332 (MH+); t_R = 1,57, (UV, ELSD) 99 %, 99 %. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1,11 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,77 (m, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 9,06 (s, 1H).

1bm (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido hexanoico.

Rendimiento: 51 %. LC-MS (m/z) 306 (MH+); t_R = 1,39, (UV, ELSD) 99 %, 99 %. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0,88 (t, 3H), 1,31 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

- 40 1bn N-(4-Cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclopentilacetamida.

Rendimiento: 53 %. LC-MS (m/z) 354 (MH+); t_R = 2,68, (UV, ELSD) 98 %, 99 %. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1,25 (m, 2H), 1,50-1,65 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,45 (m, 3H), 3,45 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 6,20 (s, 1H), 6,50 (s, 1H).

1bo N-(2-Cloro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclopentilacetamida.

Rendimiento: 69 %. LC-MS (m/z) 354 (MH+); t_R = 2,39, (UV, ELSD) 99 %, 99 %. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1,25 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,35 (m, 3H), 3,50 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 6,00 (s, 1H), 6,45 (s, 1H).

1bp N-(2-Cloro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutiramida.

- 5 Rendimiento: 56 %. LC-MS (m/z) 342 (MH+); t_R = 2,31, (UV, ELSD) 99 %, 99 %. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1,10 (s, 9H), 2,25 (s, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 6,00 (s, 1H), 6,45 (s, 1H).

1bq N-(4-Cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutiramida.

Rendimiento: 68 %. LC-MS (m/z) 342 (MH+); t_R = 1,39, (UV, ELSD) 99 %, 99 %. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): 1,10 (s, 9H), 2,15 (s, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).

- 10 1br N-(4-Cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida.

Rendimiento: 71 %. LC-MS (m/z) 300 (MH+); t_R = 0,97, (UV, ELSD) 98 %, 98 %. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): 1,05 (t, 3H), 2,25 (q, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 9,00 (s, 1H).

Tabla 1. Reactivos utilizados para la preparación de compuestos en el Ejemplo 1.

Nombre	Proveedor	CAS. N°	Cat. N°
Ácido 1-ciclohexenilacético	Alfa	18294-87-6	19462
Ácido 3,4-difluorofenilacético	ABCR	658-93-5	F02874E
Ácido 3-bromofenilacético	Aldrich	1878-67-7	28,886-1
Ácido 3-clorofenilacético	Aldrich	1878-65-5	C6,335-9
Ácido 3-(trifluorometil)fenilacético	Aldrich	351-35-9	19,335-6
2-Amino-4,6-dimetilpiridina	Aldrich	5407-87-4	A5,180-7
Cloroformiato de 2-clorobencilo	Aldrich	39545-31-8	49,379-1
Ácido 2-ciclopenten-1-acético	Aldrich	13668-61-6	C11,285-2
Ácido 2-naftilacético	Aldrich	581-96-4	31,791-8
Ácido 2-fenilacético	Aldrich	103-82-2	P1,662-1
2,4,6-tricloropiridina	Aldrich	16063-69-7	63,353-4
Ácido 3-(3-clorofenil)propiónico	ABCR	21640-48-2	TWC2925
Ácido 3-(4-metoxifenil)propiónico	Aldrich	1929-29-9	M2,352-7
Ácido 3-(4-metilfenil)propiónico	Aldrich	1505-50-6	11,826-5
Ácido 3,4-diclorofenilacético	Aldrich	5807-30-7	28,000-3
Ácido 3,4-dimetilfenilacético	Vitas-M	17283-16-8	TBB000367
Ácido 3,5,5-trimetilhexanoico	Acros	3302-10-1	26944-0250
Ácido 3,5-dimetilfenilacético	ABCR	42288-46-0	C-42288-46
Cloruro de 3-ciclohexilpropionilo	Acros	39098-75-4	35071-0250
Cloruro de 3-ciclopentilpropionilo	Aldrich	104-97-2	26,859-3
Ácido 3-fluorofenilacético	Aldrich	331-25-9	24,804-5
Cloruro de 4-clorofenilacetilo	Lancaster	25026-34-0	6317
Ácido 4-fluorofenilacético	Aldrich	405-50-5	F1,330-4
Ácido 4-metoxi-3-metilfenilacético	Vitas-M	4513-73-9	TBB000371
Ácido 4-metoxifenilacético	Aldrich	104-01-8	M1,920-1
Ácido 4-metilpentanoico	Aldrich	646-07-1	27,782-7
Ácido 5-metilhexanoico	Matrix	628-46-6	3527

Nombre	Proveedor	CAS. Nº	Cat. Nº
Cloroformiato de bencilo	Aldrich	501-53-1	11,993-8
Ácido biciclo[2.2.1]hept-2-il-acético	Aldrich	1007-01-8	12,726-4
Bis-(2-cloroetil)éter	Aldrich	111-44-4	C4,113-4
Ácido ciclohexil-acético	Aldrich	5292-21-7	C10,450-7
Cloruro de ciclopentilacetilo	Lancaster	1122-99-2	14562
Ácido heptanoico	Aldrich	111-14-8	14,687-0
Cloruro de hexanoilo	Aldrich	142-61-0	29,465-9
Cloroformiato de isobutilo	Aldrich	543-27-1	17,798-9
Ácido m-tolilacético	Aldrich	621-36-3	T3,809-1
N-Óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-ilmetilén]-N-metilmetanaminio	Fluka	148893-10-1	11373
Ácido octanoico	Aldrich	124-07-2	15,375-3
Cloruro de oxalilo	Aldrich	79-37-8	32,042-0
Ácido p-tolilacético	Aldrich	622-47-9	T3,810-5
Yoduro de sodio	Aldrich	7681-82-5	32,245-8
Nitrito de sodio	Aldrich	7632-00-0	51,091-2
Ácido <i>terc</i> -butilacético	Aldrich	1070-83-3	B8,840-3
Cloruro de tiofen-2-acetilo	Aldrich	39098-97-0	19,599-5
Ácido tiofen-3-acético	Aldrich	6964-21-2	22,063-9
Cloruro de trans-2-fenil-1-ciclopropanocarbonilo	Aldrich	939-87-7	13,430-9
Cinc	Aldrich	52374-36-4	20,998-8

Ensayos *in vitro* e *in vivo*

Se han analizado los compuestos de la invención y presentan efectos en al menos uno de los siguientes modelos:

Eflujo relativo a través del canal KCNQ2.

- 5 Este es un ejemplo del protocolo de cribado con KCNQ2 para evaluar los compuestos de la presente invención. El ensayo mide el eflujo relativo a través del canal KCNQ2, y se realizó según un método descrito por Tang *et al.* (Tang, W. et. al., J. Biomol. Screen. 2001, 6, 325-331) para los canales de potasio hERG con las modificaciones descritas a continuación.

- 10 Un número adecuado de células CHO que expresan establemente los canales KCNQ2 activados por voltaje se dispusieron en placas a una densidad suficiente para dar una monocapa confluyente el día antes del experimento. Se cargaron las células con 1 $\mu\text{Ci/ml}$ de [^{86}Rb] durante la noche. El día del experimento se lavaron las células con un tampón que contenía HBSS (solución de sal equilibrada de Hanks proporcionada por Invitrogen, cat. nº 14025-050). Se preincubaron las células con fármaco durante 30 minutos y se estimuló el eflujo de $^{86}\text{Rb}^+$ por una concentración submáxima de cloruro de potasio 15 mM en presencia continuada de fármaco durante 30 minutos adicionales.
- 15 Después de un período de incubación adecuado, se separó el sobrenadante y se procedió a contar en un contador de centelleo líquido (Tricarb). Se lisaron las células con hidróxido de sodio 2 mM y se contó la cantidad de $^{86}\text{Rb}^+$. Se calculó el eflujo relativo $((\text{CPM}_{\text{super}}/(\text{CPM}_{\text{super}}+\text{CPM}_{\text{célula}}))_{\text{Compuesto}} / (\text{CPM}_{\text{super}}/(\text{CPM}_{\text{super}}+\text{CPM}_{\text{célula}}))_{\text{KCl 15 mM}}) * 100-100$.

- 20 Los compuestos de la invención tienen una EC_{50} inferior a 20000 nM, en la mayoría de los casos inferior a 2000 nM y en muchos casos inferior a 200 nM. Por consiguiente, se considera que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con los canales de potasio de la familia KCNQ.

Registros electrofisiológicos de patch-clamp (pinzamiento zonal de membrana) en células CHO

- Se registraron las corrientes de KCNQ2 activados por voltaje de células CHO de mamíferos mediante el uso de técnicas convencionales de registros de *patch-clamp* en la configuración *patch-clamp* de la célula completa (Hamill OP et.al. Pflügers Arch 1981; 391: 85-100). Se cultivaron células CHO con expresión estable de canales KCNQ2 activados por voltaje en condiciones normales de cultivo celular en incubadores de CO₂ y se utilizaron para los registros electrofisiológicos 1-7 días después de poner en placas. Se activaron los canales de potasio KCNQ2 por pasos de voltaje hasta + 80 mV en incrementos de 5-20 mV (o con un protocolo de rampa) a partir de una membrana con un potencial entre - 100 mV y - 40 mV (Tatulian L et al. J Neuroscience 2001; 21 (15): 5535-5545). Se evaluaron los efectos electrofisiológicos inducidos por los compuestos en diferentes parámetros de la corriente de KCNQ2 activado por voltaje. Se estudiaron especialmente los efectos sobre el umbral de activación para la corriente y sobre la corriente máxima inducida.
- Se han ensayado algunos de los compuestos de la invención en este ensayo. Se espera que un desplazamiento hacia la izquierda del umbral de activación o un aumento en la corriente máxima inducida de potasio reduzca la actividad en las redes neuronales y de este modo haga que los compuestos sean útiles en enfermedades con aumento de la actividad neuronal – como la epilepsia.
- Registros electrofisiológicos de canales KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 o KCNQ5 en oocitos
- Se registraron las corrientes de KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 o KCNQ5 activados por voltaje procedentes de los oocitos *Xenopus* inyectados con mRNA que codifica los canales iónicos KCNQ2, KCNQ2+KCNQ3 o KCNQ5 (Wang et al., Science 1998, 282, 1890-1893; Lerche et al., J Biol Chem 2000, 275, 22395-400). Se activaron los canales de potasio KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 o KCNQ5 por pasos de voltaje a partir de la membrana con potencial (entre - 100 mV y - 40 mV) hasta + 40 mV en incrementos de 5-20 mV (o con un protocolo de rampa). Se evaluaron los efectos electrofisiológicos inducidos por los compuestos sobre diferentes parámetros de las corrientes de KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 o KCNQ5 activados por voltaje. Se estudiaron especialmente los efectos sobre el umbral de activación para la corriente y sobre la corriente máxima inducida.
- Se analizaron también los efectos hierpolarizantes de alguno de los compuestos directamente sobre el potencial de la membrana durante el pinzamiento de corriente.
- Electroshock máximo
- Se llevó a cabo el ensayo en grupos de ratones machos utilizando electrodos corneales y administrando una corriente de ondas cuadradas de 26 mA durante 0,4 segundos con el fin de inducir una convulsión caracterizada por una extensión tónica de las patas traseras (Wlaz et al. Epilepsy Research 1998, 30, 219-229).
- Convulsiones inducidas por pilocarpina
- Las convulsiones inducidas por pilocarpina se inducen por la inyección intraperitoneal de 250 mg/kg de pilocarpina a grupos de ratones machos y observando la actividad convulsiva que produce una pérdida de postura dentro de un período de 30 minutos (Starr et al. Pharmacology Biochemistry and Behavior 1993, 45, 321-325).
- Ensayo del umbral de convulsiones eléctricas
- Se utilizó una modificación del método de arriba y abajo (Kimball et al. Radiation Research 1957, 1-12) para determinar la mediana del umbral para inducir la extensión tónica de las patas traseras en respuesta el electroshock corneal en grupos de ratones machos. El primer ratón de cada grupo recibió un electroshock a 14 mA, (0,4 s, 50 Hz) y se sometió a observación en cuanto a actividad convulsiva. Cuando se observó una convulsión se redujo la corriente en 1 mA para al siguiente ratón, sin embargo, si no se observó ninguna convulsión entonces se aumentó la corriente en 1 mA. Se repitió este procedimiento para los 15 ratones del grupo de tratamiento.
- Ensayo del umbral de convulsiones químicas
- Se midió la dosis umbral de pentilentetrazol requerida para inducir una convulsión clónica mediante infusión cronometrada de pentilentetrazol (5 mg / mL a 0,5 mL/minuto) en una vena lateral de la cola de grupos de ratones machos (Nutt et al. J Pharmacy and Pharmacology 1986, 38, 697-698).
- Activación de la amígdala
- Se sometieron las ratas a cirugía para implantación de electrodos tri-polares en la amígdala dorsolateral. Después de la cirugía se dejó que se recuperaran los animales antes de que los grupos de ratas recibieran dosis variables del compuesto de ensayo o del vehículo del fármaco. Se estimularon los animales con sus umbrales iniciales después de descarga + 25 µA diariamente durante 3-5 semanas y en cada ocasión se anotaron la gravedad de la convulsión, la duración de la convulsión, y la duración de la carga eléctrica después de descarga. (Racine. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1972, 32, 281-294).

Efectos secundarios

- Se midieron los efectos secundarios sobre el sistema nervioso central midiendo el tiempo que los ratones permanecerían en el aparato rotarod (Capacio *et al.* Drug and Chemical Toxicology 1992, 15, 177-201); o midiendo su actividad locomotora contando el número de rayos de infra-rojos que cruzan la jaula de ensayo (Watson *et al.* Neuropharmacology 1997, 36, 1369-1375). Se midieron las acciones hipotérmicas del compuesto sobre la temperatura corporal central de los animales o bien por sonda rectal o bien por transmisores implantados de radiotelemetría capaces de medir la temperatura (Keeney *et al.* Physiology and Behaviour 2001, 74, 177-184).
- 5

Farmacocinética

- Las propiedades farmacocinéticas de los compuestos se determinaron por administración i.v. y p.o. a ratas Sprague Dawley, y después, tomando muestras de sangre a lo largo de 20 horas. Se determinaron las concentraciones plasmáticas con LC/MS/MS.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica para administración intramuscular que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

- 5 éster bencílico de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico;
 éster 2-cloro-bencílico de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico;
 2-(4-cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
 (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 2-fenil-ciclopropanocarboxílico;
 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-tiofen-2-il-acetamida;
 10 3-ciclohexil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida;
 éster isobutílico de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico;
 3-(3-cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida;
 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,5-dimetil-fenil)-acetamida; y
 15 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-p-tolil-propionamida; o una de sus sales farmacéuticamente
 aceptables.

2. Una formulación farmacéutica para administración intramuscular que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

- 2-(3-cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
 20 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-tiofen-3-il-acetamida;
 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-p-tolil-acetamida;
 2-(3-bromo-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-fenil-acetamida;
 25 (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 3,5,5-trimetil-hexanoico; y
 (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido octanoico o una de sus sales farmacéuticamente
 aceptables.

3. Una formulación farmacéutica para administración intramuscular que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

- 30 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-naftalen-2-il-acetamida;
 (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido heptanoico;
 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,4-dimetil-fenil)-acetamida;
 2-(ciclohex-1-enil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-acetamida;
 35 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida;
 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida;
 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-m-tolil-acetamida; y

N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Una formulación farmacéutica para administración intramuscular que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

- 5 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-butiramida;
 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida;
 2-biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
 2-(3,4-difluoro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida; y

10 (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 4-metil-pentanoico; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

5. Una formulación farmacéutica para administración intramuscular que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

- (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 5-metil-hexanoico;
 2-ciclopentil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
 15 3-ciclopentil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida;
 (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido hexanoico;
 N-(4-cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclopentilacetamida;
 N-(2-cloro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclopentilacetamida;
 N-(2-cloro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutiramida;

20 N-(4-cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutiramida; y
 N-(4-cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.