

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 335**

51 Int. Cl.:

A61P 25/08 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2008 E 08827266 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.02.2015 EP 2190534**

54 Título: **Derivados de 5-aminoindol 4,6-disustituido y de 5-aminoindolina 4,6-disustituida como moduladores de los canales de potasio**

30 Prioridad:

13.08.2007 US 964526 P

11.08.2008 US 189709

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

13.03.2015

73 Titular/es:

**VALEANT PHARMACEUTICALS
INTERNATIONAL, INC. (100.0%)
ONE ENTERPRISE
ALISO VIEJO, CA 92656, US**

72 Inventor/es:

**VERNIER, JEAN-MICHEL;
CHEN, HUANMING y
SONG, JIANLAN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 531 335 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 5-aminoindol 4,6-disustituido y de 5-aminoindolina 4,6-disustituida como moduladores de los canales de potasio

5 Esta invención se relaciona con nuevos compuestos que modulan los canales de potasio. Los compuestos son útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades y trastornos que resultan afectados por las actividades de los canales de iones potasio. Una de tales afecciones son los trastornos convulsivos.

10 La epilepsia es una enfermedad neurológica bien conocida, que se encuentra en aproximadamente un 3% de la población. Aproximadamente un 30% de los pacientes con epilepsia no responden a las terapias de las que se dispone actualmente. La retigabina (ácido N-[2-amino-4-(4-fluorobencilamino)fenil]carbámico, éster etílico) (Patente Estadounidense N° 5.384.330) ha resultado ser un tratamiento efectivo de un amplio rango de modelos de trastornos convulsivos, y parece tener un mecanismo de acción inusual. Bialer, M. *et al.*, *Epilepsy Research* 1999, 34, 1-41; Wuttke, T.V. *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 2005, 67, 1009-1017. La retigabina ha resultado también ser útil en el tratamiento del dolor, incluyendo el dolor neuropático. Blackburn-Munro y Jensen, *Eur. J. Pharmacol.* 2003, 460, 109-116; Wickenden, A.D. *et al.*, *Expert Opin. Ther. Patents*, 2004, 14(4).

20 Se han asociado las "convulsiones neonatales familiares benignas", una forma heredada de epilepsia, a mutaciones en los canales KCNQ2/3. Biervert, C. *et al.*, *Science* 1998, 27, 403-06; Singh, N.A. *et al.*, *Nat. Genet.* 1998, 18, 25-29; Charlier, C. *et al.*, *Nat. Genet.* 1998, 18, 53-55; Rogawski, *Trends in Neurosciences* 2000, 23, 393-398. Posteriores investigaciones han establecido que un sitio importante de acción de la retigabina es el canal KCNQ2/3. Wickenden, A.D. *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 2000, 58,591-600; Main, M.J. *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 2000, 58,253-62. Se ha visto que la retigabina aumenta la conductancia de los canales en el potencial de membrana en reposo, con un posible mecanismo que conlleva la unión de la puerta de activación del canal KCNQ2/3. Wuttke, T.V. *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 2005, *ob. cit.* Con la mayor sofisticación de la investigación en este área, también se ha visto que la retigabina aumenta las corrientes M neuronales y aumenta la probabilidad de apertura de canales de los canales KCNQ2/3. Delmas, P. y Brown, D.A., *Nat. Revs Neurosci.*, vol. 6, 2005, 850-62; Tatulian, L. y Brown, D.A., *J. Physiol.* (2003), 549, 57-63.

30 El tipo de convulsión más resistente a la terapia es la así llamada "convulsión parcial compleja". Se ha visto que la retigabina es particularmente potente en modelos de epilepsia refractaria a fármacos. La retigabina es también activa en diversos otros modelos de convulsión. Debido al amplio espectro de actividad y al inusual mecanismo molecular de la retigabina, se espera que la retigabina sea activa en el tratamiento de varios tipos de convulsión, incluyendo la convulsión parcial compleja, y en el tratamiento de formas hasta ahora no tratables de epilepsia. Porter, Roger J., Nohria, Virinder y Rundfeldt, Chris, *Neurotherapeutics*, 2007, vol. 4, 149-154.

35 El reconocimiento de la retigabina como modulador de los canales de potasio ha inspirado una búsqueda de otros, y con suerte *mejores*, moduladores de los canales de potasio entre compuestos con características estructurales similares a las de la retigabina.

La presente invención proporciona un compuesto que es uno de los siguientes:

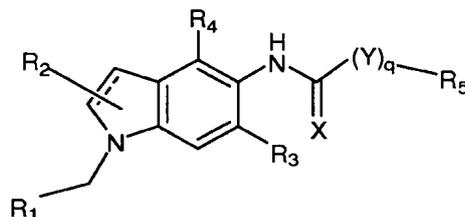
45 N-[1-(4-Trifluorometilbencil)-4,6-dimetilindolin-5-il]-3,3-dimetilbutiramida
 N-[1-(4-Fluorobencil)-4,6-dimetilindolin-5-il]-3,3-dimetilbutiramida
 N-[1-(3-Clorobencil)-4,6-dimetilindolin-5-il]-3,3-dimetilbutiramida
 N-[1-(4-Bromobencil)-4,6-dimetilindolin-5-il]-3,3-dimetilbutiramida
 N-[1-(3,4-Difluorobencil)-4,6-dimetilindolin-5-il]-3,3-dimetilbutiramida
 50 N-(4,6-Dimetil-1-(naftalen-2-ilmetil)indolin-5-il)-3,3-dimetilbutanamida
 N-(4,6-Dimetil-1-(piridin-4-ilmetil)indolin-5-il)-3,3-dimetilbutanamida
 N-(4,6-Dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)indolin-5-il)-3,3-dimetilbutanamida
 N-(4,6-Dimetil-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida
 N-(4,6-Dimetil-1-(4-(fluorobencil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida
 N-(4,6-Dimetil-1-(3,4-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida
 55 N-(4,6-Dimetil-1-(3,5-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida
 N-(4,6-Dimetil-1-(3-clorobencil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida y
 N-(4,6-Dimetil-1-(4-bromobencil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

60 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, la invención proporciona una composición que incluye un soporte farmacéuticamente aceptable y uno o más de los siguientes: al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 En una realización, la invención proporciona la anterior composición para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno que resulta afectado por la modulación de los canales de potasio.

En general, se proporciona un compuesto de fórmula I



I

5 donde la línea discontinua representa un doble enlace eventual; donde R₁ es pirimidilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o isotiazolilo, eventualmente sustituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₆, monohaloalquilo C₁-C₆, dihaloalquilo C₁-C₆, CF₃, CN, S-alquilo C₁-C₆ u O-alquilo C₁-C₆; R₂ es metilo o halógeno; R₃ y R₄ son independientemente CF₃, OCF₃, O-
 10 alquilo C₁-C₃, halo o alquilo C₂-C₃, donde los grupos alquilo C₂-C₃ están eventualmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno; X = S; Y es O o S; q = 1; R₅ es alquilo C₁-C₄ o C₆, donde el grupo alquilo C₁-C₄ o C₆ está eventualmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre OH, OMe, OEt, F, CF₃, Cl o CN; (CHR₆)_wcicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_wCH₂cicloalquilo C₃-C₆, CH₂(CHR₆)_wcicloalquilo C₃-C₆, CR₆=CH-cicloalquilo C₃-C₆, CH=CR₆-cicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_wcicloalqueno C₅-C₆, CH₂(CHR₆)_wcicloalqueno C₅-C₆, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, Ar₁, (CHR₆)_wAr₁, CH₂(CHR₆)_wAr₁ o (CHR₆)_wCH₂Ar₁, donde w = 0 - 3, Ar₁ es fenilo, piridilo, pirrolilo, tienilo o furilo, y R₆ es hidrógeno, metilo, halógeno o metoxi; donde todos los grupos cíclicos están eventualmente
 15 sustituidos con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₃, halógeno, OH, OMe, SMe, CN, CH₂F y trifluorometilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichos compuestos son moduladores de los canales de potasio.

20 En otra realización, esta invención proporciona una composición que incluye un soporte farmacéuticamente aceptable y uno o más de los siguientes: una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una cantidad farmacéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una cantidad farmacéuticamente efectiva de un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 También se describe un método de prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno que resulta afectado por la modulación de los canales de potasio que se abren en respuesta al voltaje, consistente en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o de una sal o éster del mismo.

30 En otra realización, esta invención proporciona o contempla una composición consistente en un soporte farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los siguientes: i) una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, ii) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, iii) un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, iv) un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 También se describe un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que resulta afectado por el aumento en las corrientes M neurales, consistente en administrar a un paciente que lo necesite uno o más de los siguientes: i) una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, ii) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, iii) un éster farmacéuticamente aceptable del mismo y iv) un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 También se describe un método de prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno que resulta afectado por la activación de los canales de potasio que se abren en respuesta al voltaje, consistente en administrar a un paciente que lo necesite uno o más de los siguientes: una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, ii) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, iii) un éster farmacéuticamente aceptable del mismo y iv) un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 También se describe un método de tratamiento o prevención de un trastorno convulsivo en un humano, consistente en administrar a un paciente afectado o potencialmente afectado por dicho trastorno uno o más de los siguientes: una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, ii) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, iii) un éster farmacéuticamente aceptable del mismo y iv) un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En otra realización, esta invención proporciona o contempla una formulación farmacéutica para administración oral, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y o bien un agente apropiado para tabletas o bien un jarabe apropiado para uso pediátrico.

55 En otra realización, esta invención proporciona o contempla una tableta para administración oral que incluye una

cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y un agente apropiado para tabletas.

En otra realización apropiada, esta invención proporciona o contempla un jarabe para uso pediátrico consistente en una solución o dispersión o suspensión de un compuesto de la presente invención y un jarabe apropiado.

5 En otra realización, esta invención contempla una formulación farmacéutica para administración a animales, incluyendo animales de compañía (perros y gatos) y ganado, que comprenda una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y un soporte veterinario aceptable.

10 También se describe un método de prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno que resulta afectado por la activación de los canales de potasio que se abren en respuesta al voltaje, consistente en administrar a un animal que lo necesite uno o más de los siguientes: i) una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, ii) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, iii) un éster farmacéuticamente aceptable del mismo y iv) un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 También se describe un método de tratamiento de un trastorno convulsivo en un animal, consistente en administrar a un animal afectado o potencialmente afectado por dicho trastorno uno o más de los siguientes: i) una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, ii) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, iii) un éster farmacéuticamente aceptable del mismo y iv) un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Esta invención incluye todos los tautómeros, sales y formas estereoisoméricas de los compuestos de la presente invención. Esta invención también incluye todos los compuestos de esta invención en los que uno o más átomos están reemplazados por un isótopo radiactivo de los mismos.

25 En general, se proporcionan compuestos de la fórmula I anterior donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es cada uno de los siguientes: NHC(=O)R_5 , NHC(=O)OR_5 , NHC(=S)R_5 , NHC(=S)SR_5 , NHC(=S)OR_5 y NHC(=O)SR_5 .

30 En general, se proporciona un compuesto de fórmula I, donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)R_5 .

En general, se proporciona un compuesto de fórmula I, donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)R_5 .

En general, se proporciona un compuesto de fórmula I, donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)SR_5 .

35 En general, se proporciona un compuesto de fórmula I, donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es cada uno NHC(=O)OR_5 .

En general, se proporciona un compuesto de fórmula I, donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)OR_5 .

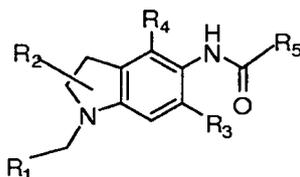
40 En general, se proporciona un compuesto de fórmula I, donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)SR_5 .

En general, se proporciona un compuesto de fórmula I, donde R_5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $(\text{CHR}_6)_w\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_6$, $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_6$ o $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_6$.

45 En general, se proporciona un compuesto de fórmula I, donde R_5 es alquilo $\text{C}_5\text{-C}_6$, $(\text{CH}_2)_w\text{cicloalquilo C}_5\text{-C}_6$ o $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{cicloalquilo C}_5\text{-C}_6$.

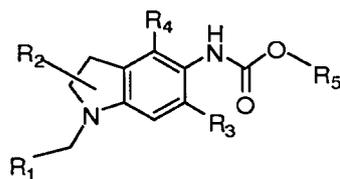
En general, se proporciona un compuesto de fórmula I, donde R_5 es alquilo $\text{C}_5\text{-C}_6$ eventualmente substituido con uno o dos grupos OH.

50 En general, se proporciona un compuesto de la fórmula IA siguiente.



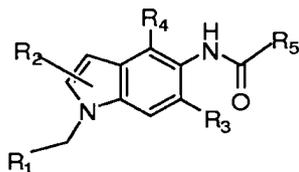
IA

55 En general, se proporciona un compuesto de la fórmula IB siguiente. En general, se proporciona



IB

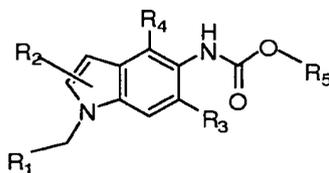
En general, se proporciona un compuesto de la fórmula IC siguiente.



IC

5

En general, se proporciona un compuesto de la fórmula ID siguiente.



ID

10

En general, se proporciona un compuesto de fórmula IA, IB, IC o ID, donde R₃ y R₄ son independientemente metilo, cloro o metoxi.

15

En general, se proporciona un compuesto de fórmula IA, IB, IC o ID, donde R₃ y R₄ son ambos metilo.

En general, se proporciona un compuesto de fórmula IA, IB, IC o ID, donde R₁ es fenilo sustituido con halógeno, ciano, CF₃ o metoxi, R₂ es H o metilo y R₅ es alquilo C₅-C₆ o CH₂-cicloalquilo C₃-C₆.

20

En general, se proporciona un compuesto de fórmula IA, IB, IC o ID, donde R₁ es fenilo sustituido o fenilo no sustituido. Un compuesto de fórmula IA, IB, IC o ID, donde R₁ es fenilo sustituido con halógeno.

En general, se proporciona un compuesto de fórmula IA, IB, IC o ID, donde R₁ es fluorofenilo o difluorofenilo.

25

En general, se proporciona un compuesto de fórmula IA, IB, IC o ID, donde R₁ es fenilo sustituido con trifluorometilo.

En general, se proporciona un compuesto de fórmula IA, IB, IC o ID, donde R₁ es halofenilo y R₅ es alquilo C₅-C₆ o CH₂-cicloalquilo C₅-C₆.

30

En general, se proporciona un compuesto de fórmula IA, IB, IC o ID, donde R₁ es halofenilo y R₅ es CH₂-alquilo C₄ o CH₂-alquilo C₅.

En general, se proporciona un compuesto de fórmula IA, IB, IC o ID, donde R₁ es halopiridilo.

35

En general, se proporciona un compuesto de fórmula IA o IC, donde R₁ es dihalofenilo o dihalopiridilo; R₂ es H y R₃ y R₄ son Cl, CF₃ o CH₃.

En general, se proporciona un compuesto de fórmula IB o ID, donde R₁ es dihalofenilo o dihalopiridilo; R₂ es H y R₃ y R₄ son Cl, CF₃ o CH₃.

40

En general, se proporciona un compuesto de fórmula IB o ID, donde R₁ es halofenilo o halopiridilo; R₂ es H y R₃ y R₄ son Cl, CF₃ o CH₃.

45

En general, se proporciona un compuesto de fórmula IA o IC, donde R₁ es 3,5-diclorofenilo o 3,5-difluorofenilo.

En general, se proporciona un compuesto de fórmula IB o ID, donde R₁ es 3,5-diclorofenilo o 3,5-difluorofenilo.

En general, se proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R₅ es alquilo C₁-C₆, donde el grupo alquilo C₁-C₆ está sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre OH, OMe, OEt, F, CF₃, Cl o CN.

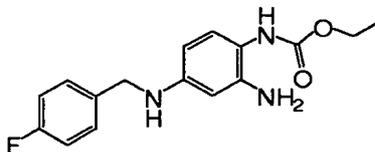
5 En general, se proporciona un compuesto de fórmula I, en donde X es S, q es cero, R₁ es fenilo sustituido, R₂ es H y R₅ es alquilo C₁-C₆.

10 En general, se proporciona un compuesto de fórmula I, en donde X es S, q es cero, R₁ es fenilo sustituido, R₂ es H y R₅ es alquilo C₁-C₆.

En general, se proporciona un compuesto de fórmula I, en donde X es S, q es 1, Y es O, R₁ es fenilo sustituido, R₂ es H y R₅ es alquilo C₁-C₆.

15 En general, se proporciona un compuesto de fórmula I, en donde X es S, q es 1, Y es S, R₁ es fenilo sustituido, R₂ es H y R₅ es alquilo C₁-C₆.

Al diseñar compuestos con propiedades terapéuticas superiores a las de la retigabina, mostrada a continuación,



20 **retigabina**

y al optimizar las propiedades terapéuticas deseables de este compuesto, los presentes inventores han descubierto que los compuestos de la presente invención tienen una actividad sorprendente y excepcional hacia los canales de potasio, como evidencia la potente actividad medida en el ensayo de eflujo de rubidio (Rb⁺) descrito más adelante.

25 Los inventores han descubierto además que la sustitución en las posiciones *tanto 2 como 6* del anillo de benceno central confiere una serie de propiedades deseables, incluyendo una mayor potencia y una mayor estabilidad *in vivo*. Así, la disustitución 2,6 es una característica crítica de algunas realizaciones de esta invención.

30 Los inventores han descubierto también que, en particular, la sustitución alquímica en las posiciones tanto 2 como 6 del anillo de benceno central confiere propiedades deseables, incluyendo una mayor potencia y una mayor estabilidad *in vivo*. Así, la sustitución 2,6-dimetílica es una característica crítica de las realizaciones de esta invención.

35 Más aún, los inventores han descubierto también que la sustitución con grupos alcóxido en las posiciones *tanto 2 como 6* del anillo de benceno central también confiere una serie de propiedades deseables, incluyendo una mayor potencia y una mayor estabilidad *in vivo*.

40 Más aún, los inventores han descubierto también que la sustitución en las posiciones 2 y 6 del anillo de benceno central con sustituyentes seleccionados entre halógeno, trifluorometilo y metoxi también confiere una serie de propiedades deseables, incluyendo una mayor potencia y una mayor estabilidad *in vivo*.

45 Entre las realizaciones de esta invención, los compuestos más activos exhiben una mejora de 40 a 400 veces mayor con respecto a la retigabina, exhibiendo los compuestos más prometedores CE₅₀ en el rango nanomolar de un solo dígito. En la Tabla 1 que se da más adelante se muestran las actividades de varios compuestos de esta invención. Se muestra la actividad de la retigabina con fines comparativos.

50 Tal como se utiliza aquí, el término "modulador de los canales de potasio" se refiere a un compuesto capaz de causar un aumento en las corrientes de los canales de potasio. También se refiere a un compuesto capaz de aumentar la probabilidad de apertura de los canales KCNQ2/3. Para el estudio preliminar de los compuestos en cuanto a su capacidad de modulación de los canales de potasio, los inventores han empleado el ensayo de eflujo de iones rubidio descrito a continuación.

55 Según contempla esta invención, los compuestos de la presente invención están diseñados para dosificación oral o intravenosa de hasta aproximadamente 2.000 mg al día. Así, esta invención contempla soluciones y suspensiones de compuestos de fórmula I formuladas para administración intravenosa. De forma similar, también se contemplan soluciones y suspensiones que comprenden un jarabe, tal como sorbitol o propilenglicol, entre otros muchos ejemplos, además de los compuestos de la presente invención, adecuadas para administración pediátrica oral. Adicionalmente, también se contemplan tabletas tanto masticables como no masticables que comprenden

compuestos de la presente invención junto con agentes para tabletas farmacéuticamente aceptables y otros soportes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 Tal como se utiliza aquí, el término "soporte farmacéuticamente aceptable" comprende los excipientes, ligantes, lubricantes, agentes para tabletas y desintegrantes típicamente utilizados en la técnica de formulación de productos farmacéuticos. Como ejemplos de tales agentes, se incluyen - aunque sin limitación - celulosa microcristalina, lactosa, almidón y fosfato dicálcico, y providona. Sin embargo, en vista de la incompatibilidad de las aminas primarias con la lactosa, esta invención no contempla composiciones en las que se combinan principios activos con grupos amina primarios con lactosa. Adicionalmente, se contemplan desintegrantes, tales como glicolato de sodio y almidón, lubricantes, tales como ácido esteárico y SiO₂, y potenciadores de la solubilidad, tales como ciclodextrinas, entre otros muchos ejemplos para cada grupo. Dichos materiales y los métodos de utilización de los mismos son bien conocidos en la técnica farmacéutica. Se facilitan ejemplos adicionales en Kibbe, Handbook of Pharmaceutical Excipients, London, Pharmaceutical Press, 2000.

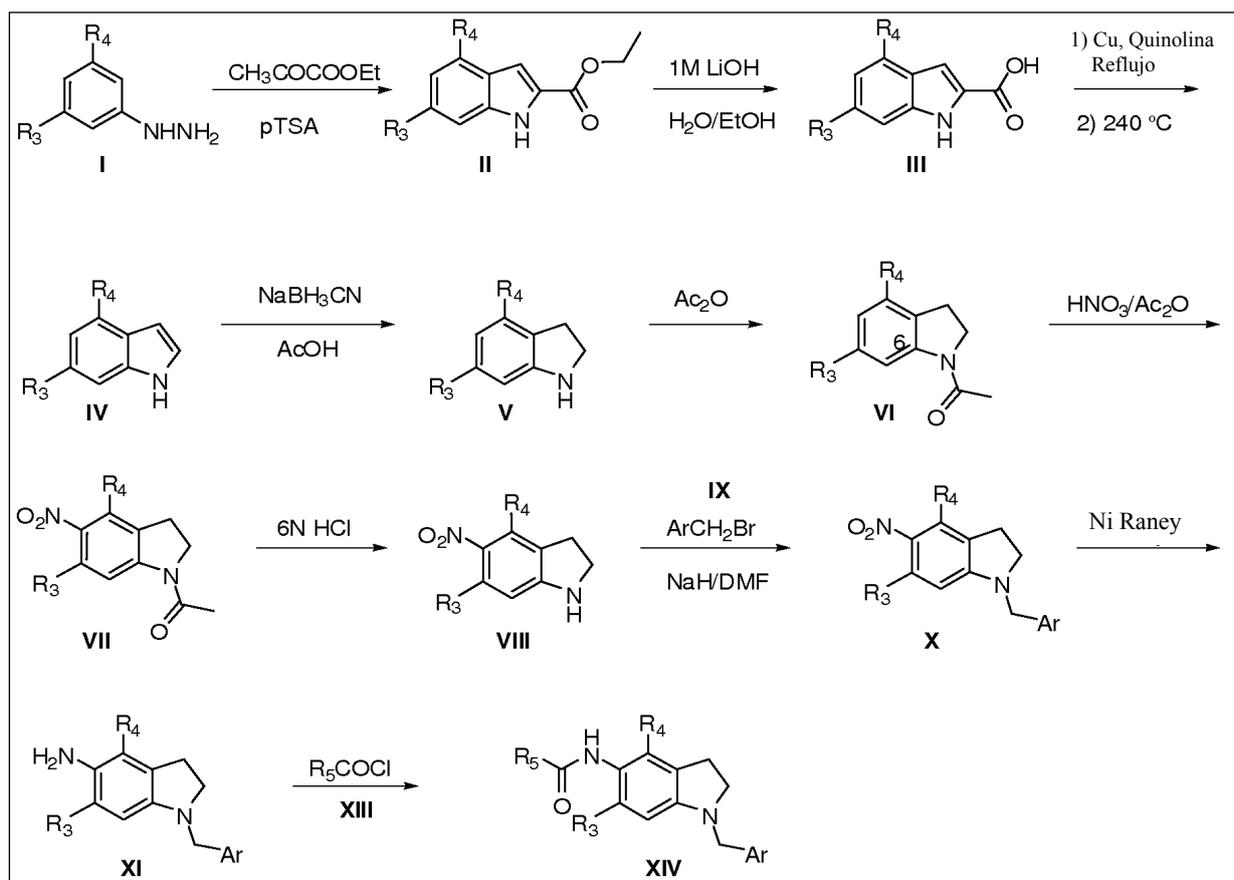
15 La invención también contempla formulaciones farmacéuticas para administración a animales, que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I y un soporte aceptable veterinario. Cualquier animal que sea susceptible de sufrir trastornos convulsivos queda incluido en el alcance de esta invención.

Procedimientos sintéticos

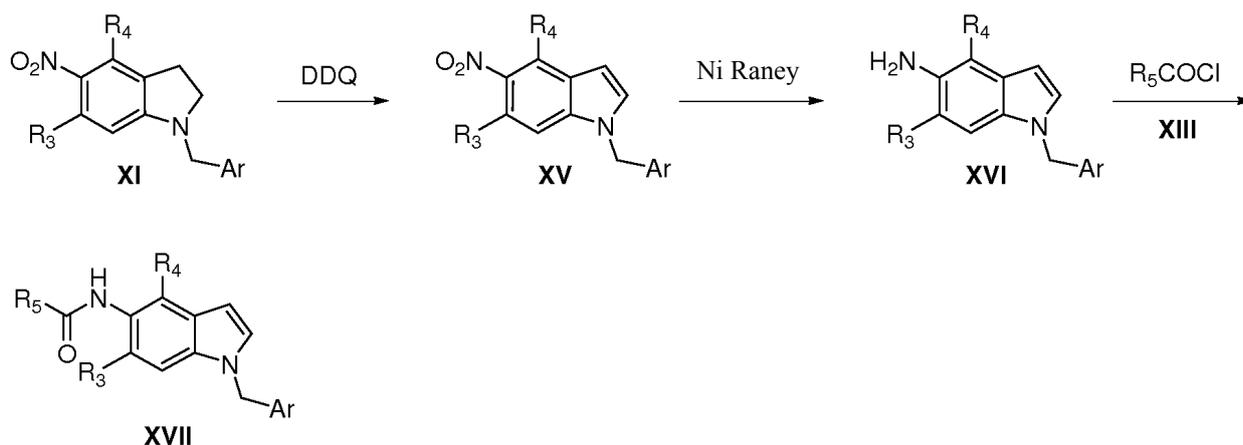
20

Sección I. En el Esquema 1 se resume la preparación de los compuestos de fórmula XIV.

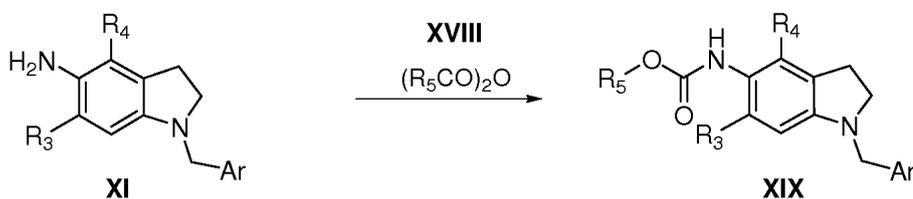
Esquema 1:



25 Sección II. En el Esquema 2 se resume la preparación de los compuestos de fórmula IX.

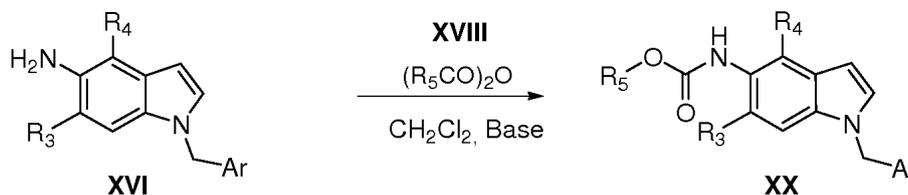


Sección III. En el Esquema 3 se resume la preparación de los compuestos de fórmula XIX.



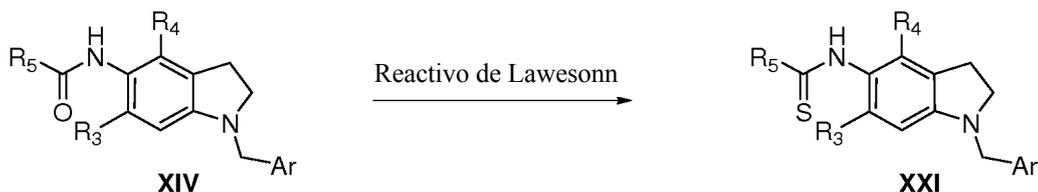
5

Sección IV. En el Esquema 4 se resume la preparación de los compuestos de fórmula XX.

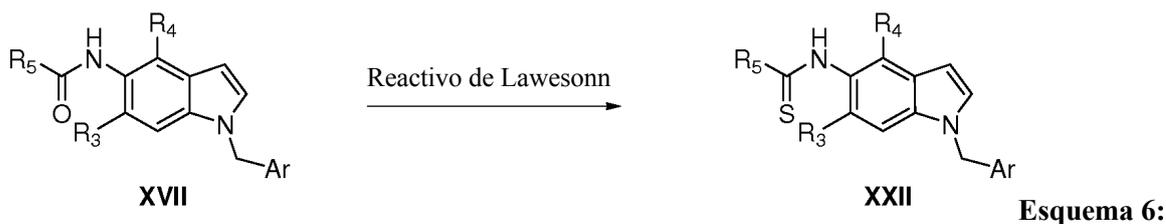


10

Sección V. En el Esquema 5 se resume la preparación de los compuestos de fórmula XXI.

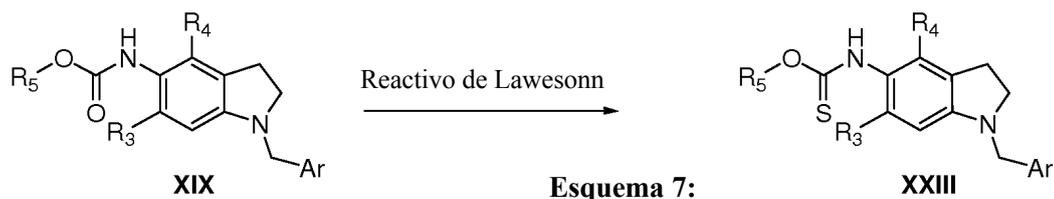


15 Sección VI. En el Esquema 6 se resume la preparación de los compuestos de fórmula XXII.

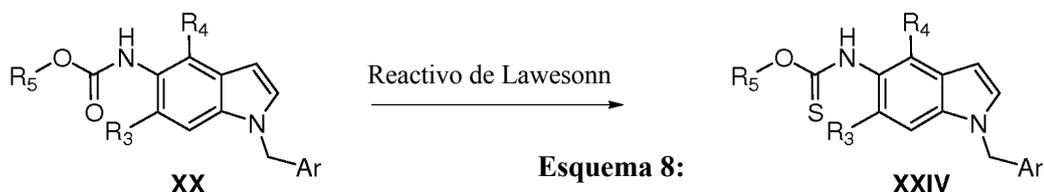


20

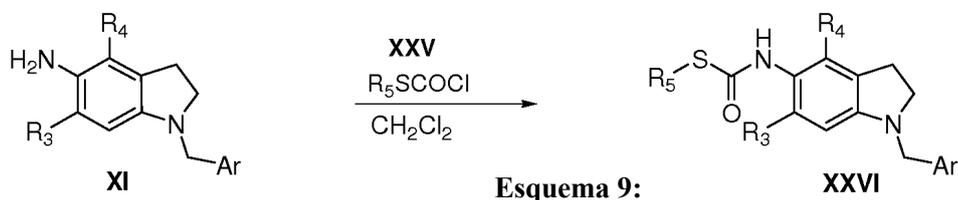
Sección VII. En el Esquema 7 se resume la preparación de los compuestos de fórmula XXIII.



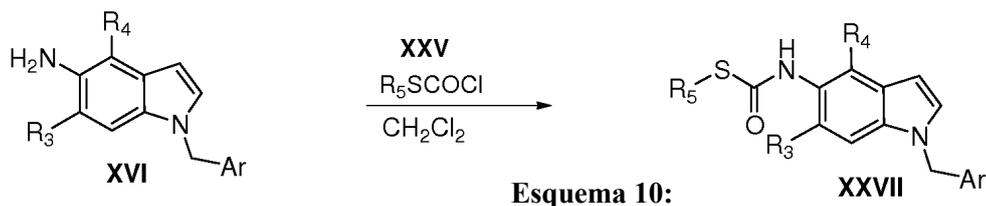
Sección VIII. En el Esquema 8 se resume la preparación de los compuestos de fórmula XXIV.



Sección IX. En el Esquema 9 se resume la preparación de los compuestos de fórmula XXVI.



Sección X. En el Esquema 10 se resume la preparación de los compuestos de fórmula XXVII.



15 Éster etílico del ácido 4,6-dimetil-1H-indol-2-carboxílico (2)

En un matraz equipado con una trampa de Dean-Stark, se calentó ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (132 g, 0,69 mol) en 500 ml de benceno a reflujo durante 2 horas. Se añadió entonces una solución de clorhidrato de 3,5-dimetilfenilhidrazina (34,5 g, 0,2 mol), piruvato de etilo (23,2 g, 0,2 mol) y ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (0,85 g, 0,005 mol) en 500 ml de benceno, que había sido sometida a reflujo durante 2 horas eliminando el agua a través de un aparato de Dean-Stark. Se calentó la mezcla resultante a reflujo y se agitó durante la noche. Después de enfriar, se trató la solución con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se diluyó con cloruro de metileno. Se lavó la porción orgánica dos veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por ISCO (hexano/ETOAc, 0-30%, 40 min.), para obtener un sólido amarillo, que fue recristalizado con hexano/acetato de etilo (10%), para obtener agujas incoloras (35,6 g, 82%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,68 (s ancho, 1H, intercambiable con D₂O, NH), 7,12 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,33 (c, J=6,8Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,34 (t, J=6,8Hz, 3H).

30 Ácido 4,6-dimetil-1H-indol-2-carboxílico (3)

Se calentó una mezcla de éster etílico del ácido 4,6-dimetil-1H-indol-2-carboxílico (22 g, 0,1 mol) e hidróxido de litio (4,8 g, 0,2 mol) en 400 ml de etanol a reflujo durante la noche. Se eliminó el solvente a presión reducida y se disolvió el residuo en agua y se neutralizó con HCl al 10% hasta pH<3. Se filtraron los precipitados resultantes y se lavaron con agua y se secaron *in vacuo* a 40°C, para obtener sólidos blancos (18 g, 95%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 12,73 (s ancho, 1H, intercambiable con D₂O, NH), 11,55 (s ancho, 1H, intercambiable con D₂O, NH), 7,06 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

4,6-Dimetil-1H-indol (4)

40 Método A: Se llevó a reflujo una mezcla de ácido 4,6-dimetil-1H-indol-2-carboxílico (3,61 g, 19,09 mmol, 1 equiv.), polvo de cobre (850 mg, 13,36 mmol, 0,7 equiv.) y quinolina recién destilada (50 ml) durante 2 h. Se enfrió entonces la mezcla y se filtró sobre Celite. Se vertió el filtrado sobre hielo y se llevó la solución a pH 4 con HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Se lavaron los extractos combinados con HCl 2 N (3x100 ml), NaHCO₃

saturado y solución salina acuosa saturada. Se secó la solución orgánica sobre MgSO_4 y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía instantánea en gel de sílice usando hexano-AcOEt (85-15), para obtener un sólido blanco (2,6 g, 94%). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 10,8 (s ancho, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 7,19 (t, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,36 (t, $J=2\text{Hz}$, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

5 Método 2: También se preparó este indol calentando 26 g (0,14 ml) de ácido 4,6-dimetil-1*H*-indol-2-carboxílico hasta 230°C durante 3 horas. Después de enfriar, se destiló el reactivo a presión reducida (2,9-4,4 mmHg) a 130-135°C, para obtener un producto puro en forma de un aceite incoloro (15,6 g, 77%).

10 Se preparan 4,6-dimetilindolina (5) y 1-acetil-4,6-dimetilindolina (6) mediante el siguiente procedimiento.

Se disolvió 4,6-dimetilindol (1,08 g) en ácido acético (20 ml) y se añadió cianoborohidruro de sodio (2,3 g) por porciones a 15°C. Se agitó la mezcla a dicha temperatura durante una hora y se vertió en agua helada. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado para neutralizar la mezcla y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en benceno y se añadió anhídrido acético (840 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una hora. Se lavó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado y solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente a presión reducida. Se cromatografió el residuo (ISCO, hexano/EtOAc, 0-40%, 40 min.), para obtener 1,3 g de 1-acetil-4,6-dimetilindolina. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,18 (6H, s), 2,30 (3H, s), 3,00 (2H, t, $J=8,3$ Hz), 4,03 (2H, t, $J=8,3$ Hz), 6,66 (1H, s), 7,89 (1H, s).

Se preparó 1-acetil-4,6-dimetil-5-nitroindolina (7) como sigue.

25 Se disolvió 1-acetil-4,6-dimetilindolina (2,6 g) en anhídrido acético (35 ml) y se añadió ácido nítrico ($d=1,5$, 0,92 ml) disuelto en anhídrido acético (15 ml) gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora y se vertió en agua helada. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado para neutralizar la mezcla y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó el extracto con solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente a presión reducida. Se cromatografió el residuo (ISCO, hexano/EtOAc, 0-40%, 40 min.), para obtener 2,4 g de sólidos blancos. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 6,95 (s, 1H), 4,19 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 3,04 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Se preparó 4,6-dimetil-5-nitroindolina (8) mediante el siguiente procedimiento.

35 Se disolvió 1-acetil-4,6-dimetil-5-nitroindolina (2,4 g) en metanol (25 ml). Se añadió ácido clorhídrico 6N (20 ml), seguido de reflujo durante 15 horas. Después de completarse la reacción, se evaporó el solvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en cloroformo y se lavó la mezcla con bicarbonato de sodio acuoso saturado y solución salina acuosa saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente a presión reducida. Se cromatografió el residuo (ISCO, hexano/EtOAc, 0-40%, 40 min.), para obtener 1,8 g de 4,6-dimetil-5-nitroindolina como sólidos amarillos. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 6,36 (s ancho, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 6,20 (s, 1H), 3,54 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 2,91 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

4,6-Dimetil-5-nitro-1-(4-trifluorometilbencil)indolina (9): $\text{R}=\text{CF}_3$

45 Se disolvió 4,6-dimetil-5-nitroindolina (0,33 g, 1,7 mmol) en dimetilformamida (10 ml) y se añadió hidruro de sodio (aprox. 60% en suspensión oleosa, 136 mg) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 0,5 horas y se añadió bromuro de 4-trifluorometilbencilo (0,48 g, 2 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente a presión reducida. Se cromatografió el residuo (ISCO, hexano/EtOAc, 0-40%, 40 min.), para obtener sólidos amarillos (0,55 g, 92%). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 7,73 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 7,52 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,50 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 2,95 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Se prepararon los siguientes compuestos mediante el procedimiento anterior:

55 4,6-Dimetil-5-nitro-1-(4-fluorobencil)indolina
4,6-Dimetil-5-nitro-1-(3-clorobencil)indolina
4,6-Dimetil-5-nitro-1-(4-bromobencil)indolina
4,6-Dimetil-5-nitro-1-(3,4-difluorobencil)indolina
60 4,6-dimetil-5-nitro-1-(naftalen-2-ilmetil)indolina
4,6-Dimetil-5-nitro-1-(piridin-4-ilmetil)indolina
4,6-Dimetil-5-nitro-1-(piridin-3-ilmetil)indolina

4,6-Dimetil-5-nitro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol (12): $\text{R}=\text{CF}_3$

65 Se agitó una solución de 4,6-dimetil-5-nitro-1-(4-trifluorometilbencil)indolina (350 mg, 1 mmol) y DDQ (454 mg, 2

mmol) en 30 ml de dioxano anhidro a 50°C durante 2 días. Después de enfriar, se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (ISCO, hexano/EtOAc, 0-40%, 40 min.), para obtener cristales amarillos (300 mg, 86%).

5 Se prepararon los siguientes compuestos mediante el procedimiento anterior.

4,6-Dimetil-5-nitro-1-(4-fluorobencil)-1*H*-indol
 4,6-Dimetil-5-nitro-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol
 4,6-Dimetil-5-nitro-1-(4-bromobencil)-1*H*-indol
 10 4,6-Dimetil-5-nitro-1-(3,4-difluorobencil)-1*H*-indol
 4,6-Dimetil-5-nitro-1-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indol

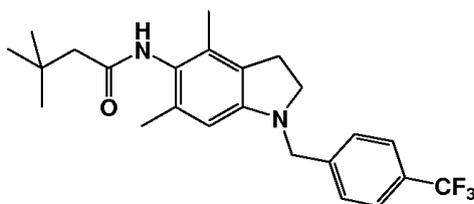
1-(4-Trifluorometilbencil)-4,6-dimetil-5-aminoindolina (10): R=CF₃

15 Se disolvió 1-(4-trifluorometilbencil)-4,6-dimetil-5-nitroindolina (1,0 g) en metanol (40 ml) y se añadió una cantidad catalítica de Ni Raney para permitir la hidrogenación a temperatura ambiente bajo una presión regular. Después de completarse la reacción, se eliminó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado a presión reducida, para obtener un producto sólido blanco, que es suficientemente puro para la siguiente etapa sin mayor purificación.

20 Se prepararon los siguientes compuestos mediante el procedimiento anterior:

1-((4-Fluorobencil)-4,6-dimetil-5-aminoindolina
 1-((3-Clorobencil)-4,6-dimetil-5-aminoindolina
 1-((4-Bromobencil)-4,6-dimetil-5-aminoindolina
 25 1-((3,4-Difluorobencil)-4,6-dimetil-5-aminoindolina
 1-((Naftalen-2-ilmetil)-4,6-dimetil-5-aminoindolina
 1-((Piridin-4-ilmetil)-4,6-dimetil-5-aminoindolina
 1-((Piridin-3-ilmetil)-4,6-dimetil-5-aminoindolina
 4,6-Dimetil-5-amino-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1*H*-indol
 30 4,6-Dimetil-5-amino-1-(4-fluorobencil)-1*H*-indol
 4,6-Dimetil-5-amino-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol
 4,6-Dimetil-5-amino-1-(4-bromobencil)-1*H*-indol
 4,6-Dimetil-5-amino-1-(3,4-difluorobencil)-1*H*-indol
 4,6-Dimetil-5-amino-1-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indol

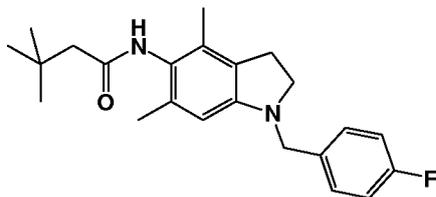
35 N-[1-(4-Trifluorometilbencil)-4,6-dimetilindolin-5-il]-3,3-dimetilbutiramida (11): R=CF₃



40 A una solución de la 5-amino-4,6-dimetil-1-(4-trifluorometilbencil)indolina (0,26 g, 0,82 mmol) anterior y trietilamina (125 mg, 1,24 mmol) en cloruro de metileno anhidro (20 ml), se le añadió gota a gota cloruro de *tert*-butilacetilo (135 mg, 1 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se lavó la mezcla con solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (ISCO, hexano/EtOAc, 0-40%, 40 min.) y se recristalizó con hexano/EtOAc (5:1), para obtener 290 mg (85%) de sólidos blancos. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,80 (s ancho, 1H, intercambiable con D₂O, NH), 7,72 (d, J=8,0Hz, 2H), 7,56 (d, J=8,0Hz, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,28 (t, J=8,0Hz, 2H), 2,82 (t, J=8,0Hz, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,07 (s, 9H). MS: 419 (M+1).

50 Se prepararon los siguientes compuestos mediante el procedimiento anterior.

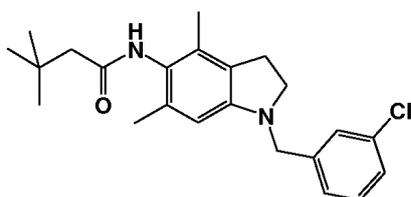
N-[1-(4-Fluorobencil)-4,6-dimetilindolin-5-il]-3,3-dimetilbutiramida



5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,78 (s ancho, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 7,37 (dd, $J=8,8$ y $5,7$ Hz, 2H), 7,16 (t, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,22 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,79 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,05 (s, 9H). MS: 369 (M+1).

N-[1-(3-Clorobencil)-4,6-dimetilindolin-5-il]-3,3-dimetilbutiramida

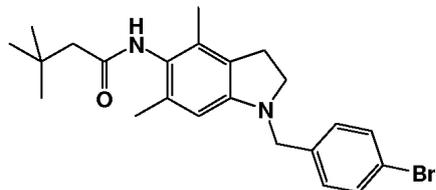
10



15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,79 (s ancho, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 7,34 (m, 4H), 6,29 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,26 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,81 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,05 (s, 9H). MS: 385 (M+1).

15

N-[1-(4-Bromobencil)-4,6-dimetilindolin-5-il]-3,3-dimetilbutiramida

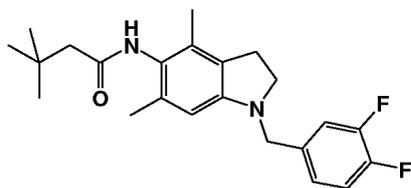


20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,78 (s ancho, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 7,54 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,24 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,05 (s, 9H). MS: 429 (M+1).

20

N-[1-(3,4-Difluorobencil)-4,6-dimetilindolin-5-il]-3,3-dimetilbutiramida

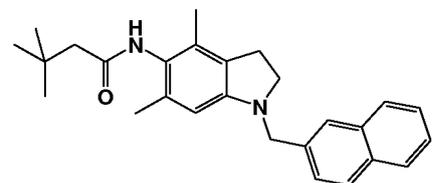
25



30 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,79 (s ancho, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 7,41 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,25 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,05 (s, 9H). MS: 387 (M+1).

30

N-(4,6-Dimetil-1-(naftalen-2-ilmetil)indolin-5-il)-3,3-dimetilbutanamida



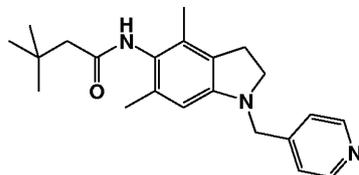
35

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,79 (s ancho, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 7,89 (m, 4H), 7,50 (m, 3H), 6,35

(s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,29 (t, J=8,0Hz, 2H), 2,84 (t, J=8,0Hz, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,05 (s, 9H). MS: 401 (M+1).

N-(4,6-Dimetil-1-(piridin-4-ilmetil)indolin-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

5

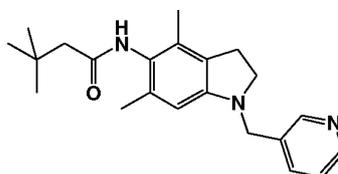


¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,80 (s ancho, 1H, intercambiable con D₂O, NH), 8,52 (d, J=8,0Hz, 2H), 7,34 (d, J=8,0Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,30 (t, J=8,0Hz, 2H), 2,84 (t, J=8,0Hz, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,05 (s, 9H). MS: 352 (M+1).

10

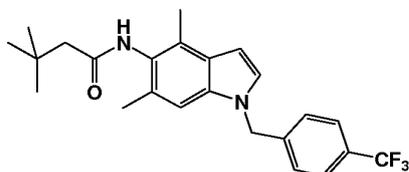
N-(4,6-Dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)indolin-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

15



¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,79 (s ancho, 1H, intercambiable con D₂O, NH), 8,57 (d, J=2,0Hz, 1H), 8,49 (dd, J=2,0 y 4,4Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,38 (dd, J=8,0 y 4,4Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,24 (t, J=8,0Hz, 2H), 2,79 (t, J=8,0Hz, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,05 (s, 9H). MS: 352 (M+1).

20 N-(4,6-Dimetil-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

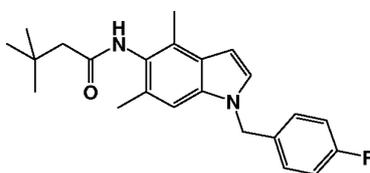


¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,00 (s ancho, 1H, intercambiable con D₂O, NH), 7,67 (d, J=8,0Hz, 2H), 7,41 (d, J=3,2Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,0Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,50 (d, J=3,2Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 2,29 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,07 (s, 9H). MS: 417 (M+1).

25

N-(4,6-Dimetil-1-(4-(fluorobencil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida

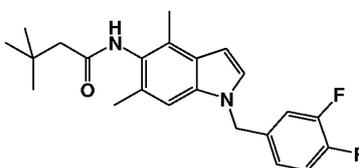
30



¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,99 (s ancho, 1H, intercambiable con D₂O, NH), 7,39 (d, J=3,2Hz, 1H), 7,21 (dd, J=8,8 y 5,7Hz, 2H), 7,15 (t, J=8,8Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,46 (d, J=3,2Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,07 (s, 9H). MS: 367 (M+1).

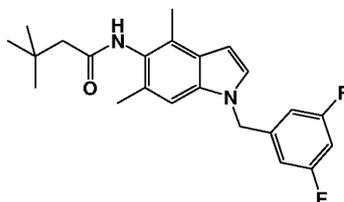
35

N-(4,6-Dimetil-1-(3,4-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida



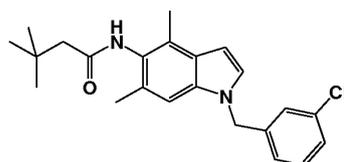
¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,00 (s ancho, 1H, intercambiable con D₂O, NH), 7,41 (d, J=3,2Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,48 (d, J=3,2Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,07 (s, 9H). MS: 385 (M+1).

5 N-(4,6-Dimetil-1-(3,5-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida



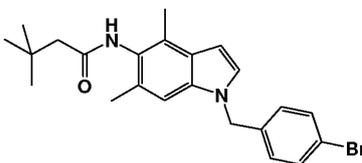
10 ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,01 (s ancho, 1H, intercambiable con D₂O, NH), 7,43 (d, J=3,2Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,49 (d, J=3,2Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,29 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,08 (s, 9H). MS: 385 (M+1).

N-(4,6-Dimetil-1-(3-clorobencil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida



15 ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,00 (s ancho, 1H, intercambiable con D₂O, NH), 7,41 (d, J=3,2Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,49 (d, J=3,2Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 2,29 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,08 (s, 9H). MS: 383 (M+1).

20 N-(4,6-Dimetil-1-(4-bromobencil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida



25 ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,99 (s ancho, 1H, intercambiable con D₂O, NH), 7,49 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,38 (d, J=3,2Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,07 (d, J=8,4Hz, 1H), 6,47 (d, J=3,2Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,07 (s, 9H). MS: 427 (M+1).

Resultados biológicos

30 Se evaluaron los compuestos de la fórmula de esta invención como moduladores de los canales de potasio midiendo la liberación de iones rubidio en el siguiente ensayo.

35 Métodos: Se cultivaron células PC-12 a 37°C y con un 5% de CO₂ en medio DMEM/F12 suplementado con un 10% de suero de caballo, un 5% de suero bovino fetal, glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina y 100 U/ml de estreptomicina. Se plaquearon en microplacas de cultivo celular de 96 pocillos revestidas de poli-D-lisina a una densidad de 40.000 células/pocillo y se diferenciaron con 100 ng/ml de NGF-7 durante 2-5 días. Para el ensayo, se aspiró el medio y se lavaron las células una vez con 0,2 ml de tampón de lavado (HEPES 25 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, MgCl₂ 1 mM, NaH₂PO₄ 0,8 mM, CaCl₂ 2 mM). Se cargaron entonces las células con 0,2 ml de tampón de carga de Rb⁺ (tampón de lavado más RbCl₂ 5,4 mM, glucosa 5 mM) y se incubaron a 37°C durante 2 h. Se lavaron rápidamente las células unidas tres veces con tampón (el mismo que el tampón de carga de Rb⁺, pero que contenía KCl 5,4 mM en lugar de RbCl) para eliminar el Rb⁺ extracelular. Inmediatamente después del lavado, se añadieron 0,2 ml de tampón de despolarización (tampón de lavado más KCl 15 mM) con o sin compuestos a las células para activar el eflujo de los canales de iones potasio. Después de incubar durante 10 min. a temperatura ambiente, se separó cuidadosamente el sobrenadante y se recogió. Se lisaron las células por adición de 0,2 ml de tampón de lisis (tampón de despolarización más 0,1% de Tritón X-100) y se recogieron también los lisados celulares. Si las muestras recogidas no eran inmediatamente analizadas en cuanto a los contenidos en Rb⁺ por espectroscopia de absorción atómica (véase a continuación), éstas fueron almacenadas a 4°C sin ningún efecto negativo sobre el posterior análisis de Rb⁺.

50

Se cuantificó la concentración de Rb^+ en los sobrenadantes (Rb^+_{Sob}) y en los lisados celulares (Rb^+_{Lis}) usando un espectrómetro de absorción atómica de llama ICR8000 (Aurora Biomed Inc., Vancouver, B.C.) en las condiciones definidas por el fabricante. Se procesaron muestras de 0,05 ml automáticamente a partir de las placas de microtitulación por dilución con igual volumen de tampón de análisis de muestras de Rb^+ e inyección en una llama de aire-acetileno. Se midió la cantidad de Rb^+ en la muestra por absorción a 780 nm usando una lámpara catódica hueca como fuente de luz y un detector PMT. Se generó una curva de calibración que cubría el rango de 0-5 mg/l de Rb^+ en tampón de análisis de muestra con cada grupo de placas. El porcentaje de eflujo de Rb^+ (F) venía definido por

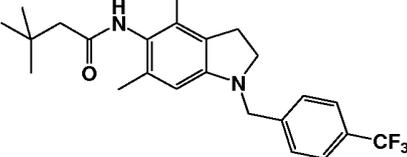
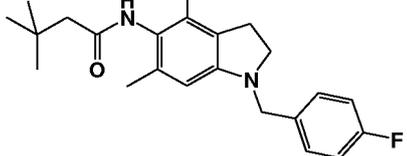
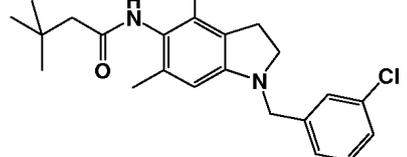
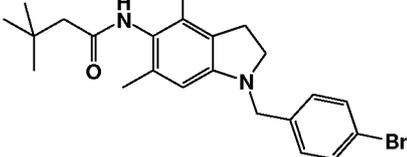
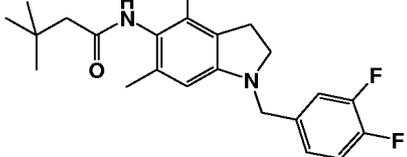
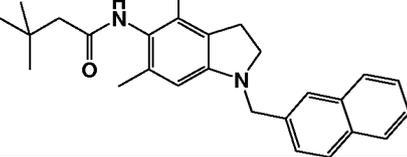
$$F = [Rb^+_{Sob} / (Rb^+_{Sob} + Rb^+_{Lis})] \times 100\%$$

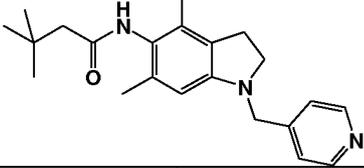
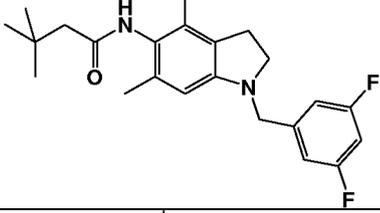
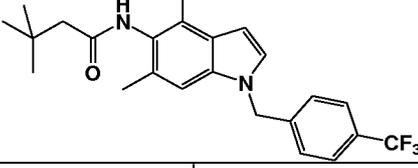
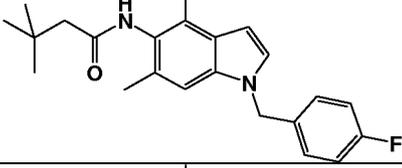
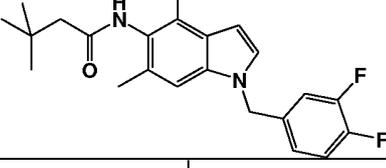
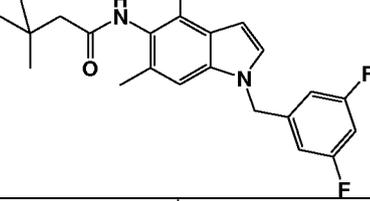
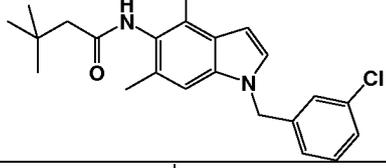
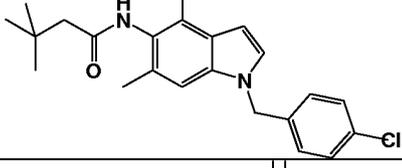
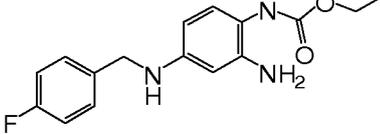
El efecto (E) de un compuesto venía definido por:

$$E = [(F_c - F_b) / (F_s - F_b)] \times 100\%$$

donde F_c es el eflujo en presencia de compuesto en tampón de despolarización, F_b es el eflujo en tampón basal y F_s es el eflujo en tampón de despolarización, y F_c es el eflujo en presencia de compuesto en tampón de despolarización. Se representó la relación entre el efecto (E) y la concentración de compuesto para calcular el valor de la CE_{50} , la concentración de un compuesto para el 50% del eflujo máximo de Rb^+ . A continuación se muestran los resultados. Leyenda: A: $CE_{50} = 1 \text{ nM} - 50 \text{ nM}$; B: $CE_{50} = 50 \text{ nM} - 100 \text{ nM}$; C: $CE_{50} = 100 \text{ nM} - 200 \text{ nM}$; D: $CE_{50} = 200 \text{ nM} - 500 \text{ nM}$.

Tabla 1

Actividades de compuestos ejemplares	
Compuesto	Actividad
	A
	A
	A
	A
	A
	A

	D
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
 (retigabina)	C

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es uno de los siguientes:

- 5 N-[1-(4-Trifluorometilbencil)-4,6-dimetilindolin-5-il]-3,3-dimetilbutiramida
- N-[1-(4-Fluorobencil)-4,6-dimetilindolin-5-il]-3,3-dimetilbutiramida
- N-[1-(3-Clorobencil)-4,6-dimetilindolin-5-il]-3,3-dimetilbutiramida
- N-[1-(4-Bromobencil)-4,6-dimetilindolin-5-il]-3,3-dimetilbutiramida
- N-[1-(3,4-Difluorobencil)-4,6-dimetilindolin-5-il]-3,3-dimetilbutiramida
- 10 N-(4,6-Dimetil-1-(naftalen-2-ilmetil)indolin-5-il)-3,3-dimetilbutanamida
- N-(4,6-Dimetil-1-(piridin-4-ilmetil)indolin-5-il)-3,3-dimetilbutanamida
- N-(4,6-Dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)indolin-5-il)-3,3-dimetilbutanamida
- N-(4,6-Dimetil-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida
- N-(4,6-Dimetil-1-(4-(fluorobencil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida
- 15 N-(4,6-Dimetil-1-(3,4-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida
- N-(4,6-Dimetil-1-(3,5-difluorobencil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida
- N-(4,6-Dimetil-1-(3-clorobencil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida y
- N-(4,6-Dimetil-1-(4-bromobencil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida,

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición que comprende un soporte farmacéuticamente aceptable y uno o más de los siguientes: un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 3. La composición de la reivindicación 2 para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno que resulta afectado por la modulación de los canales de potasio.