



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



02 080440 00

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 02080440 00000000

Folios: 274 lón

Fecha (AÑO): 2002-09-09 16:54:22

Trámite : 011 PCT-PATENT 376 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2920 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE				
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad		
☐ Capítulo I		☒ Capítulo II		
2 SOLICITANTE (71)	Nombre EURO-CELTIQUE S.A. sociedad constituida y existente bajo las leyes de Luxemburgo Dirección 122, Boulevard de la Petrusse L-2330 Luxemburgo, Luxemburgo Domicilio Luxemburgo, Luxemburgo	IDENTIFICACION C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____		
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre EMILIO FERRERO Dirección Carrera 4ª No 72-35 Teléfono 347 36 11 Fax 217 92 11 E-mail <u>clientes@camyp.com</u> Domicilio Bogotá, Colombia	IDENTIFICACION C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438,019</u> T.P. <u>31 929</u>		
4 INVENTOR (ES) (72)	1- Derk J. HOGENKAMP 4510 Park Drive, Carlsbad, Estado de California 92008, Estados Unidos de América 2- Phong NGUYEN 1048 Wingfoot Street, Placentia, Estado de California 92870, Estados Unidos de América 3- Bin SHAO 23 Shelbourne Road, Richboro, Estado de Pennsylvania 18954 Estados Unidos de América			
5	Solicitud Internacional No <u>PCT/USOL/07797</u> Fecha: <u>12 de marzo 2001</u> Publicación Internacional No <u>WO/01/68612A2</u> Fecha: <u>20 de septiembre 2001</u>			
6	Título (54) <u>PIRIDINAS, PRIMIDINAS, PIRAZINAS Y TRIAZINAS ARILO SUSTITUIDAS Y EL USO</u> <u>DE ESTAS</u>			
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 249/84 239/00 ; A61K31/505</u>			
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>10 de marzo de 2000</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/188 188</u>

9

Comprobante de pago No.: 02-50.698 Fecha: 1 de agosto de 2002

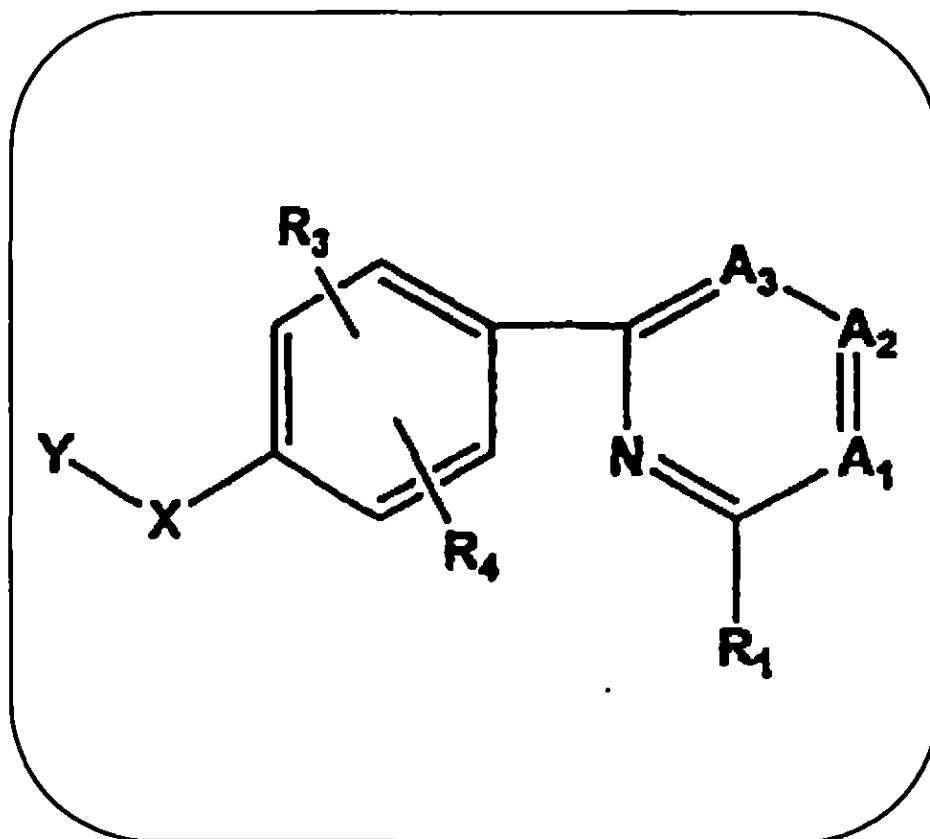
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por 378.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

MRE/mrm-ld-1

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 September 2001 (20.09.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/68612 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 239/00

(21) International Application Number: PCT/US01/07797

(22) International Filing Date: 12 March 2001 (12.03.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/188,188 10 March 2000 (10.03.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): COCEN-
SYS, INC. [US/US]; 213 Technology Drive, Irvine, CA
92618 (US).

(71) Applicants and

(72) Inventors: HOGENKAMP, Derk, J. [US/US]; 4510
Park Drive, Carlsbad, CA 92008 (US). NGUYEN, Phong
[US/US]; 1048 Wingfoot Street, Placentia, CA 92870
(US). SHAO, Bin [US/US]; 23 Shelbourne Road, Rich-
boro, PA 18954 (US).

(74) Agent: COVERT, John, M.; Sterne, Kessler, Goldstein &
Fox P.L.L.C., Suite 600, 1100 New York Avenue, Washing-
ton, DC 20005-3934 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DE (utility model), DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without International search report and to be republished
upon receipt of that report

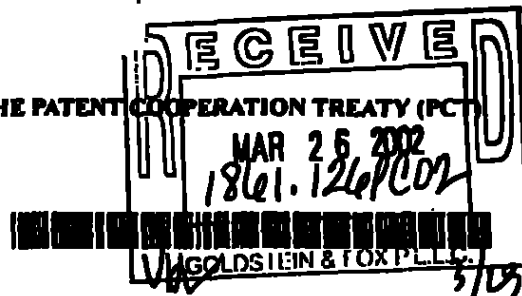
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ARYL SUBSTITUTED PYRIDINES, PYRIMIDINES, PYRAZINES AND TRIAZINES AND THE USE THEREOF

(57) Abstract: This invention relates aryl substituted pyridines, pyrimides, pyrazines and triazines of Formula I: or a pharmaceu-
tically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein A₁, A₂, A₃, R₁-R₄, X and Y are set in the specification. The invention
is also directed to the use of compounds of Formula I for the treatment of neuronal damage following global and focal ischemia,
for the treatment or prevention of neurodegenerative conditions such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and for the treatment,
prevention or amelioration of both acute or chronic pain, as antitinnitus agents, as anticonvulsants, and as antimanic depressants, as
local anesthetics, as antiarrhythmics and for the treatment or prevention of diabetic neuropathy.

WO 01/68612 A2

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 September 2001 (20.09.2001)

PCT

(10) International Publication Number

WO 01/68612 A3

(51) International Patent Classification: C07D 213/81, 239/28, 239/38, 251/24, 241/24, 403/04, A61K 31/505, A61P 25/08

(21) International Application Number: PCT/US01/07797

(22) International Filing Date: 12 March 2001 (12.03.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/188,188 10 March 2000 (10.03.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): COCEN-SYS, INC. [US/US]: 213 Technology Drive, Irvine, CA 92618 (US).

(71) Applicants and
(72) Inventors: HOGENKAMP, Derk, J. [US/US]: 4510 Park Drive, Carlsbad, CA 92008 (US). NGUYEN, Phong [US/US]: 1048 Wingfoot Street, Placentia, CA 92870 (US). SHAO, Bin [US/US]: 23 Shelbourne Road, Richboro, PA 18954 (US).

(74) Agent: COVERT, John, M.: Sterne, Kessler, Goldstein & Fox P.L.L.C., Suite 600, 1100 New York Avenue, Washington, DC 20005-3934 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

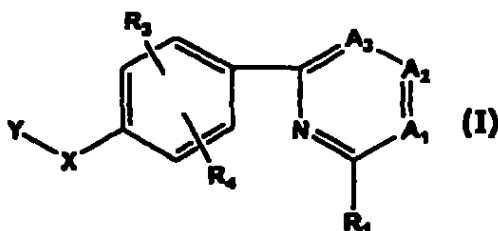
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
14 March 2002

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ARYL SUBSTITUTED PYRIDINES, PYRIMIDINES, PYRAZINES AND TRIAZINES AND THE USE THEREOF



(57) Abstract: This invention relates aryl substituted pyridines, pyrimidines, pyrazines and triazines of Formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein A₁, A₂, A₃, R₁-R₄, X and Y are set in the specification. The invention is also directed to the use of compounds of Formula I for the treatment of neuronal damage following global and focal ischemia, for the treatment or prevention of neurodegenerative conditions such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and for the treatment, prevention or amelioration of both acute or chronic pain, as antitussive agents, as anticonvulsants, and as antimanic depressants, as local anesthetics, as antiarrhythmics and for the treatment or prevention

of diabetic neuropathy.

WO 01/68612 A3

Chap II N.P (9/10/02) 8/10/02 DOCKETED 16/10/02.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 01/07797

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2095240	A	29-09-1982	JP 1661221 C 19-05-1992
			JP 3028433 B 19-04-1991
			JP 57158779 A 30-09-1982
JP 81104883	A	NONE	
EP 507962	A	14-10-1992	AU 640283 B2 19-08-1993
			AU 8747391 A 26-05-1992
			CA 2066641 A1 26-04-1992
			DE 69132635 D1 19-07-2001
			DE 69132635 T2 20-09-2001
			EP 0507962 A1 14-10-1992
			WO 9207846 A1 14-05-1992
			JP 2779720 B2 23-07-1998
			JP 6316574 A 15-11-1994
			US 5403816 A 04-04-1995
			US 5391537 A 21-02-1995

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Covert, John M.
STERNE, KESSLER, GOLDSTEIN & FOX
P.L.L.C.
1100 New York Avenue, N.W.
Suite 800
Washington, D.C. 20005-3934
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVE
JUL - 2 2002
PCT/US
STERNE, KESSLER,
GOLDSTEIN & FOX P.L.L.C.
7/3/02

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT *THW mm 7/*
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 27.06.2002

Applicant's or agent's file reference
1861.126PC02

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US01/07797

International filing date (day/month/year)
12/03/2001

Priority date (day/month/year)
10/03/2000

Applicant
COCENSYS, INC. et al.

- The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

DOCKETED

- A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

Chpt II N.P. (9/10/02) 8-10-02

- Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/

 European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 - 4465

Authorized officer

Ambrosia, J.R.

Tel. +49 89 2399-8012



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 1861.126PC02		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US01/07797	International filing date (day/month/year) 12/03/2001	Priority date (day/month/year) 10/03/2000	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D213/81			
Applicant COCENSYS, INC. et al.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 10/10/2001		Date of completion of this report 27.06.2002	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office 0-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523956 epmu d Fax +49 89 2399 - 4485		Authorized officer vanVoorst tot Voorst, M Telephone No. +49 89 2399 8280 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US01/07797

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-71 as originally filed

Claims, No.:

1-58 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US01/07797

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under Item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 52-58.

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 52-58 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims 1-49,51-59
	No:	Claims 50
Inventive step (IS)	Yes:	Claims 39,40
	No:	Claims 1-38,41-58
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims 1-51

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US01/07797

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US01/07797

AD SECTION III:

1. For the assessment of the present claims 52-58 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment. Claims 52-58 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

AD SECTION V:

1. Having regard to the prior art cited in the International Search Report,
D1: GB 2 095 240 A (FUJISAWA PHARMA.) (=1),
D2: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 96, no. 21, 1982 Columbus, Ohio, US;
abstract no. 181290v, page 715; column 1 (=2),
D3: YASUSHI HONMA ET AL.: 'ANTIALLERGIC AGENTS.2.N-(1H-TETRAZOL-5-YL)6-PHENYL-2-PYRIDINECARBOXAMIDES.' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 26, 1983, pages 1499-1504 (=3)
D4: EP 0 507 962 A (KUMIAI) (=4),
and by the Applicant in the description the subject-matter according to claims 1-49 and 51-58 appears to meet the requirements of Article 33(2) PCT, mainly on account of the provisos 1) to 5) at the end of the claims and on account of the proviso that when Y is R₇, R₁ is aminocarbonyl.
As regards claim 50, which is directed to a pharmaceutical composition comprising a compound as defined in claim 1 without the provisos 1) to 5), the following is noted. Proviso 5) disclaims a compound having pharmacological, i.e. angiogenesis inhibiting properties, therefore this claim lacks novelty under Article 33(2) PCT.
2. Closest prior art comprises the compounds disclosed in D1-D4, which possess

anti-allergic (D1-D3) and herbicidal (D4) properties.

The problem to be solved was to provide certain compounds which are anticonvulsants and act as blockers of sodium (Na^+) channels.

Having regard to the available prior art this problem appears to be solved by the compounds actually prepared and tested.

However, the Applicant is informed that the breadth of the claims has to be such that it comprises only compounds which are able to solve the problem underlying the invention.

It appears that claim 1 and related sub-claims are to some extent speculative and thus do not meet the requirements for inventive step, since at present there are not sufficient examples for the variety of compounds claimed.

In the present case the test results provided show that some of the compounds claimed indeed possess the alleged activity (cf claims 39 and 40), however, this cannot be regarded as sufficient evidence that substantially all the compounds claimed exhibit this activity. The reason for this being that there is no proven general knowledge to show that the type of substituents, which themselves can also be substituted, that may be present in the claimed compounds would be irrelevant to the existence of the alleged activity.

Having regard to the above an inventive step as required by Article 33(3) PCT cannot be acknowledged for claims 1-38 and 41-58.

3. No objections with regard to Article 33(4) PCT arise for claims 1-51, however, see Section III above.

ARYL SUBSTITUTED PYRIDINES, PYRIMIDINES, PYRAZINES AND TRIAZINES AND THE USE THEREOF

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

- [0001] This invention is in the field of medicinal chemistry. In particular, the invention relates to novel aryl substituted pyridines, pyrimidines, pyrazines and triazines, and the discovery that these compounds are anticonvulsants and act as blockers of sodium (Na^+) channels.

Related Art

- [0002] Several classes of therapeutically useful drugs, including local anesthetics such as lidocaine and bupivacaine, antiarrhythmics such as propafenone and amiodarone, and anticonvulsants such as lamotrigine, phenytoin and carbamazepine, have been shown to share a common mechanism of action by blocking or modulating Na^+ channel activity (Catterall, W.A., *Trends Pharmacol. Sci.* 8:57-65 (1987)). Each of these agents is believed to act by interfering with the rapid influx of Na^+ ions.
- [0003] Recently, other Na^+ channel blockers such as BW619C89 and lifarizine have been shown to be neuroprotective in animal models of global and focal ischemia and are presently in clinical trials (Graham *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 269:854-859 (1994); Brown *et al.*, *British J. Pharmacol.* 115:1425-1432 (1995)).
- [0004] The neuroprotective activity of Na^+ channel blockers is due to their effectiveness in decreasing extracellular glutamate concentration during ischemia by inhibiting the release of this excitotoxic amino acid neurotransmitter. Studies have shown that unlike glutamate receptor antagonists, Na^+ channel blockers prevent hypoxic damage to mammalian white matter (Stys *et al.*, *J. Neurosci.* 12:430-439 (1992)). Thus, they may

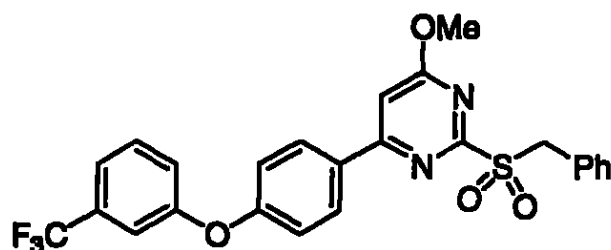
offer advantages for treating certain types of strokes or neuronal trauma where damage to white matter tracts is prominent.

[0005] Another example of clinical use of a Na^+ channel blocker is riluzole. This drug has been shown to prolong survival in a subset of patients with ALS (Bensimon *et al.*, *New Engl. J. Med.* 330:585-591 (1994)) and has subsequently been approved by the FDA for the treatment of ALS. In addition to the above-mentioned clinical uses, carbamazepine, lidocaine and phenytoin are occasionally used to treat neuropathic pain, such as from trigeminal neurologia, diabetic neuropathy and other forms of nerve damage (Taylor and Meldrum, *Trends Pharmacol. Sci.* 16:309-316 (1995)), and carbamazepine and lamotrigine have been used for the treatment of manic depression (Denicott *et al.*, *J. Clin. Psychiatry* 55: 70-76 (1994)). Furthermore, based on a number of similarities between chronic pain and tinnitus, (Moller, A. R. *Am. J. Otol.* 18: 577-585 (1997); Tonndorf, *J. Hear. Res.* 28: 271-275 (1987)) it has been proposed that tinnitus should be viewed as a form of chronic pain sensation (Simpson, J. J. and Davies, B. W. *Tip.* 20: 12-18 (1999)). Indeed, lignocaine and carbamazepine have been shown to be efficacious in treating tinnitus (Majumdar, B. *et al. Clin. Otolaryngol.* 8: 175-180 (1983); Donaldson, I. *Laryngol. Otol.* 95: 947-951 (1981)).

[0006] It has been established that there are at least five to six sites on the voltage-sensitive Na^+ channels which bind neurotoxins specifically (Catterall, W.A., *Science* 242:50-61 (1988)). Studies have further revealed that therapeutic antiarrhythmics, anticonvulsants and local anesthetics whose actions are mediated by Na^+ channels, exert their action by interacting with the intracellular side of the Na^+ channel and allosterically inhibiting interaction with neurotoxin receptor site 2 (Catterall, W.A., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 10:15-43 (1980)).

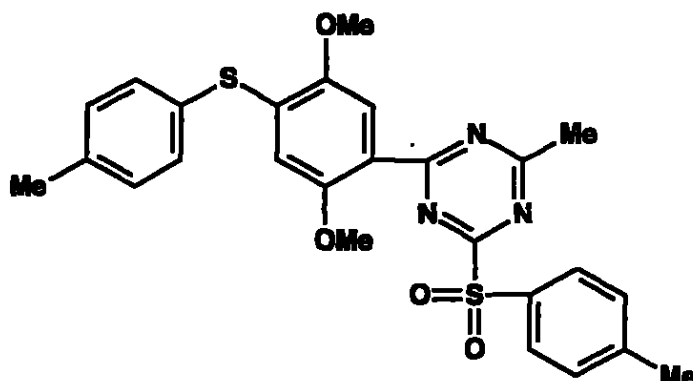
[0007] Yukio *et al.* (*Pestic. Sci.*, 47:103-113 (1996)) disclose a compound of the following Formula:

- 3 -



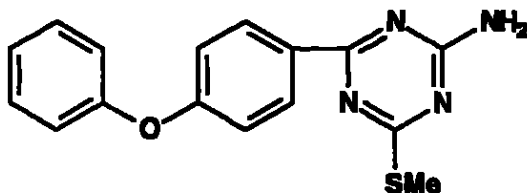
The compounds are disclosed to be useful as herbicides.

[0008] FR 1477021 discloses a compound of the following formula:



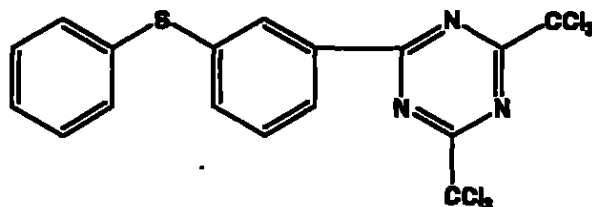
This compound is included in photographic materials.

[0009] FR 1536093 discloses a compound of the following formula:



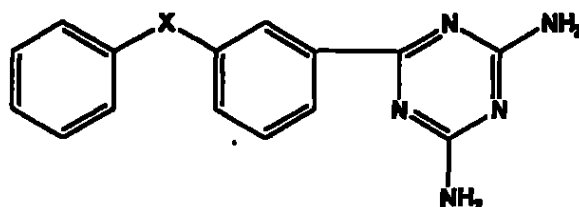
This compound is used as a dye intermediate.

[0010] U.S. Patent No. 4,912,218 discloses a compound of the formula:



This compound is used for photopolymerizable compositions.

[0011] WO 9931088 discloses compounds of the formula:



wherein X is O or S. These compounds are stated to be useful as angiogenesis inhibitors.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0012] The present invention is related to the discovery that aryl substituted pyridines, pyrimidines, pyrazines and triazines represented by Formula I are anticonvulsants and act as blockers of sodium (Na⁺) channels.

[0013] The invention is also related with treating a disorder responsive to the blockade of sodium channels in a mammal suffering from excess activity of said channels by administering an effective amount of a compound of Formula I as described herein.

[0014] The present invention is also directed to the use of a compound of Formula I for the treatment of neuronal damage following global and focal ischemia, and for the treatment or prevention of neurodegenerative conditions such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), for the treatment of tinnitus, as antimanic depressants, as local anesthetics, as antiarrhythmics, as anticonvulsants and for the treatment or prevention of diabetic neuropathy and for the treatment of pain including both acute and chronic pain and migraine headache.

[0015] A number of compounds useful in the present invention have not been heretofor reported. Thus, one aspect of the present invention is directed to the novel aryl substituted pyridines, pyrimidines, pyrazines and triazines of Formula I.

[0016] Another aspect of the present invention is directed to the novel compounds of Formula I as blockers of sodium channels.

- 5 -

[0017] A further aspect of the present invention is to provide a method for treating, preventing or ameliorating neuronal loss following global and focal ischemia; treating, preventing or ameliorating pain including acute and chronic pain, and neuropathic pain; treating, preventing or ameliorating convulsion and neurodegenerative conditions; treating, preventing or ameliorating manic depression; using as local anesthetics and anti-arrhythmics, and treating tinnitus by administering a compound of Formula I to a mammal in need of such treatment or use.

[0018] Also, an aspect of the present invention is to provide a pharmaceutical composition useful for treating disorders responsive to the blockade of sodium ion channels, containing an effective amount of a compound of Formula I in a mixture with one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents.

[0019] Additional embodiments and advantages of the invention will be set forth in part in the description that follows, and in part will be obvious from the description, or may be learned by practice of the invention. The embodiments and advantages of the invention will be realized and attained by means of the elements and combinations particularly pointed out in the appended claims.

[0020] It is to be understood that both the foregoing general description and the following detailed description are exemplary and explanatory only and are not restrictive of the invention, as claimed.

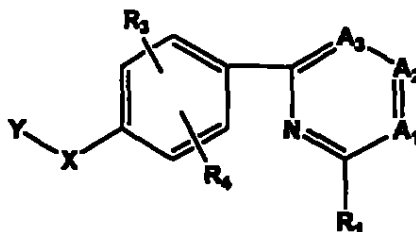
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0021] The present invention arises out of the discovery that aryl substituted pyridines, pyrimidines, pyrazines and triazines of Formula I are anticonvulsants and act as blockers of Na^+ channels. In view of this discovery compounds of Formula I are useful for treating disorders responsive to the blockade of sodium ion channels.

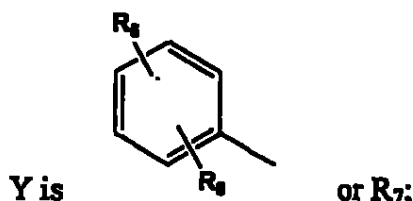
- 6 -

[0022] The compounds useful in this aspect of the present invention are aryl substituted pyridines, pyrimidines, pyrazines and triazines represented by Formula I:

I



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:



[0023] provided that when Y is R₇, R₁ is aminocarbonyl;

[0024] A₁, A₂ and A₃ are independently CR₂ or N, provided that A₁, A₂ and A₃ are not all N at the same time;

[0025] R₁ is selected from the group consisting of an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R₈, SO₂R₈, OC(O)NH₂, 2-imidazolynyl, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, 5-isoxazolyl, and 3-(1,2,4)-triazolyl;

[0026] each R₂ is independently selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted alkyl, such as aminoalkyl, haloalkyl and hydroxyalkyl, alkenyl or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino; or R₁ and R₂ are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a heterocyclic ring;

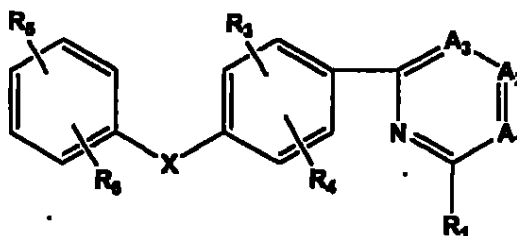
[0027] R₃, R₄, R₅, and R₆ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido,

- 7 -

acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol; and

- [0028] R_7 is an optionally substituted alkyl;
- [0029] R_8 is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR_9 , amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R_8 is not OR_9 when R_1 is SO_2R_8 ; wherein
- [0030] R_9 is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and
- [0031] X is one of O, S, NH, or CH_2 when Y is other than R_7 ; or
- [0032] X is one of O, S, NH, CH_2 or absent when Y is R_7 .
- [0033] Accordingly, compounds useful in the present invention are aryl substituted pyridines, pyrimidines, pyrazines and triazines represented by Formula II:

II



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

- [0034] A_1 , A_2 and A_3 are independently CR_2 or N, provided that A_1 , A_2 and A_3 are not all N at the same time;
- [0035] R_1 is selected from the group consisting of an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, $C(O)R_8$, SO_2R_8 , $OC(O)NH_2$, 2-imidazolynyl, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, 5-isoxazolyl, and 3-(1,2,4)-triazolyl;

- 8 -

[0036] each R_2 is independently selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted alkyl, such as aminoalkyl, haloalkyl and hydroxyalkyl, alkenyl or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino; or R_1 and R_2 are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a heterocyclic ring;

[0037] R_3 , R_4 , R_5 , and R_6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol;

[0038] R_8 is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR_9 , amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R_8 is not OR_9 when R_1 is SO_2R_8 ; wherein

[0039] R_9 is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and

[0040] X is one of O, S, NH, or CH_2 .

[0041] Another group of compounds useful in this aspect of the present invention are aryl substituted pyridines, pyrimidines, pyrazines and triazines represented by the general Formula II, wherein A_1 , A_2 , A_3 , R_1 - R_6 and R_8 - R_{11} are as described above, with the provisos that

1) R_2 is not methoxy if R_5 is trifluoromethyl, R_6 is H, X is O and R_1 is SO_2CH_2Ph ;

2) R_2 is not NH_2 if R_1 is methylthio, X is O and two of A_1 , A_2 and A_3 are N; ..

- 9 -

- 3) R_2 is not methyl if R_1 is SO_2R_3 , wherein R_3 is methylphenyl, R_3 and R_4 are methoxy, X is S and two of A_1 , A_2 and A_3 are N;
- 4) R_2 is not CCl_3 if R_1 is CCl_3 , X is S and two of A_1 , A_2 and A_3 are N;
or
- 5) R_1 and R_2 are not both NH_2 if X is O or S and two of A_1 , A_2 and A_3 are N.

[0042] Examples of bridges formed by R_1 and R_2 taken together are

$-CH_2NCH_2-$, $-C(O)NC(O)-$ and $-C(NH_2)-NH-CH=CH-$.

[0043] Preferably, A_1 , A_2 and A_3 are each CR_2 (pyridyl); or A_1 is N and A_2 and A_3 are CR_2 (pyrimidinyl); or A_3 is N and A_1 and A_2 are CR_2 (pyrimidinyl); or A_2 is N and A_1 and A_3 are CR_2 (pyrazinyl); or A_1 and A_3 are N and A_2 is CR_2 (1,3,5-triazinyl). More preferably, A_1 , A_2 and A_3 are each CR_2 (pyridyl); or A_1 is N and A_2 and A_3 are CR_2 (pyrimidinyl); or A_3 is N and A_1 and A_2 are CR_2 (pyrimidinyl); or A_2 is N and A_1 and A_3 are CR_2 (pyrazinyl). Most preferably, A_1 , A_2 and A_3 are each CR_2 (pyridyl); or A_1 is N and A_2 and A_3 are CR_2 (pyrimidinyl); or A_3 is N and A_1 and A_2 are CR_2 (pyrimidinyl).

[0044] Preferably, R_1 is selected from the group consisting of an alkyl optionally substituted by halogen or hydroxy, thiomethyl, $C(O)R_3$, SO_2R_3 , 2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, and 5-isoxazolyl, wherein R_3 is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, OR_9 , amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, and heterocycloalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R_3 is not OR_9 when R_1 is SO_2R_3 .

[0045] Preferably, R_2 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aminoalkyl, amino, hydroxyalkyl, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino, more preferably hydrogen, alkyl, alkoxy, aminoalkyl and aminocarbonyl.

[0046] Preferably, R_3 , R_4 , R_5 , and R_6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, and cyano. More preferably, R_3 , R_4 , R_5

- 10 -

and R_6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halogen, haloalkyl, and nitro. Preferred values of R_3 - R_6 include hydrogen, halo, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 hydroxyalkyl, nitro, amino, ureido, cyano, C_1 - C_6 acylamido, hydroxy, thiol, C_1 - C_6 acyloxy, azido, C_1 - C_6 alkoxy, or carboxy. The groups R_3 - R_6 each take the place of a hydrogen atom that would otherwise be present in any position on the aryl ring to which the R group is attached. Especially preferred are compounds where R_3 and R_4 are both hydrogen, R_6 is hydrogen and R_5 is a fluoro in the para-position.

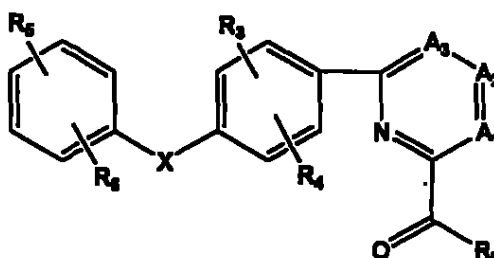
- [0047] Preferably, R_7 is a straight or a branched alkyl group of C_{1-10} carbon atoms, more preferably C_{1-6} carbon atoms, optionally substituted with one or more of halogen, hydroxy, nitro, amino, cyano, and alkoxy.
- [0048] Preferably, R_8 is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, OR_9 , amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, and heterocycloalkylamino, all of which can be optionally substituted, wherein R_9 is as defined above, provided that R_8 is not OR_9 when R_1 is SO_2R_8 .
- [0049] Preferably X is O or S, more preferably X is O.
- [0050] When X is CH_2 , R_1 is preferably aminocarbonyl.
- [0051] When A_1 , A_2 and A_3 are each CR_2 and one R_2 is other than H, said R_2 is preferably in the position of A_2 . When A_1 is N, A_2 and A_3 both are CR_2 and one R_2 is other than H, said R_2 is preferably in the position of A_2 . When A_3 is N, A_1 and A_2 both are CR_2 and one R_2 is other than H, said R_2 is preferably in the position of A_2 . When A_2 is N, A_1 and A_3 both are CR_2 and one R_2 is other than H, said R_2 is preferably in the position of A_1 .
- [0052] In one aspect of the invention, preferred compounds falling within the scope of Formula II include compounds wherein X is O or S. In this aspect of the invention R_1 is preferably aminocarbonyl, and R_2 is preferably hydrogen. Preferred R_3 - R_6 groups are as described above.
- [0053] Since the compounds of Formula I are blockers of sodium (Na^+) channels, a number of diseases and conditions mediated by sodium ion influx

- 11 -

can be treated employing these compounds. Therefore, the invention is related to a method of treating, preventing or ameliorating neuronal loss associated with stroke, global and focal ischemia, CNS trauma, hypoglycemia and surgery, spinal cord trauma; as well as treating or ameliorating neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease, treating or ameliorating anxiety, convulsions, glaucoma, migraine headache, and muscle spasm. The compounds of Formula I are also useful as antitinnitus agents, antimanic depressants, as local anesthetics, and as antiarrhythmics; as well as for treating, preventing or ameliorating pain including surgical, chronic and neuropathic pain. In each instance, the methods of the present invention require administering to an animal in need of such treatment an effective amount of a sodium channel blocker of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

[0054] The invention also relates to aryl-substituted pyridines, pyrimidines, pyrazines and triazines represented by Formula III:

III



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

[0055] A₁-A₃, R₂-R₆, R₈ and X are defined previously with respect to Formulae I-II.

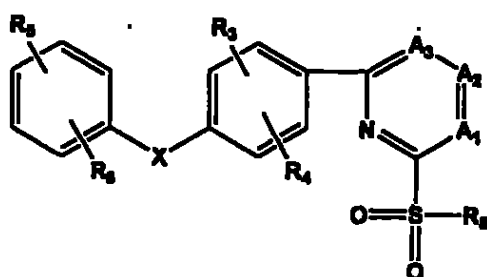
[0056] Preferred compounds falling within the scope of Formula III include compounds wherein R₂ is hydrogen, R₃ is amino; and X is O and S. R₃ through R₆ have preferred values as described above for Formula II. Further, preferably R₈ is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, amino,

- 12 -

alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, and heterocycloalkylamino, all of which can be optionally substituted.

[0057] Further, the invention relates to aryl-substituted pyridines, pyrimidines, pyrazines and triazines represented by Formula IV:

IV

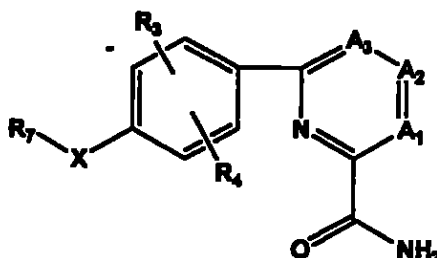


or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

[0058] A_1 - A_3 , R_2 - R_6 , and X are defined previously with respect to Formulae I-III and R_8 is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted. Preferably, R_8 is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, and heterocycloalkylamino, all of which can be optionally substituted. More preferably, R_8 is selected from the group consisting of optionally substituted alkyl, cycloalkyl, aryl and amino. R_3 through R_6 have preferred values as described above for Formula II.

[0059] Preferred compounds falling within the scope of Formula IV include compounds wherein R_2 is hydrogen, R_8 is amino, and X is O and S.

[0060] Also, the present invention relates to compounds of Formula V:



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

[0061] A_1 - A_3 , R_3 - R_4 , and R_7 are defined previously with respect to Formula I-IV, and X is one of O, S, NH, CH_2 or absent.

[0062] Preferred compounds falling within the scope of Formulae V include compounds wherein R_2 is hydrogen, and X is O and S. Preferably, R_7 is a straight or branched chain C_{1-6} , more preferably C_{1-4} alkyl, optionally substituted with one or more of halogen, especially fluoro or chloro. R_3 and R_4 have preferred values as described above for Formula II.

[0063] Exemplary preferred compounds that may be employed in this method of invention include, without limitation:

- 4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide;
- 4-[4-(4-nitrophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide;
- 4-[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide;
- 4-[4-(4-trifluoromethylphenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide;
- 4-[4-(3-chloro-2-cyanophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide;
- 4-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide;
- 4-[4-(2,4-difluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide;
- 4-[4-(2-chloro-4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide;
- 1-[4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-yl]-ethanone;
- 2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxamide;
- 2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-4-methylpyrimidine;
- 2-methyl-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine;
- 4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid;

- 14 -

4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid sodium salt;
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid methylamide;
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid
dimethylamide;
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid *tert*-
butylamide;
2-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxamide;
2-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid;
2-(4-phenoxyphenyl)-6-(dimethylamino)pyrimidine-4-carboxylic acid
dimethylamide;
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid 2-
hydroxyethylamide;
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid
hydroxymethyleneamide;
2-(2-hydroxyprop-2-yl)-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine;
4-[4-(2,4-difluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid 2-
morpholin-4-yl-ethyl amide;
2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-
pyrimidine hydrochloride salt;
2-(3-pyrazolyl)-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine;
2-(5-isoxazolyl)-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine;
2-(1-methyl-3-pyrazolyl)-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine;
2-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid
methylamide;
3-dimethylamino-1-{4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidin-2-
yl}propenone;
2-thiomethyl-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine;
2-methanesulfonyl-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine;
2-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]-4-methyl-pyrimidine;
4-[4-(4-fluorophenoxy)-3-fluorophenyl]pyrimidine-2-carboxamide; and
2-[4-(4-fluorophenoxy)-3-fluorophenyl]pyrimidine-4-carboxamide.

- 15 -

[0064] Additional useful compounds of the present invention include:

2-methyl-6-(4-phenoxyphenyl)pyridine;
6-(4-phenoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide;
2-methyl-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine;
6-(4-phenoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid;
6-(4-phenoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methylamide;
6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide;
6-[(4-trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide;
6-[4-(2,4-difluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide;
6-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide;
6-[4-(4-fluorophenoxy)-3-fluorophenyl]pyridine-2-carboxamide;
6-[4-(4-trifluoromethylphenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide;
6-(4-phenoxyphenyl)pyrazine-2-carboxamide;
3,5-diamino-6-(4-phenoxyphenyl)pyrazine-2-carboxamide; and
2-[4-(4-nitrophenoxy)phenyl]-4-methyl-[1,3,5]-triazine.

[0065] Further useful compounds of the invention include:

6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine carboxylic acid N-piperidinylethylamide;
6-(4-*tert*-butylphenyl)pyridine-2-carboxamide;
6-(4-*n*-butylphenyl)pyridine-2-carboxamide;
6-(4-*i*-propylphenyl)pyridine-2-carboxamide;
6-(4-thiomethylphenyl)pyridine-2-carboxamide;
6-(4-ethoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide; and
6-(4-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide.

[0066] Furthermore, useful compounds of the invention include:

2-dimethylamino-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine;
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid ethyl ester;
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carbamate;

4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid 2-chloroethylamide;
 1-[4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-yl]-2,2-dibromoethanone;
 4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid methylaminomethyleneamide hydrochloride;
 2-[3-(1,2,4-triazolyl)]-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine;
 2-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid dimethylaminomethyleneamide;
 4-[4-(2,4-difluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid methyl ester;
 2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester;
 2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-4-[3-(1,2,4-triazolyl)]pyrimidine;
 4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid hydroxymethyleneamide;
 2-(4-phenoxyphenyl)-6-(dimethylamino)pyrimidine-4-carboxamide;
 2-(4-phenoxyphenyl)-6-(dimethylamino)pyrimidine-4-carboxylic acid dimethylamide;
 2-methyl-3-cyano-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine;
 6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2,3-dicarboxamide;
 2-methyl-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-3-carboxamide;
 6-(4-phenoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid dimethylamide;
 5-cyano-6-(4-phenoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide;
 5-hydroxy-6-(4-phenoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide; and
 5-methoxy-6-(4-phenoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide.

[0067] Useful aryl groups are C₆₋₁₄ aryl, especially C₆₋₁₀ aryl. Typical C₆₋₁₄ aryl groups include phenyl, naphthyl, phenanthryl, anthracyl, indenyl, azulenyl, biphenyl, biphenylenyl and fluorenyl groups.

[0068] Useful cycloalkyl groups are C₃₋₈ cycloalkyl. Typical cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

- 17 -

- [0069] Useful halo or halogen groups include fluorine, chlorine, bromine and iodine.
- [0070] Useful alkyl groups include straight-chained and branched C₁₋₁₀ alkyl groups, more preferably C₁₋₆ alkyl groups. Typical C₁₋₁₀ alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, 3-pentyl, hexyl and octyl groups. Also contemplated is a trimethylene group substituted on two adjoining positions on the benzene ring of the compounds of the invention.
- [0071] Useful alkenyl groups are C₂₋₆ alkenyl groups, preferably C₂₋₄ alkenyl. Typical C₂₋₄ alkenyl groups include ethenyl, propenyl, isopropenyl, butenyl, and *sec*-butenyl.
- [0072] Useful alkynyl groups are C₂₋₆ alkynyl groups, preferably C₂₋₄ alkynyl. Typical C₂₋₄ alkynyl groups include ethynyl, propynyl, butynyl, and 2-butynyl groups.
- [0073] Useful arylalkyl groups include any of the above-mentioned C₁₋₁₀ alkyl groups substituted by any of the above-mentioned C₆₋₁₄ aryl groups. Useful values include benzyl, phenethyl and naphthylmethyl.
- [0074] Useful arylalkenyl groups include any of the above-mentioned C₂₋₄ alkenyl groups substituted by any of the above-mentioned C₆₋₁₄ aryl groups.
- [0075] Useful arylalkynyl groups include any of the above-mentioned C₂₋₄ alkynyl groups substituted by any of the above-mentioned C₆₋₁₄ aryl groups. Useful values include phenylethynyl and phenylpropynyl.
- [0076] Useful cycloalkylalkyl groups include any of the above-mentioned C₁₋₁₀ alkyl groups substituted by any of the above-mentioned cycloalkyl groups.
- [0077] Useful haloalkyl groups include C₁₋₁₀ alkyl groups substituted by one or more fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, e.g. fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, 1,1-difluoroethyl and trichloromethyl groups.

- 18 -

- [0078] Useful hydroxyalkyl groups include C₁₋₁₀ alkyl groups substituted by hydroxy, e.g. hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl and hydroxybutyl groups.
- [0079] Useful alkoxy groups include oxygen substituted by one of the C₁₋₁₀ alkyl groups mentioned above.
- [0080] Useful alkylthio groups include sulfur substituted by one of the C₁₋₁₀ alkyl groups mentioned above.
- [0081] Useful acylamino groups are any acyl group, particularly C₂₋₆ alkanoyl or C₆₋₁₀ aryl(C₂₋₆)alkanoyl attached to an amino nitrogen, e.g. acetamido, propionamido, butanoylamido, pentanoylamido, hexanoylamido, and benzoyl.
- [0082] Useful acyloxy groups are any C₁₋₆ acyl (alkanoyl) attached to an oxy (-O-) group, e.g. acetoxy, propionoyloxy, butanoyloxy, pentanoyloxy, hexanoyloxy and the like.
- [0083] The term heterocyclic is used herein to mean saturated or wholly or partially unsaturated 3-7 membered monocyclic, or 7-10 membered bicyclic ring system, which consists of carbon atoms and from one to four heteroatoms independently selected from the group consisting of O, N, and S, wherein the nitrogen and sulfur heteroatoms can be optionally oxidized, the nitrogen can be optionally quaternized, and including any bicyclic group in which any of the above-defined heterocyclic rings is fused to a benzene ring, and wherein the heterocyclic ring can be substituted on carbon or on a nitrogen atom if the resulting compound is stable. Examples include, but are not limited to, pyrrolidine, piperidine, piperazine, morpholine, imidazoline, pyrazolidine, benzodiazepines, and the like.
- [0084] Useful heterocycloalkyl groups include any of the above-mentioned C₁₋₁₀ alkyl groups substituted by any of the above-mentioned heterocyclic groups.
- [0085] Useful heterocycloalkylamino groups include any of the above-mentioned heterocycloalkyl groups attached to an amino nitrogen, such as N-piperidinylethylamino.
- [0086] Useful alkylamino and dialkylamino groups are —NHR₁₀ and

- 19 -

- NR₁₀R₁₁, wherein R₁₀ and R₁₁ are C₁₋₁₀ alkyl groups.
- [0087] Useful dialkylaminoalkyl groups include any of the above-mentioned C₁₋₁₀ alkyl groups substituted by any of the above-mentioned dialkylamino groups.
- [0088] Useful dialkylaminoalkylamino groups include any of the above-mentioned dialkylaminoalkyl groups attached to an amino nitrogen, such as dimethylaminoethylamino.
- [0089] Aminocarbonyl group is —C(O)NH₂.
- [0090] Useful alkylaminocarbonyl groups are carbonyl groups substituted by —NHR₁₀ and —NR₁₀R₁₁, wherein R₁₀ and R₁₁ are C₁₋₁₀ alkyl groups.
- [0091] Useful alkylthiol groups include any of the above-mentioned C₁₋₁₀ alkyl groups substituted by a —SH group.
- [0092] A carboxy group is —COOH.
- [0093] An azido group is —N₃.
- [0094] An ureido group is —NH-C(O)-NH₂.
- [0095] An amino group is —NH₂.
- [0096] An amide group is an organic radical having —NHC(O)— as a functional group.
- [0097] Optional substituents on R₁, R₂, and R₇-R₁₁ include any one of halo, halo(C₁₋₆) alkyl, aryl, heterocycle, cycloalkyl, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl(C₁₋₆)alkyl, aryl(C₂₋₆)alkenyl, aryl(C₂₋₆)alkynyl, cycloalkyl(C₁₋₆)alkyl, heterocyclo(C₁₋₆)alkyl, hydroxy(C₁₋₆)alkyl, amino(C₁₋₆)alkyl, carboxy(C₁₋₆)alkyl, alkoxy(C₁₋₆)alkyl, nitro, amino, ureido, cyano, acylamino, hydroxy, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, aminocarbonyl, and C₁₋₆ alkylthiol groups mentioned above. Preferred optional substituents include: halo, halo(C₁₋₆)alkyl, hydroxy(C₁₋₆)alkyl, amino(C₁₋₆)alkyl, hydroxy, nitro, C₁₋₆ alkyl, alkoxy and amino.
- [0098] Certain of the compounds of Formulae I-V may exist as optical isomers and the invention includes both the racemic mixtures of such optical isomers as well as the individual enantiomers that may be separated according to methods that are well known to those of ordinary skill in the art.

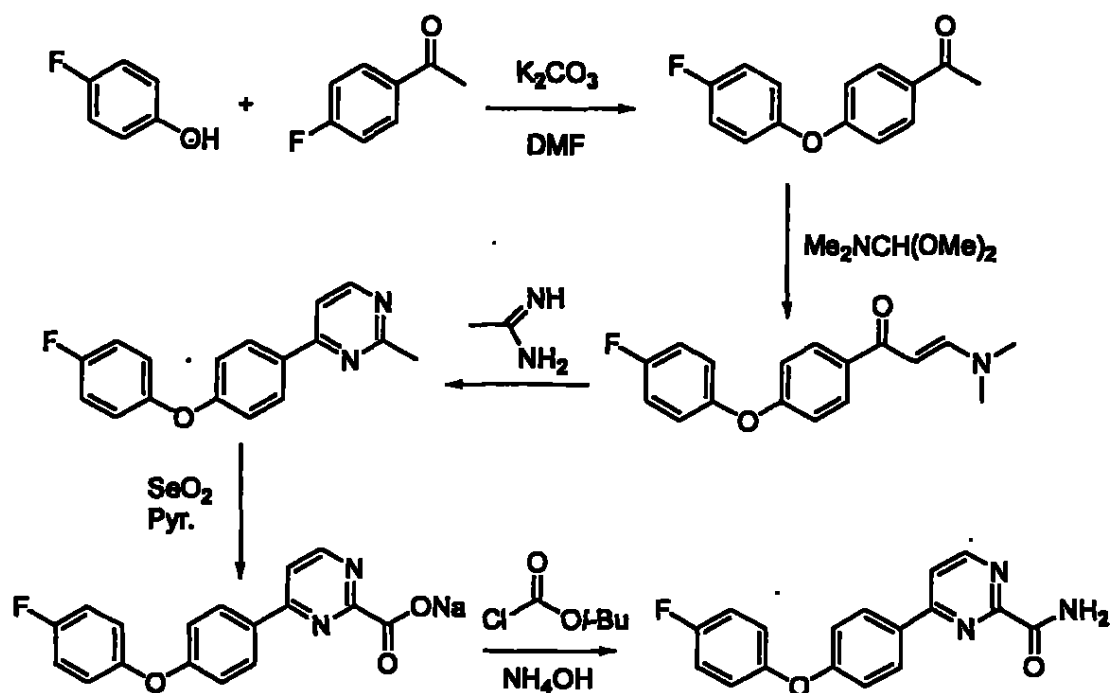
34

- 20 -

- [0100] Examples of pharmaceutically acceptable addition salts include inorganic and organic acid addition salts such as hydrochloride, hydrobromide, phosphate, sulphate, citrate, lactate, tartrate, maleate, fumarate, mandelate, acetate, dichloroacetate and oxalate.
- [0101] Examples of prodrugs include esters or amides of Formulae I-V with R_2 , R_3 , R_4 , R_5 and R_6 as hydroxyalkyl or aminoalkyl, and these may be prepared by reacting such compounds with anhydrides such as succinic anhydride.
- [0102] The invention is also directed to a method for treating disorders responsive to the blockade of sodium channels in animals suffering thereof. Particular preferred embodiments of the aryl substituted heteraryl compounds for use in method of this invention are represented by previously defined Formulae I-V.
- [0103] The compounds of this invention may be prepared using methods known to those skilled in the art. 4-Aryl pyrimidine derivatives of compounds of Formula III can be prepared as illustrated by exemplary reactions in Scheme 1. Formation of the pyrimidine ring was accomplished as described by Fischer, G. W. (*J. Heterocyclic Chem.* 30: 1517-1519 (1993)), and Domagala, J. M. *et al.* (*J. Heterocyclic Chem.* 26: 1147-1158 (1989)). Oxidation of the methyl pyrimidine employed the method of Sakamoto, T. *et al.* (*Chem. Pharm. Bull.* 28: 571-577 (1980)).

- 21 -

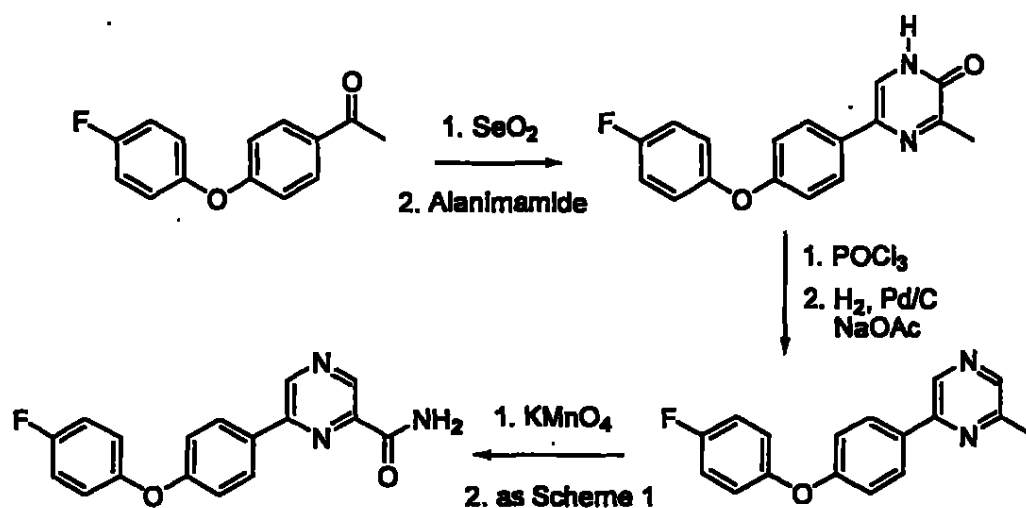
Scheme 1



[0104] Pyrazine derivatives of compounds of Formula III can be prepared as illustrated by exemplary reactions in Scheme 2 using the method of Ohta, A. *et al.* (*J. Heterocycl. Chem.* 20: 311-320 (1983)), Sato, N. *et al.* (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 21: 3167-3172 (1997)) and Gainer, (*J. Org. Chem.* 24: 691 (1959)).

- 22 -

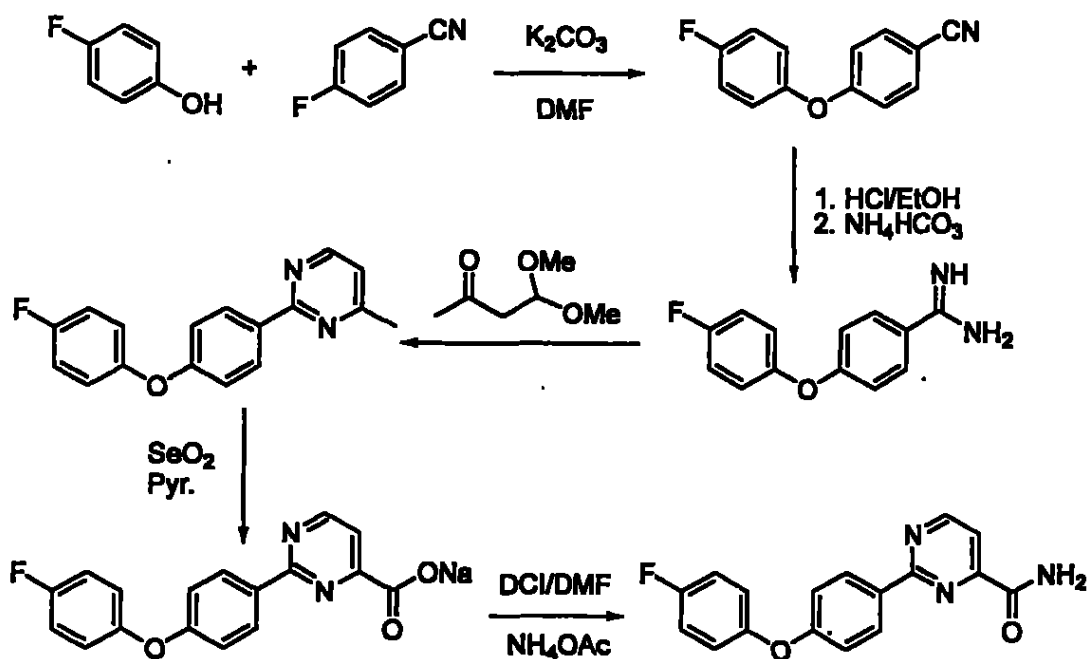
Scheme 2



[0105] 2-Aryl pyrimidine derivatives of compounds of Formula III can be prepared as shown in Scheme 3. The pyrimidine ring was prepared as described by Burdeska, K. *et al.* (*Helv. Chim. Acta.* 64: 113-152 (1981)).

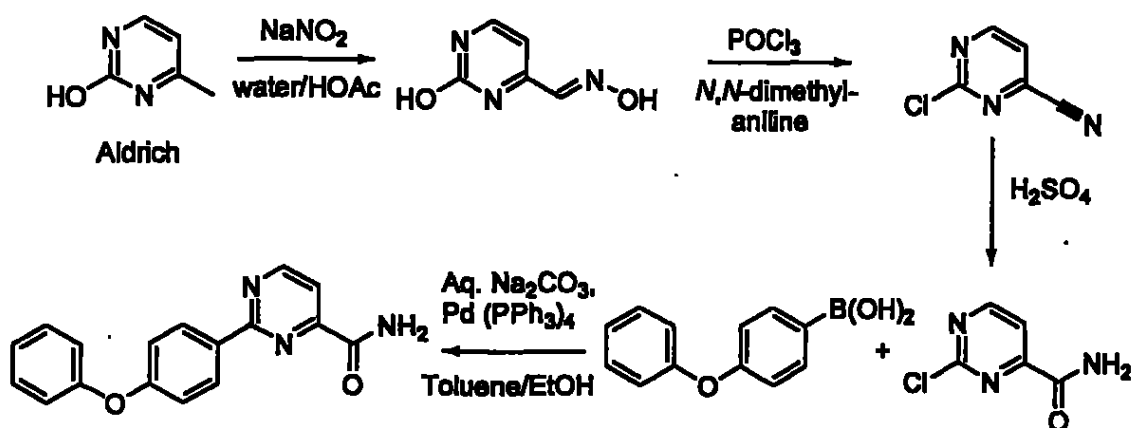
- 23 -

Scheme 3



[0106] The 2-arylpyrimidine-4-carboxamides can also be prepared by coupling 2-chloropyrimidine-4-carboxamide and a boronic acid or boronate as shown in Scheme 4.

Scheme 4

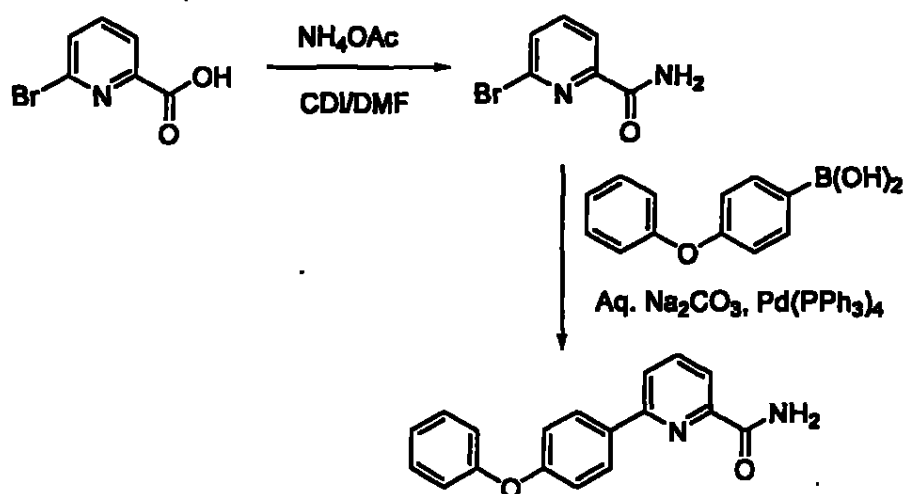


- 24 -

[0107] 2-Chloropyrimidine-4-carboxamide is prepared from 4-methyl-2-pyrimidinol hydrochloride using the procedure of Daves *et al.* (*J. Heterocycl. Chem.* 1: 130-133 (1964)). The chloride is then coupled with a boronic acid or boronate using the procedure described above.

[0108] Pyridine amides of Formula III can be synthesized as shown in Scheme 5:

Scheme 5



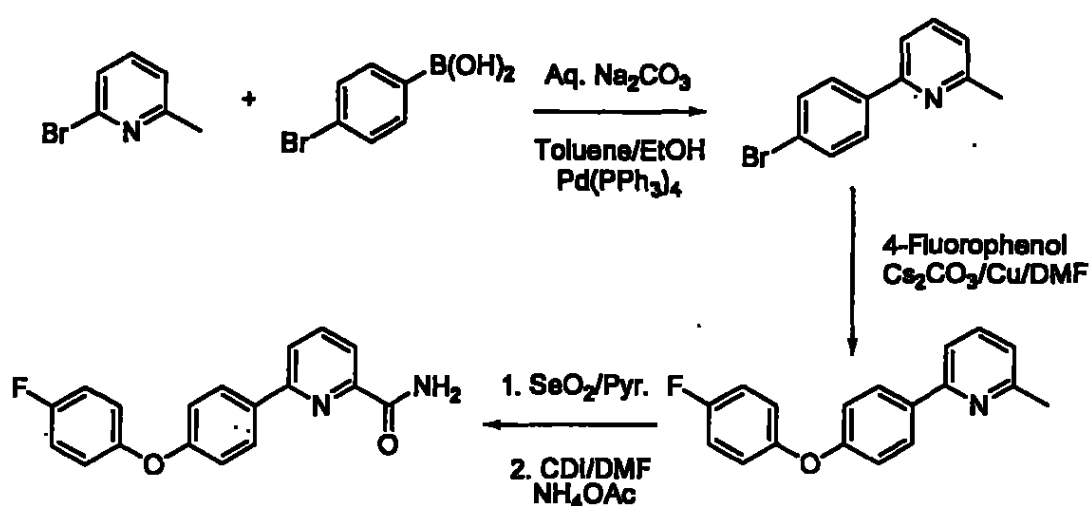
[0109] 6-Bromopicolinic acid (commercially available, marketed by, e.g., Aldrich) is converted to the corresponding amide and coupled with aryl boronic acids in the presence of catalytic $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. See for example Daines, R. A. *et al.* (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7:2673-2676 (1997)). The boronic acids are commercially available, or they can also be prepared from the corresponding bromides or iodides via the Grignard reagent or organolithium species using the procedures of Bettman, *et al.* (*J. Am. Chem. Soc.* 56:1865-1866 (1934)), Baldwin, J. E. *et al.* (*Tetrahedron Lett.* 39:707-710 (1998)), Li, J. J. *et al.* (*J. Med. Chem.* 38:4570-4578 (1995)) and Piettre, S. R. *et al.* (*J. Med. Chem.* 40:4208-4221 (1997)). Rather than using boronic acids, aryl boronates can be used and are prepared from aryl bromides, iodides and triflates using the method of Murata, M. *et al.* (*J. Org. Chem.* 65:164-168

- 25 -

(2000)) and coupled using the method of Giroux, A. *et al.* (*Tetrahedron* 38:3841 (1997)).

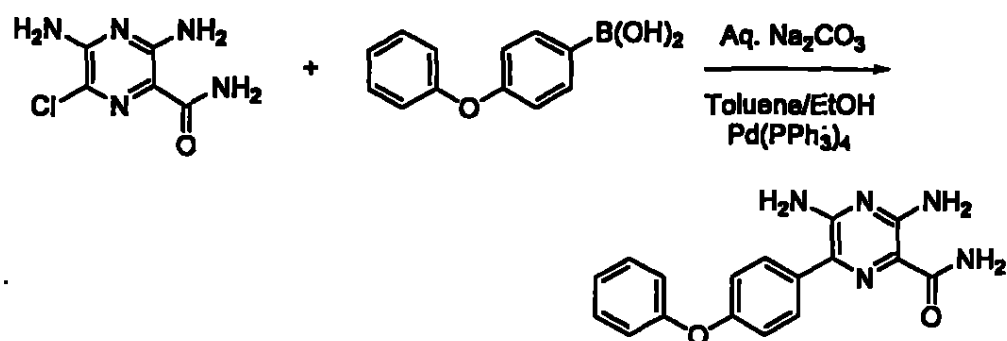
[0110] Alternatively, 2-bromo-6-methylpyridine can be coupled with 4-bromoboronic acid and the bromide formed subjected to Ullmann coupling with a phenol in the presence of Cs_2CO_3 and copper powder (Buchwald, S. L. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 119:10539-10540 (1997)). The methyl group on the pyridine is then converted in two steps to the desired amide using the method described above.

Scheme 6



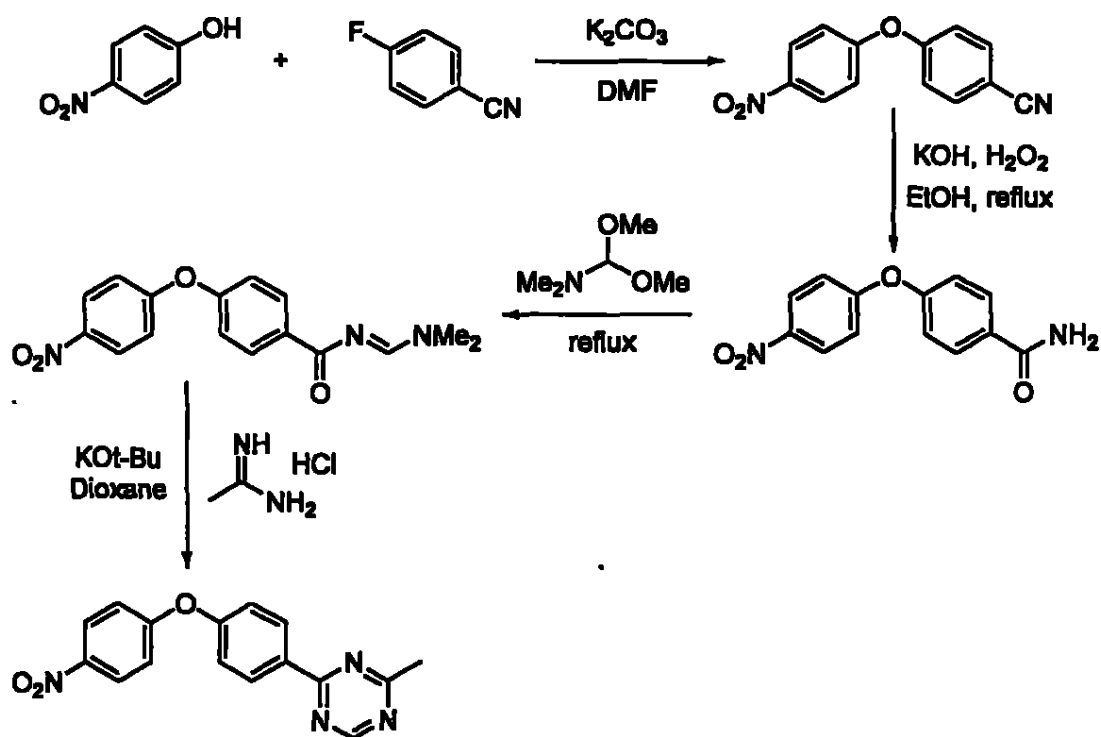
[0111] Pyrazines can be prepared by coupling a suitably substituted 6-halopyrazine with an aryl boronic acid using the method described in the synthesis of the corresponding pyridine as shown in the Scheme 7 below.

Scheme 7



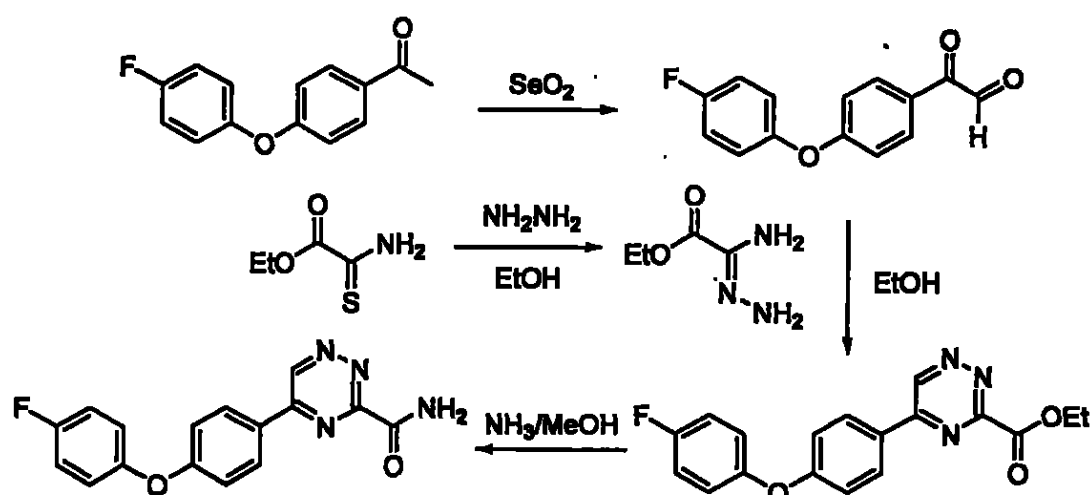
[0112] 1,3,5-Triazines of the present invention can be prepared, for example, using the method of Chen *et al.* (*J. Org. Chem.* 60:8428-8430 (1995)) as follows:

Scheme 8



[0113] 5-Aryl-1,2,4-triazines of the invention can be prepared using the procedure of Benson, S. *et al.* (*J. Org. Chem.* 55: 3257-3269 (1990)) as shown in Scheme 9. Ethyl thiocarbamate (Aldrich) can be converted to the corresponding hydrazone using the method of Raetz and Schroeder (*J. Org. Chem.* 23: 1931-1933 (1958)).

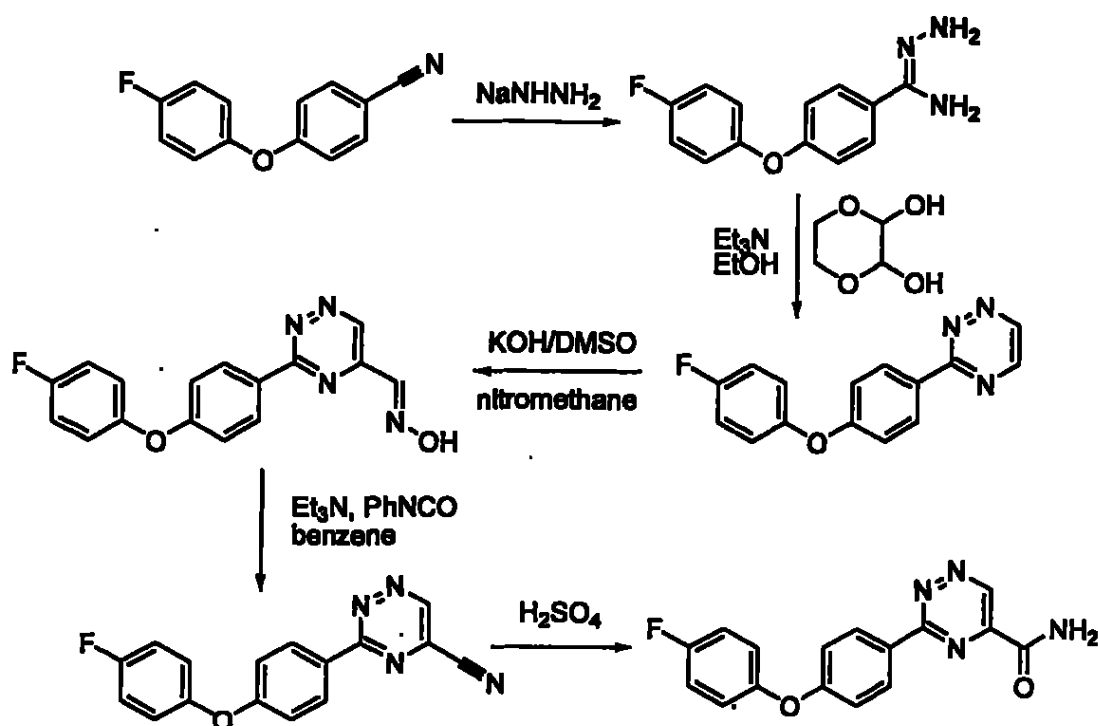
Scheme 9



[0114] 3-Aryl-1,2,4-triazines of the invention can be prepared as shown in Scheme 10. The sodium salt of hydrazine can be added to a benzonitrile using the method of Kauffmann, T. *et al.* (*Angew. Chem.* 75: 344 (1963)). Formation of the triazine ring can be accomplished as described by Shkurko, O. P. *et al.* (*Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* 23: 216-221 (1987)). Conversion to the desired amide can be carried out as disclosed in Rykowski and Makosza (*Tetrahedron Lett.* 25: 4795-4796 (1984)) and Rykowski, A. *et al.* (*J. Heterocycl. Chem.* 33: 1567-1572 (1996)).

- 28 -

Scheme 10



[0115] The compounds of Formula V can be prepared by the methods described above using suitable starting compounds.

[0116] The compounds of the present invention were assessed by electrophysiological assays in dissociated hippocampal neurons for sodium channel blocker activity. These compounds also could be assayed for binding to the neuronal voltage-dependent sodium channel using rat forebrain membranes and [^3H]BTX-B.

[0117] Sodium channels are large transmembrane proteins that are expressed in various tissues. They are voltage sensitive channels and are responsible for the rapid increase of Na^+ permeability in response to depolarization associated with the action potential in many excitable cells including muscle, nerve and cardiac cells.

[0118] One aspect of the present invention is the discovery of the mechanism of action of the compounds herein described as specific Na^+ channel blockers. Based upon the discovery of this mechanism, these compounds are

- 29 -

contemplated to be useful in treating or preventing neuronal loss due to focal or global ischemia, and in treating or preventing neurodegenerative disorders including ALS, anxiety, and epilepsy. They are also expected to be effective in treating, preventing or ameliorating neuropathic pain, surgical pain, chronic pain and tinnitus. The compounds are also expected to be useful as antiarrhythmics, anesthetics and antimanic depressants.

[0119] The present invention is directed to compounds of Formulae I-V that are blockers of voltage-sensitive sodium channels. According to the present invention, those compounds having preferred sodium channel blocking properties exhibit an IC_{50} of about 100 μM or less in the electrophysiological assay described herein. Preferably, the compounds of the present invention exhibit an IC_{50} of 10 μM or less. Most preferably, the compounds of the present invention exhibit an IC_{50} of about 1.0 μM or less. Substituted heteroaryl compounds of the present invention may be tested for their Na^+ channel blocking activity by the following electrophysiological and binding assays.

Electrophysiological Assay 1:

[0120] *Cell preparation:* HEK-293 (NaIIA-B2) cell line stably expressing the rBIIA isoform of Na^+ channels was established in-house. The cells were cultured using standard techniques, as described previously (Verdoorn, T.A, *et al.*, *Neuron* 4:919-928 (1990)). For electrophysiology, cells were plated onto poly-D-lysine pre-coated Cellware 35 mm Petri dishes (BIOCOAT, Becton Dickinson) at a density of $\sim 10^4$ cells/dish on the day of re-seeding from confluent cultures. Our experience has been that cells are suitable for recordings for 2-3 days after plating.

[0121] *Patch-clamp recordings of voltage-sensitive Na^+ currents:* Whole-cell voltage-clamp recordings were made using conventional patch-clamp techniques (Hamill *et al.*, *Pfluegers Arch* 391:85-100 (1981)) with an Axopatch 200A amplifier (Axon Instruments, Foster City, CA). The recording

- 30 -

chamber was continuously superfused with the external solution (150 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 1.8 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, 10 mM glucose, pH 7.4 adjusted with NaOH, osmolality ~320 mmol/kg) at a speed of about 1 mL/min. Recording pipettes were pulled from the thick-walled capillaries (WPI, Sarasota, FL) and fire-polished. The pipette resistances ranged from 1 to 3 MΩ when the pipettes were filled with internal solution containing (in mM): 130 CsF, 20 NaCl, 2 MgCl₂, 10 EGTA, 10 HEPES, pH adjusted to 7.4 with CsOH, osmolality ~310 mmol/kg. Drugs and intervening wash-outs were applied through a linear array of flow pipes (Drummond Microcaps, 2 μL, 64-mm length). Compounds are dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO) to make a 30 mM stock solution, which was subsequently diluted into the external solution to give final concentrations of 0.1-100 μM. At the highest (1 %) concentration, DMSO inhibited the size of Na⁺ current only slightly. Currents were recorded at room temperature (22-25 °C), filtered at 3 kHz with an active 8-pole Bessel filter (Frequency Devices, Haverhill, MA), digitized at 10-50 μs intervals, and stored using Digidata 1200 analog/digital interface with Pclamp6/Clampex software (Axon Instruments). Series resistance was cancelled typically by ~75% when necessary.

[0122] The following voltage pulse protocols were used to assess the potency and kinetics of inhibition of the Na⁺ channels by the compounds (Fig. 1).

- 31 -

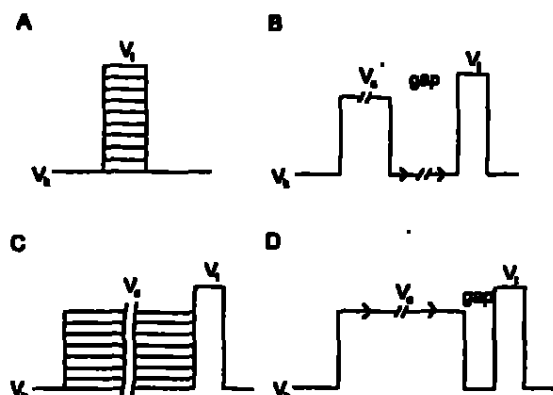


Figure 1. Voltage pulse protocols. A. IV-curves. C. Steady-state inactivation. B. Repriming kinetics. D. Time course of binding.

Current-voltage relationship (IV-curve), protocol A, was used to report the voltage at which the maximal inward Na^+ current is achieved. This voltage was used throughout the experiment as testing voltage, V_t . The steady-state inactivation (or, availability) curve, protocol C, was used to get the voltage at which almost complete ($\geq 95\%$) inactivation of Na^+ channels occurs; it served as voltage for conditioning prepulse, V_e , throughout the experiment. Protocol B reports how fast the channels recover from inactivation at hyperpolarized voltages. This permitted us to set up the duration of the hyperpolarization gap which is used in measurement of the kinetics of binding of compounds to inactivated Na^+ channels (protocol D). Channel repriming under control conditions was fast ($\geq 90\%$ recovery during first 5-10 ms). If a drug substantially retards the repriming process then it becomes possible (protocol D) to accurately measure the kinetics of binding of the inhibitor to inactivated channels as well as the steady-state affinity (k_+ and K_i). To estimate k_+ values the reduction in peak currents in successive trials with varying pre-pulse duration was plotted as a function of pre-pulse duration and the time constant (τ) measured by mono-exponential fit. A plot of $1/\tau$ as a function of antagonist concentration then allowed calculating of the macroscopic binding

46

- 32 -

rates of the antagonists. To determine K_i values the partial inhibition curves measured by fractional responses in steady-state were fitted with the logistic equation:

$$I/I_{\text{control}} = 1/(1 + ([\text{antagonist}]/K_i)^p), \quad \text{Eq.1}$$

where I_{control} is the maximal Na^+ current in the absence of antagonist, $[\text{antagonist}]$ is the drug concentration, K_i is the concentration of antagonist that produces half maximal inhibition, and p is the slope factor.

Electrophysiological Assay 2:

- [0123] Electrophysiological Assay 2 was used to measure potencies of compounds of the present invention $\text{rBIIa}/\text{beta } 1$ sodium channels expressed in *Xenopus* oocytes.
- [0124] *Preparation of cRNA encoding cloned rat brain type IIa (rBIIa) and beta 1 ($\beta 1$):* cDNA clones encoding the rat brain beta 1 subunit were cloned in house using standard methods, and mRNA were prepared by standard methods. mRNA encoding rBIIa was provided by Dr. A. Golden (UC Irvine). The mRNAs were diluted and stored at -80°C in $1 \mu\text{L}$ aliquots until injection.
- [0125] *Preparation of oocytes:* Mature female *Xenopus laevis* were anaesthetized (20-40 min) using 0.15 % 3-aminobenzoic acid ethyl ester (MS-222) following established procedures (Woodward, R. M., *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 41:89-103 (1992)).
- [0126] Two to six ovarian lobes were surgically removed. Oocytes at developmental stages V-VI were dissected from the ovary, oocytes were still surrounded by enveloping ovarian tissues. Oocytes were defolliculated on the day of surgery by treatment with collagenase (0.5 mg/mL Sigma Type I, or Boehringer Mannheim Type A, for 0.5-1 hr). Treated oocytes were vortexed to dislodge epithelia, washed repeatedly and stored in Barth's medium containing 88 mM NaCl, 1 mM KCl, 0.41 mM CaCl_2 , 0.33 mM $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$,

0.82 mM MgSO₄, 2.4 mM NaHCO₃, 5 mM HEPES, pH 7.4 adjusted with 0.1 mg/mL gentamycin sulphate.

- [0127] *Micro-injection of oocytes:* Defolliculated oocytes were micro-injected using a Nanoject injection system (Drummond Scientific Co., Broomall, PA). Injection pipettes were beveled to minimize clogging. Tip diameter of injection pipettes was 15-35 μ m. Oocytes were microinjected with approximately 50 nL 1:10 ratio mixtures of cRNAs for rBIIa and beta 1 respectively.
- [0128] *Electrophysiology:* Membrane current responses were recorded in frog Ringer solution containing 115 mM NaCl, 2 mM KCl, 1.8 mM CaCl₂, 5 mM HEPES, pH 7.4. Electrical recordings were made using a conventional two-electrode voltage clamp (Dagan TEV-200) over periods ranging between 1-7 days following injection. The recording chamber was a simple gravity fed flow-through chamber (volume 100-500 mL depending on adjustment of aspirator). Oocytes were placed in the recording chamber, impaled with electrodes and continuously perfused (5-15 mL min⁻¹) with frog Ringer's solution. The tested compounds were applied by bath perfusion.
- [0129] *Voltage protocols for evoking sodium channel currents:* The standard holding potential for whole oocyte clamp was -120mV. Standard current-voltage relationships were elicited by 40ms depolarizing steps starting from -60mV to +50mV in 10mV increments. Peak currents were measured as the maximum negative current after depolarizing voltage steps. The voltage from maximum current response was noted and used for the next voltage protocol.
- [0130] The purpose was to find compounds that are state dependent modifiers of neuronal sodium channels. Preferably, the compounds have a low affinity for the rested/closed state of the channel, but a high affinity for the inactivated state. The following voltage protocol was used to measure a compounds affinity for the inactivated state. Oocytes were held at a holding potential of -120mV. At this membrane voltage, nearly all of the channels would be in the closed state. Then a 4 second depolarization was made to the voltage where

- 34 -

the maximum current was elicited. At the end of this depolarization, nearly all the channels would be in the inactivated state. A 10ms hyperpolarizing step was then made in order to remove some channels from the inactivated state. A final depolarizing test pulse was used to assay the sodium current after this prolonged depolarization (see analysis below). Sodium currents were measured at this test pulse before and after the application of the tested compound. Data was acquired using pClamp 8.0 software and analyzed with clampfit software (Axon instruments).

[0131] *Data analysis:* Apparent inhibition constants (K_i values) for antagonists were determined from single point inhibition data using the following equation (a generalized form of the Cheng-Prusoff equation) (Leff, P. and I. G. Dougall, *TIPS* 14:110-112 (1993)).

$$K_i = (FR/1-FR) * [drug] \quad \text{Eq.2}$$

Where FR is the fractional response and is defined as sodium current elicited from the final depolarizing test pulse prior to application of the drug divided by the sodium current measured in the presence of the drug. [drug] is the concentration of the drug used.

[0132] *Drugs:* Drugs were initially made up at concentrations of 2-10 mM in DMSO. Dilutions were then made to generate a series of DMSO stocks over the range 0.3 μ M to 10 mM - depending upon the potency of the compound. Working solutions were made by 1000-3000 fold dilution of stocks into Ringer. At these dilutions DMSO alone had little or no measurable effects on membrane current responses. DMSO stocks of drugs were stored in the dark at 4 °C. Ringer solutions of drugs were made up fresh each day of use.

In vitro Binding Assay:

[0133] The ability of compounds of the present invention to modulate either site 1 or site 2 of the Na^+ channel was determined following the procedures

- 35 -

fully described in Yasushi, *J. Biol. Chem.* 261:6149-6152 (1986) and Creveling, *Mol. Pharmacol.* 23:350-358 (1983), respectively. Rat forebrain membranes were used as sources of Na⁺ channel proteins. The binding assays were conducted in 130 μ M choline chloride at 37°C for 60-minute incubation with [³H] saxitoxin and [³H] batrachotoxin as radioligands for site 1 and site 2, respectively.

In vivo Pharmacology:

[0134] The compounds of the present invention may be tested for *in vivo* anticonvulsant activity after i.v., p.o. or i.p. injection using a number of anticonvulsant tests in mice, including the maximum electroshock seizure test (MES). Maximum electroshock seizures were induced in male NSA mice weighing between 15-20 g and male Sprague-Dawley rats weighing between 200-225 g by application of current (50 mA, 60 pulses/sec, 0.8 msec pulse width, 1 sec duration, D.C., mice; 99 mA, 125 pulses/sec, 0.8 msec pulse width, 2 sec duration, D.C., rats) using a Ugo Basile ECT device (Model 7801). Mice were restrained by gripping the loose skin on their dorsal surface and saline-coated corneal electrodes were held lightly against the two corneae. Rats were allowed free movement on the bench top and ear-clip electrodes were used. Current was applied and animals were observed for a period of up to 30 seconds for the occurrence of a tonic hindlimb extensor response. A tonic seizure was defined as a hindlimb extension in excess of 90 degrees from the plane of the body. Results were treated in a quantal manner.

[0135] The compounds may be tested for their antinociceptive activity in the formalin model as described in Hunskaar, S., O. B. Fasmer, and K. Hole, *J. Neurosci. Methods* 14: 69-76 (1985). Male Swiss Webster NIH mice (20-30 g; Harlan, San Diego, CA) were used in all experiments. Food was withdrawn on the day of experiment. Mice were placed in Plexiglass jars for at least 1 hour to accommodate to the environment. Following the accommodation period mice were weighed and given either the compound of interest

- 36 -

administered i.p. or p.o., or the appropriate volume of vehicle (10 % Tween-80). Fifteen minutes after the i.p. dosing, and 30 minutes after the p.o. dosing mice were injected with formalin (20 μ L of 5% formaldehyde solution in saline) into the dorsal surface of the right hind paw. Mice were transferred to the Plexiglass jars and monitored for the amount of time spent licking or biting the injected paw. Periods of licking and biting were recorded in 5 minute intervals for 1 hour after the formalin injection. All experiments were done in a blinded manner during the light cycle. The early phase of the formalin response was measured as licking / biting between 0-5 minutes, and the late phase was measured from 15-50 minutes. Differences between vehicle and drug treated groups were analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA). A P value ≤ 0.05 was considered significant. Having activity in blocking the acute and second phase of formalin-induced paw-licking activity, the compounds are considered to be efficacious for acute and chronic pain.

[0136] The compounds may be tested for their potential for the treatment of chronic pain (antiallodynic and antihyperalgesic activities) in the Chung model of peripheral neuropathy. Male Sprague-Dawley rats weighing between 200-225 g were anesthetized with halothane (1-3 % in a mixture of 70 % air and 30 % oxygen) and their body temperature controlled during anesthesia through use of a homeothermic blanket. A 2-cm dorsal midline incision was then made at the L5 and L6 level and the para-vertebral muscle groups retracted bilaterally. L5 and L6 spinal nerves were then be exposed, isolated, and tightly ligated with 6-0 silk suture. A sham operation was performed exposing the contralateral L5 and L6 spinal nerves as a negative control.

[0137] *Tactile Allodynia*: Rats were transferred to an elevated testing cage with a wire mesh floor and allowed to acclimate for five to ten minutes. A series of Semmes-Weinstein monofilaments were applied to the plantar surface of the hindpaw to determine the animal's withdrawal threshold. The first filament used possessed a buckling weight of 9.1 gms (.96 log value) and was applied up to five times to see if it elicited a withdrawal response. If the animal had a withdrawal response then the next lightest filament in the series

would be applied up to five times to determine if it could elicit a response. This procedure was repeated with subsequent lesser filaments until there was no response and the lightest filament that elicited a response was recorded. If the animal did not have a withdrawal response from the initial 9.1 gms filament then subsequent filaments of increased weight were applied until a filament elicited a response and this filament was then recorded. For each animal, three measurements were made at every time point to produce an average withdrawal threshold determination. Tests were performed prior to and at 1, 2, 4 and 24 hours post drug administration. Tactile allodynia and mechanical hyperalgesia tests were conducted concurrently.

[0138] *Mechanical Hyperalgesia:* Rats were transferred to an elevated testing cage with a wire mesh floor and allowed to acclimate for five to ten minutes. A slightly blunted needle was touched to the plantar surface of the hindpaw causing a dimpling of the skin without penetrating the skin. Administration of the needle to control paws typically produced a quick flinching reaction, too short to be timed with a stopwatch and arbitrarily given a withdrawal time of 0.5 second. The operated side paw of neuropathic animals exhibited an exaggerated withdrawal response to the blunted needle. A maximum withdrawal time of ten seconds was used as a cutoff time. Withdrawal times for both paws of the animals were measured three times at each time point with a five-minute recovery period between applications. The three measures were used to generate an average withdrawal time for each time point. Tactile allodynia and mechanical hyperalgesia tests were conducted concurrently.

[0139] The compounds may be tested for their neuroprotective activity after focal and global ischemia produced in rats or gerbils according to the procedures described in Buchan *et al.* (*Stroke*, Suppl. 148-152 (1993)) and Sheardown *et al.* (*Eur. J. Pharmacol.* 236:347-353 (1993)) and Graham *et al.* (*J. Pharmacol. Exp. Therap.* 276:1-4 (1996)).

[0140] The compounds may be tested for their neuroprotective activity after traumatic spinal cord injury according to the procedures described in Wrathall

- 38 -

et al. (Exp. Neurology 137:119-126 (1996)) and Iwasaki et al. (J. Neuro Sci. 134:21-25 (1995)).

- [0141] Compositions within the scope of this invention include all compositions wherein the compounds of the present invention are contained in an amount that is effective to achieve its intended purpose. While individual needs vary, determination of optimal ranges of effective amounts of each component is within the skill of the art. Typically, the compounds may be administered to mammals, e.g. humans, orally at a dose of 0.0025 to 50 mg/kg, or an equivalent amount of the pharmaceutically acceptable salt thereof, per day of the body weight of the mammal being treated for epilepsy, neurodegenerative diseases, anesthetic, arrhythmia, manic depression, and pain. For intramuscular injection, the dose is generally about one-half of the oral dose.
- [0142] In the method of treatment or prevention of neuronal loss in global and focal ischemia, brain and spinal cord trauma, hypoxia, hypoglycemia, status epilepsy and surgery, the compound can be administered by intravenous injection at a dose of about 0.025 to about 10 mg/kg.
- [0143] The unit oral dose may comprise from about 0.01 to about 50 mg, preferably about 0.1 to about 10 mg of the compound. The unit dose may be administered one or more times daily as one or more tablets each containing from about 0.1 to about 10, conveniently about 0.25 to 50 mg of the compound or its solvates.
- [0144] In addition to administering the compound as a raw chemical, the compounds of the invention may be administered as part of a pharmaceutical preparation containing suitable pharmaceutically acceptable carriers comprising excipients and auxiliaries which facilitate processing of the compounds into preparations which can be used pharmaceutically. Preferably, the preparations, particularly those preparations which can be administered orally and which can be used for the preferred type of administration, such as tablets, dragees, and capsules, and also preparations which can be administered rectally, such as suppositories, as well as suitable solutions for

- 39 -

administration by injection or orally, contain from about 0.01 to 99 percent, preferably from about 0.25 to 75 percent of active compound(s), together with the excipient.

[0145] Also included within the scope of the present invention are the non-toxic pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the present invention. Acid addition salts are formed by mixing a solution of the particular heteroaryl compound of the present invention with a solution of a pharmaceutically acceptable non-toxic acid such as hydrochloric acid, fumaric acid, maleic acid, succinic acid, acetic acid, citric acid, tartaric acid, carbonic acid, phosphoric acid, oxalic acid, dichloroacetic acid, and the like. Basic salts are formed by mixing a solution of the heteroaryl compound of the present invention with a solution of a pharmaceutically acceptable non-toxic base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, choline hydroxide, sodium carbonate and the like.

[0146] The pharmaceutical compositions of the invention may be administered to any animal that may experience the beneficial effects of the compounds of the invention. Foremost among such animals are mammals, e.g., humans, although the invention is not intended to be so limited.

[0147] The pharmaceutical compositions of the present invention may be administered by any means that achieve their intended purpose. For example, administration may be by parenteral, subcutaneous, intravenous, intramuscular, intraperitoneal, transdermal, or buccal routes. Alternatively, or concurrently, administration may be by the oral route. The dosage administered will be dependent upon the age, health, and weight of the recipient, kind of concurrent treatment, if any, frequency of treatment, and the nature of the effect desired.

[0148] The pharmaceutical preparations of the present invention are manufactured in a manner which is itself known, for example, by means of conventional mixing, granulating, dragee-making, dissolving, or lyophilizing processes. Thus, pharmaceutical preparations for oral use can be obtained by combining the active compounds with solid excipients, optionally grinding the

- 40 -

resulting mixture and processing the mixture of granules, after adding suitable auxiliaries, if desired or necessary, to obtain tablets or dragee cores.

[0149] Suitable excipients are, in particular, fillers such as saccharides, for example lactose or sucrose, mannitol or sorbitol, cellulose preparations and/or calcium phosphates, for example tricalcium phosphate or calcium hydrogen phosphate, as well as binders such as starch paste, using, for example, maize starch, wheat starch, rice starch, potato starch, gelatin, tragacanth, methyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and/or polyvinyl pyrrolidone. If desired, disintegrating agents may be added such as the above-mentioned starches and also carboxymethyl-starch, cross-linked polyvinyl pyrrolidone, agar, or alginic acid or a salt thereof, such as sodium alginate. Auxiliaries are, above all, flow-regulating agents and lubricants, for example, silica, talc, stearic acid or salts thereof, such as magnesium stearate or calcium stearate, and/or polyethylene glycol. Dragee cores are provided with suitable coatings that, if desired, are resistant to gastric juices. For this purpose, concentrated saccharide solutions may be used, which may optionally contain gum arabic, talc, polyvinyl pyrrolidone, polyethylene glycol and/or titanium dioxide, lacquer solutions and suitable organic solvents or solvent mixtures. In order to produce coatings resistant to gastric juices, solutions of suitable cellulose preparations such as acetylcellulose phthalate or hydroxypropylmethyl-cellulose phthalate, are used. Dye stuffs or pigments may be added to the tablets or dragee coatings, for example, for identification or in order to characterize combinations of active compound doses.

[0150] Other pharmaceutical preparations which can be used orally include push-fit capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer such as glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the active compounds in the form of granules which may be mixed with fillers such as lactose, binders such as starches, and/or lubricants such as talc or magnesium stearate and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the

- 41 -

active compounds are preferably dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, or liquid paraffin. In addition, stabilizers may be added.

[0151] Possible pharmaceutical preparations, which can be used rectally, include, for example, suppositories, which consist of a combination of one or more of the active compounds with a suppository base. Suitable suppository bases are, for example, natural or synthetic triglycerides, or paraffin hydrocarbons. In addition, it is also possible to use gelatin rectal capsules which consist of a combination of the active compounds with a base. Possible base materials include, for example, liquid triglycerides, polyethylene glycols, or paraffin hydrocarbons.

[0152] Suitable formulations for parenteral administration include aqueous solutions of the active compounds in water-soluble form, for example, water-soluble salts and alkaline solutions. In addition, suspensions of the active compounds as appropriate oily injection suspensions may be administered. Suitable lipophilic solvents or vehicles include fatty oils, for example, sesame oil, or synthetic fatty acid esters, for example, ethyl oleate or triglycerides or polyethylene glycol-400 (the compounds are soluble in PEG-400). Aqueous injection suspensions may contain substances which increase the viscosity of the suspension, and include, for example, sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol, and/or dextran. Optionally, the suspension may also contain stabilizers.

[0153] The following examples are illustrative, but not limiting, of the method and compositions of the present invention. Other suitable modifications and adaptations of the variety of conditions and parameters normally encountered in clinical therapy and which are obvious to those skilled in the art are within the spirit and scope of the invention.

EXAMPLE 1

4-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxamide

[0154] a) 1-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]ethanone: A mixture of 4-fluorophenol (4.45 g, 39.3 mmol), 4-fluoroacetophenone (4.4 mL, 36 mmol), and potassium carbonate (13 g, 94 mmol) in DMF (40 mL) was refluxed overnight. The mixture was allowed to cool to room temperature, then partitioned between ethyl acetate (200 mL) and water (200 mL). The separated aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined ethyl acetate layers were washed with an aqueous sodium hydroxide solution (2N, 200 mL), washed twice with water (200 mL each), dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a dark oil. The oil solidified on standing at room temperature overnight. The weight of crude 1-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]ethanone was 6.7 g (80%). ¹H NMR (CDCl₃): 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.11-7.06 (m, 4H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H).

[0155] b) 3-Dimethylamino-1-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-propenone: A mixture of crude 1-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]ethanone (17.9 mmol) and *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal (2.6 mL, 18.4 mmol) in DMF (20 mL) was refluxed for 24 hours. The solution was then partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate and the combined ethyl acetate layers were washed twice with water, dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduce pressure to give 3-dimethylamino-1-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-propenone as a yellow solid, mp 115-118°C.

[0156] c) 2-Methyl-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine: Acetamidine hydrochloride (2.00 g, 20.1 mmol) and potassium *tert*-butoxide (2.37 g, 20.1 mmol) in anhydrous THF (20 mL) were refluxed for 50 minutes. 3-Dimethylamino-1-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-propenone (3.96 g, 13.9 mmol) in anhydrous THF (20 mL) was added to the reaction and refluxed for an additional 4 hours. The reaction was allowed to cool to room temperature

and concentrated in vacuo. The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give solid. The crude product was purified by column chromatography (7:3 hexane/ethyl acetate) to give 1.7 g (44%) of the title compound as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 6H), 2.77 (s, 3H).

[0157] d) 4-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxylic acid: 4-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-2-methyl-pyrimidine (1.70 g, 6.03 mmol) and selenium dioxide (1.16 g, 10.4 mmol) in pyridine (40 mL) were refluxed overnight. The mixture was filtered to remove a solid that had formed. The filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was added to a 2N aqueous sodium hydroxide solution. The resulting solid was collected by filtration and partitioned between aqueous hydrochloric acid (2N) and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted two more times with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give 1.5 g (80%) of the acid as a solid. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.13 (d, J = 9.3 Hz, 2H).

[0158] e) 4-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxamide: A mixture of 4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxylic acid (1.00 g, 3.23 mmol) and carbonyl diimidazole (1.10 g, 6.78 mmol) in DMF (10 mL) were stirred at room temperature for 2 hours. Solid ammonium acetate (2.10 g, 27.2 mmol) was then added to the reaction. After stirring overnight at room temperature, the reaction was diluted with ethyl acetate, washed several times with water, dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (gradient from 100% ethyl acetate to 95:5 ethyl acetate/methanol) to give 669 mg (67%) of the desired product as yellow solid, mp 180-182 °C. ¹H NMR

- 44 -

(DMSO- d_6): δ 8.94 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.34 (bs, 1H), 8.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.30 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.12, (d, J = 8.7 Hz, 2H).

[0159] The following compounds were prepared similarly:

4-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxylic acid methylamide;
4-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxylic acid dimethylamide;
4-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxylic acid *tert*-butylamide;
4-[4-(4-Trifluoromethylphenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxamide;
4-[4-(2,4-Difluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxamide; and
4-[4-(4-Nitrophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxamide.

[0160] Further, the following compounds can be prepared similarly:

4-[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide;
4-[4-(3-chloro-2-cyanophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide; and
4-[4-(4-fluorophenoxy)-3-fluorophenyl]pyrimidine-2-carboxamide.

EXAMPLE 2

2-Methanesulfonyl-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine

[0161] a) 2-Thiomethyl-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine: A mixture of 3-dimethylamino-1-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-propanone (551 mg, 1.93 mmol) and thiourea (294 mg, 3.86 mmol) suspended in 5 mL of ethanol was treated with 1.6 mL (1.93 mmol) of a stock solution prepared from 382 mg of 85% KOH in 5 mL of ethanol added dropwise via syringe. The resulting solution was heated at reflux for 4 hours. Once at room temperature, the yellow precipitate (348 mg) that formed was isolated by filtration and washed with ethanol (2 mL). The solid (338 mg) was then suspended in 5 mL of water and 0.25 mL (2.6 mmol) of dimethyl sulfate was added. After 5 minutes, 1.6 mL of a 2N aqueous NaOH solution was added.

- 45 -

After stirring overnight, the mixture was extracted with ether (3 x 15 mL). The organic layers were pooled, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated. Flash chromatography (silica gel; 3:1 hexane/ethyl acetate) afforded 226 mg of the thiol as an off-white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.51 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.08 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.11-7.00 (m, 6H), 2.64 (s, 3H).

[0162] b) 2-Methanesulfonyl-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine:

A solution of 205 mg (0.656 mmol) of 2-thiomethyl-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine in 8 mL of CH₂Cl₂ was treated with a solution of 321 mg of *m*-chloroperoxybenzoic acid (57-86%) in CH₂Cl₂ (2 mL). After stirring for 2 hours at room temperature, the reaction was extracted with 20 mL each of water, a 5% aqueous sodium hydrogen sulfite solution, water and brine. After drying (Na₂SO₄), the solvent was removed in vacuo and the residue was purified by flash chromatography (silica gel; 3:1 EtOAc/hexane) affording 183 mg (81%) of the title compound as a white solid, mp 146-147 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.90 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.19 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.87 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.13-7.09 (m, 6H), 3.45 (s, 3H).

EXAMPLE 3

1-[4-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-yl]-ethanone

[0163] a) 4-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxylic acid ethyl ester: A mixture of 4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxylic acid (3.15 g, 10.2 mmol), iodoethane (2.0 mL, 25 mmol), and cesium carbonate (7.00 g, 21.5 mmol) in DMF (100 mL) was maintained at 70-80 °C for 16 hours. The mixture was then partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were washed 3 times with water, dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give an oil. Purification by column chromatography (1:1 hexane/ethyl acetate) afforded the desired product (2.14 g, 62%) as an oil which solidified upon standing at

- 46 -

room temperature overnight, mp 61-63 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.12-7.05 (m, 6H), 4.55 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0164] b) 1-[4-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-yl]-ethanone:

To a solution of 4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxylic acid ethyl ester (0.66 g, 1.95 mmol) in anhydrous THF (20 mL) at -78 °C under nitrogen was added a 1.4 M solution of methyl magnesium bromide in ether (1.4 mL, 1.96 mmol) in one portion. The reaction was stirred at -78 °C for 30 minutes, quenched with water and partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a solid. The crude product was then subjected to column chromatography (6:4 hexane/ethyl acetate) affording 0.36 g (60%) of the desired product as a solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.90 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.09-7.06 (m, 6H), 2.85 (s, 3H).

EXAMPLE 4

2-[4-(4-Chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxamide

[0165] a) 4-(4-Chloro-2-fluorophenoxy)benzonitrile: A mixture of 4-fluorobenzonitrile (5.0 g, 41.3 mmol), 4-chloro-2-fluorophenol (4.7 mL, 44 mmol), and potassium carbonate (13.8 g, 99.8 mmol) in DMF (100 mL) was refluxed overnight. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with ethyl acetate, washed twice with a 2N aqueous sodium hydroxide solution, washed with water, dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give very light yellow solid. The weight of crude product was 7.56 g (74%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 - 7.07 (m, 3H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

[0166] b) 2-[4-(4-Chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]-4-methyl-pyrimidine: Hydrogen chloride gas was bubbled through a solution of 4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)benzonitrile (1.64 g, 6.64 mmol) in ethanol (100 mL) under N₂

- 47 -

at 0 °C for 15 minutes. The solution was stoppered, and stirred at room temperature for 24 hours and concentrated to dryness. The residue was dissolved in ethanol (100 mL), ammonium carbonate (6.3 g, 65 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure to give a white solid. The crude intermediate was not purified, and was carried on to the next step. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.90 (d, J = 8.4, 2H), 7.40 – 7.25 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.4, 2H).

[0167] A mixture of the crude amidine and potassium *tert*-butoxide (0.72 g, 6.1 mmol) in methanol (100 mL) was refluxed for 30 minutes. Acetylacetaldehyde dimethyl acetal (AADDA; 0.8 mL, 5.4 mmol) was added and the reaction was heated at reflux overnight. Additional potassium *tert*-butoxide (0.72 g, 6.1 mmol) and AADDA (0.8 mL, 5.4 mmol) were added. After 6 hours at reflux, the reaction was allowed to cool to room temperature and partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted once with ethyl acetate. The combined organic layers were dried with sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a dark brown solid. Column chromatography (85/15 hexane/ethyl acetate to 8/2 hexane/ethyl acetate) afforded 0.90 g (43% yield from the benzonitrile) of the desired product as solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.60 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24-7.02 (m, 6H), 2.56 (s, 3H).

[0168] c) 2-[4-(4-Chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid: A mixture of 2-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]-4-methyl-pyrimidine (0.90 g, 2.87 mmol), and selenium dioxide (0.62 g, 5.6 mmol) in pyridine (50 mL) was refluxed overnight. The mixture was allowed to cool to room temperature, then filtered through a bed of Celite. The filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate, and washed twice with a 2N aqueous hydrochloric acid solution. The organic layer was separated, dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give 0.808 g (82%) of a light yellow

- 48 -

solid. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.11 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H)

- [0169] d) 2-[4-(4-Chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxamide: A solution of 2-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid (0.6 g, 1.74 mmol), and carbonyl diimidazole (0.54 g, 3.3 mmol) in DMF (20 mL) was stirred at room temperature under nitrogen for 30 minutes. Solid ammonium acetate (2.0 g, 26 mmol) was added and the reaction was stirred overnight. The reaction was then diluted with ethyl acetate, washed 3 times with water, dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a yellow solid. The crude product was purified by column chromatography (4:1 dichloromethane/ethyl acetate) to give 331 mg (55%) of the final product as a white solid, mp 198-200 °C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.01 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.75 (bs, 1H).

- [0170] The following compound was prepared similarly:
2-[4-(4-Chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid methylamide.

EXAMPLE 5

2-Chloropyrimidine-4-carboxamide

- [0171] a) 2-Hydroxy-4-pyrimidinecarboxaldehyde, oxime: A solution of 4-methyl-2-pyrimidinol hydrochloride (14.7 g, 0.100 mol) in 100 mL of 50% aqueous HOAc at 12 °C was treated with solid NaNO_2 (10.47 g, 0.150 mol) added in one portion. Brown gas evolved and a yellow precipitate formed as the reaction temperature rose to 42 °C. After stirring at room temperature for 3 hours, the solid precipitate was isolated by filtration and washed with cold water (2 x 50 mL). The resulting solid was recrystallized from 550 mL of boiling water, affording 11.9 g (85%) of the oxime as yellow-brown needles,

- 49 -

mp 222-226 °C (decomp.). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.4 (br s, 1H), 11.9 (br s, 1H), 7.95 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 6.6 Hz).

[0172] b) 2-Chloro-4-cyanopyrimidine: To neat POCl₃ (40 mL, 65.8 g, 0.429 mol) cooled in an ice-water bath was added powdered solid 2-hydroxy-4-pyrimidinecarboxaldehyde, oxime (10.0 g, 71.9 mmol) in portions. The cold bath was removed and the mixture was slowly heated to reflux. When the reaction began to reflux on its own, heating was stopped. Once the reflux had subsided, neat *N,N*-dimethylaniline (5 mL, 4.78 g, 39.4 mmol) was added via syringe. The resulting dark solution was heated at reflux for 30 minutes. Once at room temperature, the reaction was slowly added to 300 g of crushed ice. The resulting dark mixture was extracted with ether (4 x 100 mL). The pooled ether layers were then washed with water (2 x 50 mL), a sat. aqueous NaHCO₃ solution (2 x 50 mL) and water (2 x 50 mL). After drying (Na₂SO₄) the mixture was filtered and concentrated in vacuo. 1.5 g of the resulting red oil was dissolved in a min. of CH₂Cl₂ and added to 15 cm of flash silica in a 4 cm. diameter column. Elution with 100% gave 1.4 g of a yellow solid. The remainder of the red oil (3.6 g) was chromatographed on silica gel, afforded a total of 4.72 g (47%) of the nitrile as a yellow solid, mp 49.5-52 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.89 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 4.8 Hz).

[0173] c) 2-Chloropyrimidine-4-carboxamide: To 15 mL of concentrated H₂SO₄ at 15 °C was added finely ground 2-chloro-4-cyanopyrimidine (4.0 g, 28.7 mmol). The mixture that formed was allowed to warm to room temperature and stirred for 5 hours. The resulting light yellow solution was then slowly added to 80 g of crushed ice. The mixture was filtered, washed with cold water (2 x 25 mL) and a saturated aqueous NaHCO₃ solution (25 mL), to give 490 mg of the amide as a yellow solid, mp 151-152 °C. The mother liquor was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The pooled organic layers were washed with water (25 mL) and a saturated aqueous NaHCO₃ solution (2 x 25 mL). After drying (Na₂SO₄), the EtOAc was removed in vacuo, affording an additional 2.5 g of the amide as a yellow solid. Total yield

64

- 50 -

of the title compound was 2.99 g (66%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.88 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.65 (br s, 1H), 5.93 (br s, 1H).

EXAMPLE 6

6-[(4-Trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide

[0174] a) 6-Bromopyridine-2-carboxamide: Reaction of 6-bromopyridine-2-carboxamide (Aldrich) with carbonyl diimidazole in DMF followed by the addition of an excess of ammonium acetate was carried out as described above, affording the amide as a white solid, mp 130-135 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.17 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.73 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 5.66 (br s, 1H).

[0175] b) 6-[(4-Trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide: A mixture of 6-bromopyridine-2-carboxamide (110 mg, 0.547 mmol), 4-(trifluoromethoxy)phenylboronic acid (Aldrich; 138 mg, 0.670 mmol), sodium carbonate (185 mg) and Pd(PPh₃)₄ (32 mg, 5 mol %) in 10 mL of toluene and 2.5 mL each of water and EtOH was heated at reflux overnight. After cooling to room temperature, the mixture was partitioned between water and EtOAc. The aqueous layer was washed twice with EtOAc and the pooled organic layers were washed with water (3x), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to dryness. Flash chromatography (6:4 hexane/acetone) afforded 122 mg (79%) of the title compound as a white solid, mp 133-135 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.96 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.76 (bs, 1H).

65

- 51 -

EXAMPLE 7

3-Dimethylamino-1-{4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidin-2-yl}propenone

[0176] A solution of 1-{4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidin-2-yl}ethanone (0.36 g, 1.17 mmol) and *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (94%, 0.25 mL, 1.77 mmol) in DMF (10 mL) was refluxed for several hours. The reaction was cooled to room temperature, then partitioned between ethyl acetate (50 mL) and water (50 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water (3 x 50 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give an oil. The oil was purified by column chromatography (100% ethyl acetate to 8:2 ethyl acetate/methanol) to give 182 mg (43% yield) of the final product as a brownish yellow solid, mp 151-153 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.87 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 6H), 6.43 (bd, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.00 (s, 3H).

EXAMPLE 8

4-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid, (2-hydroxyethyl)amide

[0177] To a mixture of 4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid (1.03 g, 3.1 mmol), ethanolamine (0.31 mL, 5.08 mmol), and 1-hydroxybenzotriazol hydrate (0.53 g, 3.46 mmol) in DMF (20 mL) under nitrogen at 0 °C was added 4-methylmorpholine (0.76 mL, 6.9 mmol), and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethyl carbodiimide hydrochloride (0.68 g, 3.48 mmol). The mixture was allowed to warm to room temperature overnight. The reaction was diluted with ethyl acetate, washed 3 times with water, dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give the desired product as an oil. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.82 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H),

- 52 -

8.50 (bs, 1H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 6H), 3.88 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.70 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 3.25 (bs, 1H).

EXAMPLE 9

6-(4-Phenoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methylamide

[0178] 6-Bromopicolinic acid (Aldrich) was coupled with methyl amine using carbonyl diimidazole (CDI) as coupling reagent to afford 6-bromopyridine-2-carboxylic acid methylamide. The 6-bromopyridine-2-carboxylic acid methylamide underwent Suzuki coupling with 4-phenoxyphenylboronic acid, in the presence of tetrakis(triphenylphosphine)palladium as catalyst to give 6-(4-phenoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methylamide as a solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18-7.06 (m, 5H), 3.08 (d, J = 5.4 Hz, 3H).

EXAMPLE 10

6-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide

[0179] a) 2-Methyl-6-(4-bromophenyl)pyridine: To a mixture of 4-bromophenylboronic acid (3.14 g, 15.6 mmol), 2-bromo-6-methylpyridine (1.7 ml, 14.9 mmol), solid sodium carbonate (5.1 g, 31.9 mmol) in toluene (60 mL), water (15 mL), and ethanol (15 mL) was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (890 mg, 0.77 mmol). The mixture was refluxed (100-110 °C) overnight. The reaction was allowed to cool to room temperature, then partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was extracted one more time with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give the crude product. Purification by flash chromatography (silica gel; 4% EtOAc/hexane) afforded 2.5 g (87%) of the

- 53 -

product as a white solid. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.67-7.56 (m, 3H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H).

[0180] b) 2-Methyl-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine: A mixture of 2-methyl-6-(4-bromophenyl)pyridine (3.25 g, 13 mmol), 4-fluorophenol (2.5 g, 22 mmol), cesium carbonate (11.2 g, 34 mmol), and copper powder (4.5 g) in DMF (50 mL) was refluxed overnight. The reaction was allowed to cool to room temperature, filtered and partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was extracted two times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed three times with water, dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a solid that was subjected to flash chromatography (silica gel; 4% EtOAc/hexane) to give 1.8 g (50%) of the product as a white solid. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 7H), 2.61 (s, 3H).

[0181] c) 6-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide: A mixture of 2-methyl-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine (1.8 g, 6.45 mmol), and selenium dioxide (3.6 g, 32.4 mmol) in pyridine (30 mL) was heated at reflux overnight. Once at room temperature, the reaction was filtered through Celite. The filtrate was partitioned between ethyl acetate and an aqueous hydrochloric acid solution (2N). The aqueous layer was extracted two more times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with an aqueous hydrochloric acid solution (2N), dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give 1.8 g (90%) of the crude acid as a yellow solid. The crude acid (1.2 g, 3.88 mmol) was dissolved in DMF (50 mL) and carbonyl diimidazole (1.3 g, 8.0 mmol) was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 1 hour. Solid ammonium acetate (3.1 g, 39 mmol) was added and the mixture was stirred overnight. The reaction was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was extracted two times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed three times with water, dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give the crude product.

- 54 -

Purification by flash chromatography (silica gel column; 65/35 hexane/acetone) afforded 509 mg (42%) of the title compound, mp 150-152 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.32 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.31 (bs, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.1, 7.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (bs, 1H), 7.27 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.07 (d, J = 9.0, 2H).

[0182] The following compounds can be prepared similarly:

6-[4-(2,4-difluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide;
6-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide;
6-[4-(4-fluorophenoxy)-3-fluorophenyl]pyridine-2-carboxamide; and
6-[4-(4-trifluoromethylphenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide.

EXAMPLE 11

6-(4-Phenoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide

[0183] 6-(4-Phenoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide was prepared by the method used for its 4-fluoro analog in Example 10, except 4-phenoxyphenylboronic acid (Aldrich) was used in place of 4-bromophenylboronic acid.

[0184] a) 2-Methyl-6-(4-phenoxyphenyl)pyridine: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13-7.02 (m, 6H), 2.61 (s, 3H).

[0185] b) 6-(4-Phenoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid: ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 13.1 (bs, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 4H).

[0186] c) 6-(4-Phenoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide: ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.33 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.31 (bs, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (bs, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 4H), mp 178-180 °C, 45% yield from starting materials (3 steps).

EXAMPLE 12

2-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxamide

- [0187] a) 4-(4-Fluorophenoxy)benzonitrile: A mixture of 4-fluorophenol (5.1 g, 45.5 mmol), 4-fluorobenzonitrile (4.58 g, 37.8 mmol) and potassium carbonate (12 g, 86.8 mmol) in DMF (150 mL) was refluxed overnight. The reaction was allowed to cool to room temperature and partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were washed three times with water, dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give 7.5 g (93%) of crude 4-(4-fluorophenoxy)benzonitrile as solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.10-6.96 (m, 6H). Ref. Tanaka, A. *et al.* (*J. Med. Chem.* 41:4408-4420 (1998))
- [0188] b) 4-(4-Fluorophenoxy)benzamidine acetate: 4-(4-Fluorophenoxy)benzonitrile (4.7 g, 22.4 mmol) was dissolved in ethanol. The solution was cooled to 0°C and HCl gas was bubbled through the solution for 20 minutes. The reaction was stoppered and stirred at room temperature overnight. The solution was evaporated under reduced pressure and the solid residue that formed was dissolved in ethanol and treated with solid ammonium acetate (6.0 g, 75.5 mol). After stirring overnight, pure amidine was isolated by filtration. Additional product was isolated from the filtrate. The solid obtained after the filtrate was concentrated to dryness was triturated with hexane (4 times) and recrystallized twice from EtOH. The total weight of amidine obtained was 2.92 g (45% yield). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.77 (s, 3H).
- [0189] c) 2-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-4-methylpyrimidine: A 1M solution of potassium *tert*-butoxide in THF (11 mL, 11 mmol) was added via syringe to a solution of 4-(4-fluorophenoxy)benzamidine acetate (2.92 g, 10.2 mmol) in DMF. The resulting mixture was heated at 100 °C for 2 hours. Acetylacetaldehyde dimethyl acetal (2 mL, 13.6 mmol) was added via syringe.

- 56 -

The reaction was maintained between 100-110 °C overnight when TLC indicated complete reaction. The reaction was allowed to cool to room temperature and partitioned between water and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with water (3 times), dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure to give the desired product as a yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.60 (d, J = 5.1, 1H), 8.40 (d, J = 9.0, 2H), 7.05 – 7.00 (m, 7H), 2.57 (s, 3H). This material was carried on without further purification.

[0190] d) 2-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid:

A mixture of 2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-4-methylpyrimidine (yellow oil from previous step), selenium dioxide (3.0 g, 27 mmol) and pyridine (30 mL) was refluxed overnight. The reaction was allowed to cool to room temperature and filtered to remove selenium metal. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue was treated with an aqueous 2N HCl solution. The resulting solid was triturated with hexane (3 x) and dried in vacuo, affording 2.72 g (86%) of the acid. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 13.8 (bs, 1H), 9.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

[0191] e) 2-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxamide: To a solution of 2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid (2.00 g, 6.45 mmol) in DMF was added carbonyl diimidazole (2.00 g, 12.3 mmol). After stirring at room temperature for 1 hour, solid ammonium acetate (5.00 g, 62.9 mmol) was added. After stirring overnight at room temperature, the reaction was partitioned between water and EtOAc. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the pooled organic layers were washed with water (3 times), dried (Na₂SO₄), filtered, and evaporated under reduced pressure to give the crude product as solid. Column chromatography (silica gel) afforded 1.1 g (55%) of the desired product as a light tan solid (99.80% pure by HPLC), mp 195-197 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.01 (d, J = 4.8 Hz, 1H),

- 57 -

8.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 6H), 5.72 (bs, 1H).

- [0192] The following compound can be prepared similarly:
2-[4-(4-fluorophenoxy)-3-fluorophenyl]pyrimidine-4-carboxamide;

EXAMPLE 13

3,5-Diamino-6-(4-phenoxyphenyl)pyrazine-2-carboxamide

- [0193] To a mixture of 4-phenoxyphenylboronic acid (0.22 g, 1.02 mmol), 3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxamide (0.176 g, 0.919 mmol), sodium carbonate (0.33 g, 2.06 mmol) in toluene (14 mL), ethanol (3.5 mL), and water (3.5 mL) was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (60 mg). The mixture was refluxed overnight. The reaction was allowed to cool to room temperature, then partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted one more time with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water, dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give the crude product as a solid. Flash chromatography (Silica gel; 6:4 ethyl acetate/dichloromethane to 7:3 ethyl acetate/ dichloromethane) and subsequent recrystallization from chloroform afforded 81 mg (27%) of the desired product as white solid. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.38 (bs, 1H), 7.15 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 4H), 5.26 (bs, 1H), 4.97 (s, 4H).

EXAMPLE 14

6-(4-Phenoxyphenyl)pyrazine-2-carboxamide

- [0194] a) 2-Chloro-6-(4-phenoxyphenyl)pyrazine: A mixture of 4-phenoxyphenylboronic acid (0.54 g, 2.52 mmol), 2,6-dichloropyrazine (1.28 g, 7.73 mmol), sodium carbonate (1.15 g, 7.18 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.15 g, 0.13 mmol) in toluene (50 mL), ethanol (12 mL), and water (12 mL) was heated at reflux overnight. The

- 58 -

reaction was allowed to cool to room temperature, then partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted one more time with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water, dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give crude product as a solid. Purification by column chromatography gave 0.49 g (69 %) of 2-chloro-6-(4-phenoxyphenyl)pyrazine as a solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.87 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 4H).

[0195] b) 6-(4-Phenoxyphenyl)pyrazine-2-carboxamide: A mixture of 2-chloro-6-(4-phenoxyphenyl)pyrazine (0.49 g, 1.73 mmol), potassium cyanide (98%, 0.30 g, 4.51 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.10 g, 0.086 mmol) in DMF was refluxed overnight. Workup as described as above and column chromatography gave 35 mg (7%) of 6-(4-phenoxyphenyl)pyrazine-2-carboxamide as a solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.30 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (bs, 1H), 7.40 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21-7.08 (m, 5H), 5.84 (bs, 1H).

EXAMPLE 15

2-[4-(4-Nitrophenoxy)phenyl]-4-methyl-[1,3,5]triazine

[0196] a) N-Dimethylaminomethylene-4-(4-nitrophenoxy)benzamide: A solution of 4-(4-nitrophenoxy)benzonitrile (0.90 g, 3.75 mmol), potassium hydroxide (2.0 g, 30 mmol) in water (10 mL), a 30% aqueous hydrogen peroxide solution (4 mL, 39 mmol) and ethanol (50 mL) was refluxed for several hours. The reaction was allowed to cool to room temperature, then partitioned between water and ethyl acetate. The separated organic layer was washed several times with water, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure to give the amide intermediate as a solid. The amide and *N,N*-dimethylformide·dimethyl acetal in DMF (20 mL) were heated to 100-120 °C for 2 hours. Once at room temperature, water was added and 0.93 g (79%) of the amide was isolated by filtration as a yellow solid. ¹H

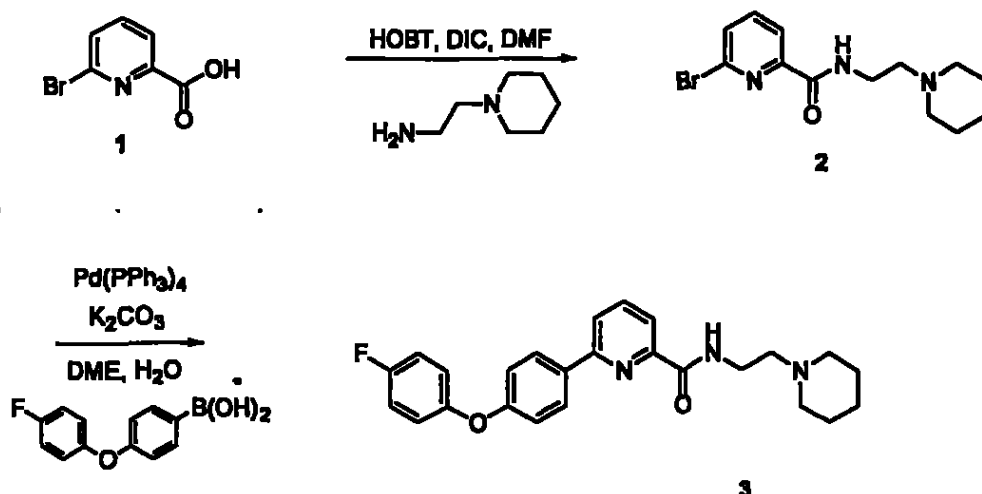
- 59 -

NMR (CDCl₃): δ 8.66 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.22 (s, 3H).

[0197] b) 2-[4-(4-Nitrophenoxy)phenyl]-4-methyl-[1,3,5]triazine: A mixture of *N*-dimethylaminomethylene-4-(4-nitrophenoxy)benzamide (0.93 g, 2.97 mmol), acetamidine hydrochloride (0.32 g, 3.2 mmol) and potassium *tert*-butoxide (95%, 0.33 g, 2.79 mmol) in dioxane was refluxed overnight. The reaction was allowed to cool to room temperature, then partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted one more time with ethyl acetate. The combined organic layers were washed twice with water, dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure to give the crude product. Purification by column chromatography gave 24 mg (3%) of the title compound as a light yellow solid, mp 148-149 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.08 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H).

EXAMPLE 16

6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine carboxylic acid
N-piperidinylolethylamide (3)



[0198] a) 6-Bromopyridine-2-carboxylic acid N-piperidinylolethylamide (2): To a solution of 6-bromopyridine-2-carboxylic acid (5.0 g, 24.8 mmol) (1) and 1-(2-

- 60 -

aminoethyl)-piperidine (3.3 g, 26.0 mmol) in DMF was added N-hydroxybenzotriazole (HOBt) (3.4 g, 24.8 mmol) and 5-(3,4-dimethyl-1-triazenyl)-1*H*-imidazole-4-carboxamide (DIC) (3.1 g, 24.8 mmol). The reaction was allowed to stir 24 hours at ambient temperature. The reaction was diluted with dichloromethane, and water was then added. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The combined organic phases were dried over sodium sulfate. The solution was filtered and then concentrated to give the product as a pale-yellow solid. Purification of compound 2 was then carried out by silica gel chromatography.

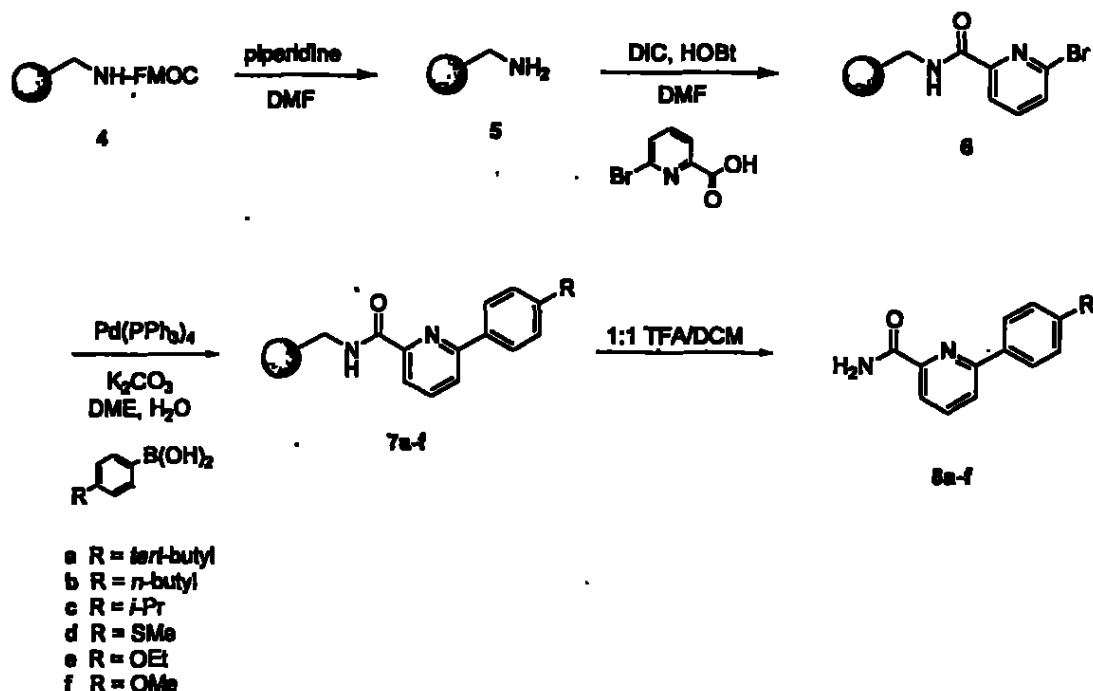
[0199] b) 6-[4-(fluorophenoxy)phenyl]pyridine carboxylic acid, N-piperidinylethylamide (3): 4-(4-fluorophenoxy)phenyl boronic acid (557 mg, 2.4 mmol) was added to a solution of compound 2 (624 mg, 2.0 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (DME) (6 mL), followed by water (2 mL) and potassium carbonate (746 mg, 5.4 mmol). Pd(PPh₃)₄ (92 mg, 0.08 mmol) was added to this mixture, and the reaction was heated at 85 °C for 16 hours under an argon atmosphere. The reaction was allowed to cool to ambient temperature, and the phases were separated. The aqueous phase was extracted three times with ethyl acetate, and the combined organic phases were dried over sodium sulfate. The solution was filtered, concentrated, and then filtered over a bed of florisil to give crude compound 3. Purification of compound 3 was then carried out by silica gel chromatography. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (bs, 2H), 1.61-1.67 (m, 4H), 2.48 (bs, 2H), 2.59 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 7.05-7.07 (m, 5H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.81-7.91 (m, 5H), 8.80 (bs, 1H).

25

- 61 -

EXAMPLE 17

6-(4-*tert*-butylphenyl)pyridine-2-carboxamide (8a)
 6-(4-*n*-butylphenyl)pyridine-2-carboxamide (8b)
 6-(4-*i*-propylphenyl)pyridine-2-carboxamide (8c)
 6-(4-thiomethylphenyl)pyridine-2-carboxamide (8d)
 6-(4-ethoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide (8e)
 6-(4-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide (8f)



a) Compound 6: 20% piperidine in DMF was added to polystyrene-Rink-amide resin having 9-fluorenylmethoxycarbonyl (FMOC) protective group (PS-rink-NH-FMOC resin) (4) (4.45 g, 4.14 mmol) in a solid-phase reaction vessel, and the reaction was shaken for 1.5 hours at ambient temperature. The resin was washed (DMF twice, dichloromethane twice, DMF) and then treated again with 20% piperidine in DMF. It was shaken for an additional 1 hour, and the washing sequence was repeated. DMF was added to the resin, followed by N-hydroxybenzotriazole (HOBt) (3.4 g, 24.8 mmol), 6-bromopicolinic acid (1, 5.0 g, 24.8 mmol), and a solution of 5-(3,4-dimethyl-1-triazenyl)-1*H*-imidazole-4-carboxamide (DIC) (3.1 g, 24.8 mmol) in DMF. The mixture was shaken for 24 hours at ambient temperature and then drained.

26

- 62 -

The resin was washed (DMF twice, dichloromethane twice, DMF) and dried. Compound 6 was split into individual reaction vessels.

[0200] b) Compounds 7a-7f: 1,2-Dimethoxyethane (DME) (2.5 mL) was added to the individual reaction vessels containing compound 6 (0.25 mmol), followed by the addition of the phenyl boronic acid (1.5 mmol). To this mixture was added water (1.0 mL), potassium carbonate (3.8 mmol), and Pd(PPh₃)₄ (0.043 mmol). The reactions were heated at 85 °C for 16 hours. After returning to ambient temperature, the reactions were drained, and the resin was washed (1:1 DME-water twice, water, 1:1 DME-water twice, DME twice, water twice, THF twice, dichloromethane twice) to yield 7a-7f.

[0201] c) Compounds 8a-8f: Compounds 7a-7f were shaken in the presence of 1:1 trifluoroacetic acid (TFA)-dichloromethane for 1.5 hours. The reactions were filtered, the resins were washed with dichloromethane, and the solvent was then evaporated. Purification of compounds 8a-8f was carried out by first filtering over a bed of florisil followed by subjection to silica gel chromatography.

[0202] 6-(4-*tert*-butylphenyl)pyridine-2-carboxamide (8a): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (s, 9H), 5.65 (bs, 1H), 7.55 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.85-7.99 (m, 4H), 8.05 (bs, 1H), 8.15 (d, 1H, J = 8.6 Hz).

[0203] 6-(4-*n*-butylphenyl)pyridine-2-carboxamide (8b): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.36-1.42 (m, 2H), 1.61-1.69 (m, 2H), 2.69 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 5.68 (bs, 1H), 7.32 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.86-7.94 (m, 4H), 8.03 (bs, 1H), 8.13 (d, 1H, J = 7.3 Hz).

[0204] 6-(4-*i*-propylphenyl)pyridine-2-carboxamide (8c): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (d, 6H, J = 6.9 Hz), 2.95-3.02 (m, 1H), 5.65 (bs, 1H), 7.37 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.86-7.95 (m, 4H), 8.05 (bs, 1H), 8.14 (d, 1H, J = 7.3 Hz).

[0205] 6-(4-thiomethylphenyl)pyridine-2-carboxamide (8d): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.56 (s, 3H), 7.38 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.93-8.09 (m, 5H).

[0206] 6-(4-ethoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide (8e): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.46 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 4.11 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 7.01 (d, 2H, J =

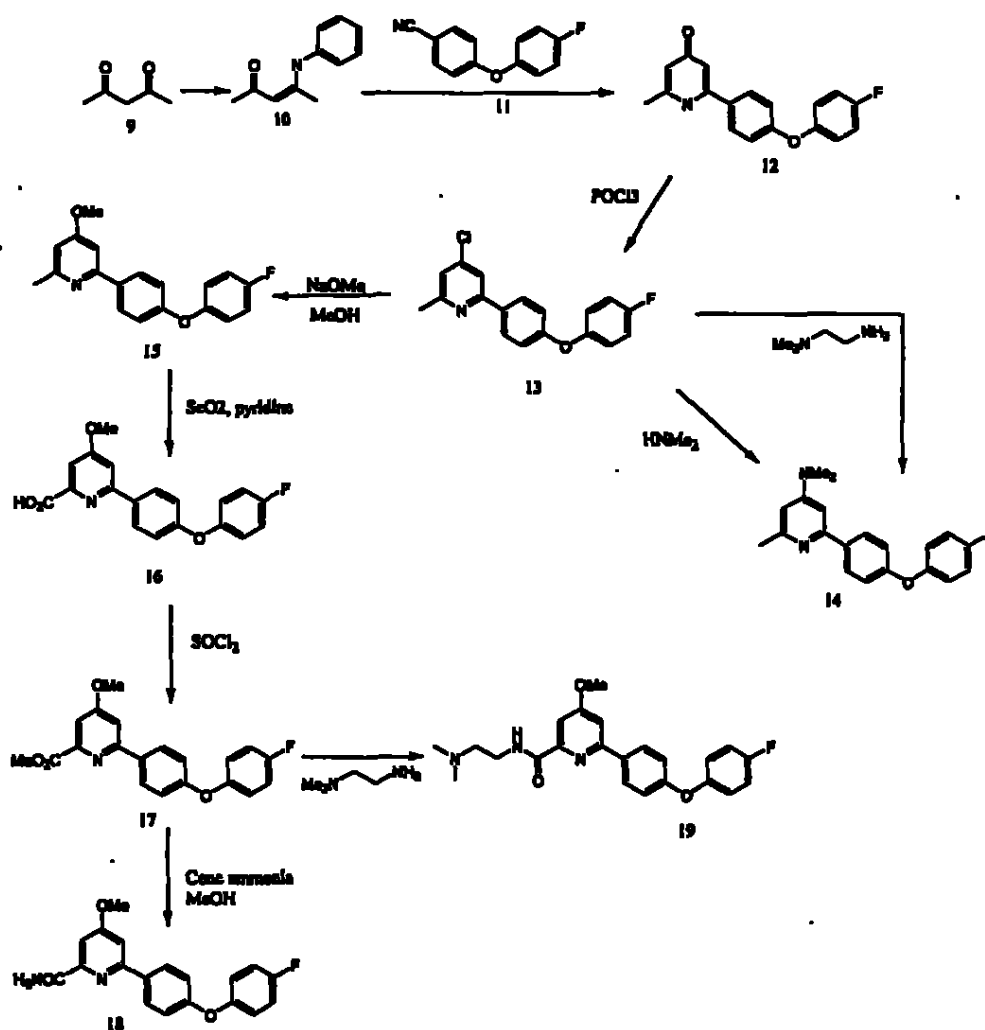
- 63 -

8.9 Hz), 7.82-7.91 (m, 2H), 7.97 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.01 (bs, 1H), 8.10 (d, 1, $J = 8.6$ Hz H).

[0207] 6-(4-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide (8f): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.90 (s, 3H), 7.05 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.90-8.05 (m, 5H).

EXAMPLE 18

2-Methyl-4-dimethylamino-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine (14)
 4-Methoxy-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide (18)
 4-Methoxy-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid
 dimethylaminoethylamide (19)



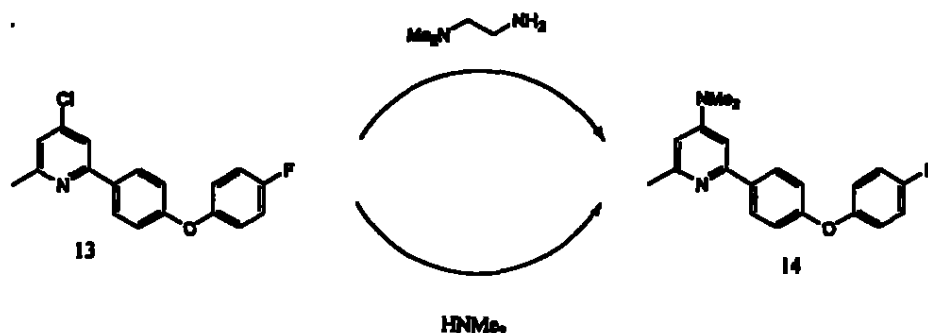
- 64 -

- [0208] Yields of the above reactions were not optimized. MS spectra for all compounds were obtained with LCMS. The reactions were followed by either TLC or/and LCMS or/and ^1H NMR.
- [0209] a) Compound 10: A solution of 10 g (100 mmol) of 2,4-pentadione (9) and 11.2 g (120 mmol) of aniline in 100 mL toluene and catalytical amount of *p*-toluenesulfonic acid monohydrate was refluxed in a round bottom flask equipped with azotropic apparatus and condenser for 12 hours. The solution was concentrated to dryness and the product was used without purification. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.35 (t, 2H, $J=5.69$ Hz), 7.19 (t, 1H, $J=6.4$ Hz), 7.10 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 5.19 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).
- [0210] b) 2-Methyl-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-4-pyridinone (12): 31 mL of 1.6 M *n*-BuLi (50 mmol) was added dropwise to a solution of 7.21 g (51 mmol) of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine in 80 mL THF at -78°C under inert atmosphere. After the addition, the reaction mixture was stirred for 30 minutes at the same temperature. A solution of 3 g (17 mmol) of compound 10 in 10 mL of THF at -78°C was added to this solution dropwise. After the addition, the reaction mixture was stirred for 30 minutes. To the resulting dark red solution was added dropwise a solution of 2.7 g (17 mmol) of compound 11 in 13 mL of THF at -78°C . After the addition, the mixture was slowly warmed to -50°C and stirred at that temperature for one hour. The reaction mixture was poured into cold, saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted twice with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated brine, dried with magnesium sulfate, and filtrated. The filtrate was concentrated to dryness. 2-Methyl-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-4-pyridinone was used without purification. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.54 (d, 2H, $J=3.8$ Hz), 7.31 (m, 2H), 6.90-7.10 (m, 4H), 5.23 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 2.03 (s, 3H).
- [0211] c) 4-Chloro-2-methyl-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine (13): To a flask containing 20 mL of POCl_3 at 120°C oil bath was carefully added a solution of 5 g (17 mmol) of crude compound 12 and 2.6 mL of 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (DBU) (17 mmol) in 20 mL of methylene

- 65 -

chloride. After the addition, the reaction mixture was refluxed for one hour. The resulting mixture was concentrated to dryness and diluted with ethyl acetate (EtOAc). Saturated aqueous NaHCO_3 was carefully added to the solution to adjust pH to 5-6. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with the same volume of EtOAc. The combined organic phases were then washed with brine and dried with magnesium sulfate, filtered and concentrated to dryness. The residue was purified with flash chromatography (silica gel, 5% EtOAc/hexane) to get 1.8 g of compound 13 and 850 mg of a mixture of compound 13 and unreacted compound 11. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.93 (d, 2H, $J=6.7$ Hz), 7.48 (d, 1H, $J=1.36$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 7.00 (m, 6H), 2.59 (s, 3H). MS: 314.1.

[0212] d) 2-Methyl-4-dimethylamino-6-[4-(4-fluorophenoxy)-phenyl]pyridine (14):



[0213] *Method 1:* A mixture of 800 mg (2.5 mmol) of compound 13 and 101 mg of 60% NaH (2.5 mmol) in 5 ml N,N-dimethyl ethylenediamine was heated in a sealed tube at 120 °C for six hours. To the cooled reaction mixture was carefully added methanol to quench NaH. The resulting mixture was concentrated to dryness, and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, 10% MeOH/ CH_2Cl_2 with 1% NH_4OH) to get 100 mg of compound 14.

[0214] *Method 2:* To a 3-neck round bottom flask at -78 °C, dimethylamine was condensed and then transferred to a sealed vessel containing compound 13 at -78 °C. The sealed vessel was slowly warmed to room temperature and stirred for 48 hours to give a 10% clean conversion. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.89

- 66 -

(d, 2H, J=6.7 Hz), 7.00 (m, 6H), 6.69 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.35 (d, 1H, J=2.3 Hz), 3.03 (s, 6H), 2.51 (s, 3H). MS: 323.2.

[0215] e) 2-Methyl-4-methoxy-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine (15): A sealed tube containing 1.8 g (4.8 mmol) of compound 13 in 10 ml of 25 wt-% NaOMe in methanol was heated in 85 °C for four hours. The cooled reaction mixture was concentrated to dryness and diluted with ethyl acetate. The mixture was washed with saturated aqueous NH₄Cl and then brine. The organic phase was dried with magnesium sulfate, filtered, and concentrated to dryness to give 1.5 g of clean compound 15. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.92 (d, 2H, J=6.8 Hz), 7.00 (m, 7H), 6.62 (d, 1H, J=2.1 Hz), 3.88 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). MS: 310.2.

[0216] f) 4-Methoxy-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid (16): To a solution of 1.5 g (4.8 mmol) of compound 15 in 36 ml of pyridine was added 2.1 g of SeO₂ (19 mmol) and the resulting solution was refluxed for 3 days. The cooled reaction mixture was concentrated to dryness and diluted with methanol, filtered, and concentrated to give 100 % conversion. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.92 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.07 (m, 4H), 3.97 (s, 3H). MS: 320.9.

[0217] g) 4-Methoxy-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (17): To the methanol solution of the crude compound 16 was slowly added 0.701 ml (9.6 mmol) of thionyl chloride carefully. After the addition, the resulting solution was refluxed for 12 hours. The cooled reaction mixture was filtered, and concentrated to dryness. The residue was then filtered through a plug of silica gel with 10 % Et₃N in EtOAc. The filtrate was concentrated to dryness to yield 1.6 g of clean compound 17. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.98 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.61 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.33 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.00 (m, 6H), 4.05 (s, 3H), 4.00 (s, 3H). MS: 354.1.

[0218] h) 4-Methoxy-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide (18): 140 mg (0.39 mmol) of compound 17 was added to a solution of 10 ml of 2M NH₃ in methanol and the resulting solution was stirred

- 67 -

for 12 hours. The mixture was then concentrated to dryness and the resulting solid was recrystallized in methanol to give 67 mg clean 4-methoxy-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide (18). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.31 (d, 2H, J=8.9 Hz), 8.27 (bs, 1H, N-H), 7.70 (bs, 1H, N-H), 7.61 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.47 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.26 (t, 2H, 8.7 Hz), 7.13 (m, 2H), 7.03 (d, 2H, J=9.0 Hz), 3.94 (s, 3H). MS: 339.2.

- [0219] i) 4-Methoxy-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid dimethylaminoethylamide (19): Excess of N,N-dimethyl ethylene diamine was added to the solution of 200 mg (0.56 mmol) of compound 17 in 10 ml methanol, and the resulting solution was stirred at room temperature for 4 days at which time the conversion was complete. The reaction mixture was concentrated to dryness. HCl in Et₂O was added to the residue and the solid was recrystallized to yield clean compound 19. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.97 (bs, 1H, N-H), 8.10 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.61 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.32 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.05 (m, 6H), 4.00 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.27 (bs, 1H), 2.85 (s, 3H). MS: 410.2.

EXAMPLE 19

4-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxamide as Anticonvulsant

- [0220] The ability of 4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxamide to block maximal electroshock-induced seizures (MES) was determined according to the method above.
- [0221] 4-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxamide was administered p.o. to mice 30 minutes before the test procedure. The compound exhibited protection against MES with an ED₅₀ (the dose protecting 50% of animals) of 1.6 mg/kg.
- [0222] The following compounds on Table 1 were tested accordingly after a p.o. administration and also after an i.v. injection. The compounds were injected i.v. 15 minutes before the test procedure.

- 68 -

Table 1

**Anticonvulsant Evaluation after Oral Administration to Mice and
Intravenous Injection into Mice**

Compound name	MES	MES
	p.o. ED ₅₀ / mg/kg	i.v. ED ₅₀ / mg/kg
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide	1.6	0.7
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid methylamide	6.1	2.8
4-[4-(4-trifluoromethylphenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxamide	2.5	0.5
2-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-4-carboxamide	5.7	2.3
4-[4-(2,4-difluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxamide	1.4	0.9
4-[4-(nitrophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide	10.0	3.1
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid hydroxymethyleneamide	5.0	1.5
2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxamide	7.5	2.5
6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide	3.3	1.2
6-(4-phenoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide	10.5	3.2
2-(4-phenoxyphenyl)-6-(dimethylamino)-pyrimidine-4-carboxylic acid dimethylamide		2.10
2-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-4-carboxylic acid dimethylamino-methyleneamide	4.10	1.50

EXAMPLE 20

**Activity of 4-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxamide as
Sodium Channel Blocker**

[0223] 4-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxamide was tested in the electrophysiological assay 1 and binding assay as described above and produced dose-dependent inhibition of voltage-gated sodium currents recorded in HEK-293 cells stably expressing the rBIIA isoform of Na⁺ channels. The

- 69 -

blocking effect of this compound on Na⁺ currents was highly sensitive to the holding voltage, indicating that 4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxamide binds to voltage-sensitive Na⁺ channels in their inactivated states and has weak potency towards Na⁺ channels in their resting states (Ragsdale *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 40:756-765 (1991); Kuo and Bean, *Mol. Pharmacol.* 46:716-725 (1994)). The apparent antagonist dissociation constant (K_i) of this compound for inactivated sodium channels is 0.49 μM.

[0224] The K_i (the concentration of a compound that produces half maximal inhibition) value for 4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxamide and other tested compounds are presented in Table 2.

Table 2
Evaluation of the Tested Compounds as Sodium Channel Blockers after an Electrophysiological in vitro Assay 1

Compound name	RBILA K _i / μM
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide	0.49
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid dimethylamide	13.50
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid <i>tert</i> -butylamide	0.18
4-[4-(4-trifluoromethylphenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxamide	0.21
2-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-4-carboxamide	0.22
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid	51
4-[4-(2,4-difluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-2-carboxamide	0.36
2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxamide	0.10
6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide	0.07
2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-4-[3-(1,2,4-triazolyl)]pyrimidine	20.00
3,5-diamino-6-(4-phenoxyphenyl)pyrazine-2-carboxamide	2.20

EXAMPLE 21

Activity of 6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine carboxylic acid N-piperidinylethylamide as Sodium Channel Blocker

[0225] 6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine carboxylic acid N-piperidinylethylamide was tested in the electrophysiological assay 2 as

described above. The result of 6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine carboxylic acid N-piperidinylethylamide and other compounds are represented in Table 3.

Table 3
Evaluation of the Tested Compounds as Sodium Channel Blockers after an Electrophysiological in vitro Assay 2

Compound name	RBIIA/ β 1 K _i / μ M
6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine carboxylic acid N-piperidinylethylamide (3)	0.06
6-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)pyridine-2-carboxamide (8a)	6.13
6-(4- <i>n</i> -butylphenyl)pyridine-2-carboxamide (8b)	10.53
6-(4- <i>i</i> -propylphenyl)pyridine-2-carboxamide (8c)	41.61
6-(4-thiomethylphenyl)pyridine-2-carboxamide (8d)	52.73
6-(4-ethoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide (8e)	58.72
6-(4-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide (8f)	23.87
2-methyl-4-dimethylamino-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine (14)	0.33
4-methoxy-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide (18)	3.43
4-methoxy-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxylic acid dimethylaminoethylamide (19)	0.32
2-dimethylamino-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine	27.57
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid ethyl ester	9.86
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carbamate	8.70
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid 2-chloroethylamide	2.62
1-[4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-yl]-2,2-dibromoethanone	10.63
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid methylaminomethyleneamide hydrochloride	11.36
2-[3-(1,2,4-triazolyl)]-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine	5.91
4-[4-(2,4-difluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid methyl ester	139
2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester	71.53
6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2,3-dicarboxamide	4.54
2-methyl-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-3-carboxamide	8.45
5-cyano-6-(4-phenoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide	11.9
5-hydroxy-6-(4-phenoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide	99.3
2-(5-isoxazolyl)-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine	2.63
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid hydroxymethyleneamide	3.53
4-[4-(4-nitrophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide	1.13

EXAMPLE 22

Activity of 6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine carboxylic acid N-piperidinylethylamide as Sodium Channel Blocker

[0226] The tactile antiallodynia effect of the compounds listed in Table 4 was tested in the Chung model of neuropathic pain in rats as described above and described by Kim and Chung (*Pain* 50:355-363 (1992)). The tested compounds showed activity in the Chung model. The results for each tested compound are shown as minimal effective dose (MED) in Table 4.

Table 4
Evaluation of the Tested Compounds in Chung Model of Neuropathic Pain in Rats

Compound name	MED Mg/kg p.o.
2-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-4-carboxamide	1.25
2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxamide	2.50
6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide	2.50

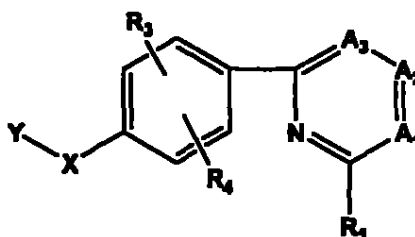
[0227] Having now fully described this invention, it will be understood by those of ordinary skill in the art that the same can be performed within a wide and equivalent range of conditions, formulations and other parameters without affecting the scope of the invention or any embodiment thereof.

[0228] Other embodiments of the invention will be apparent to those skilled in the art from consideration of the specification and practice of the invention disclosed herein. It is intended that the specification and examples be considered as exemplary only, with a true scope and spirit of the invention being indicated by the following claims.

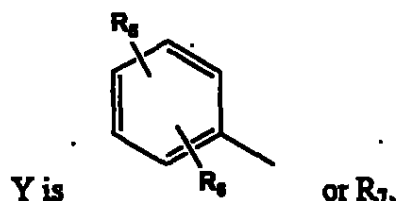
[0229] All patents and publications cited herein are fully incorporated by reference herein in their entirety.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having the Formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof,
wherein:



provided that when Y is R₇, R₁ is aminocarbonyl;

A₁, A₂ and A₃ are independently CR₂ or N, provided that A₁, A₂ and A₃ are not all N at the same time;

R₁ is selected from the group consisting an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R₈, SO₂R₈, OC(O)NH₂, 2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, 5-isoxazolyl, and 3-(1,2,4)-triazolyl;

each R₂ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino; or R₁ and R₂ are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a heterocyclic ring;

R₃, R₄, R₅, and R₆ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido,

- 73 -

acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol;

R_7 is an optionally substituted alkyl;

R_8 is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR_9 , amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R_8 is not OR_9 when R_1 is SO_2R_8 ; wherein

R_9 is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and

X is one of O, S, NH, or CH_2 when Y is other than R_7 ; or

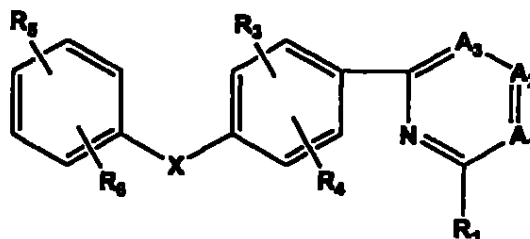
X is one of O, S, NH, CH_2 or absent when Y is R_7 ;

with the provisos that:

- 1) R_2 is not methoxy if R_5 is trifluoromethyl, R_6 is H, X is O and R_1 is SO_2CH_2Ph ;
- 2) R_2 is not NH_2 if R_1 is methylthio, X is O and two of A_1 , A_2 and A_3 are N;
- 3) R_2 is not methyl if R_1 is SO_2R_8 , wherein R_8 is methylphenyl, R_3 and R_4 are methoxy, X is S and two of A_1 , A_2 and A_3 are N;
- 4) R_2 is not CCl_3 if R_1 is CCl_3 , X is S and two of A_1 , A_2 and A_3 are N;
or
- 5) R_1 and R_2 are not both NH_2 if X is O or S and two of A_1 , A_2 and A_3 are N.

- 74 -

2. A compound having the Formula II:



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof,

wherein:

A_1 , A_2 and A_3 are independently CR_2 or N, provided that A_1 , A_2 and A_3 are not all N at the same time;

R_1 is selected from the group consisting of an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, $C(O)R_8$, SO_2R_8 , $OC(O)NH_2$, 2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, 5-isoxazolyl, and 3-(1,2,4)-triazolyl;

each R_2 is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino; or R_1 and R_2 are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a heterocyclic ring;

R_3 , R_4 , R_5 , and R_6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol; and

R_8 is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR_9 , amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl,

- 75 -

arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R_8 is not OR_9 when R_1 is SO_2R_8 ; wherein

R_9 is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and

X is one of O, S, NH, or CH_2 ;

with the provisos that:

- 1) R_2 is not methoxy if R_5 is trifluoromethyl, R_6 is H, X is O and R_1 is SO_2CH_2Ph ;
- 2) R_2 is not NH_2 if R_1 is methylthio, X is O and two of A_1 , A_2 and A_3 are N;
- 3) R_2 is not methyl if R_1 is SO_2R_8 , wherein R_8 is methylphenyl, R_3 and R_4 are methoxy, X is S and two of A_1 , A_2 and A_3 are N;
- 4) R_2 is not CCl_3 if R_1 is CCl_3 , X is S and two of A_1 , A_2 and A_3 are N; or
- 5) R_1 and R_2 are not both NH_2 if X is O or S and two of A_1 , A_2 and A_3 are N.

3. The compound of claim 2, wherein A_1 , A_2 and A_3 are each CR_2 ; or A_1 is N and A_2 and A_3 are CR_2 ; or A_3 is N and A_1 and A_2 are CR_2 ; or A_2 is N and A_1 and A_3 are CR_2 ; or A_1 and A_3 are N and A_2 is CR_2 .

4. The compound of claim 2, wherein R_1 is selected from the group consisting of an alkyl optionally substituted by halogen or hydroxy, $C(O)R_8$, SO_2R_8 , 2-imidazolynyl, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, and 5-isoxazolyl, wherein R_8 is as defined in claim 2, provided that R_8 is not OR_9 when R_1 is SO_2R_8 .

5. The compound of claim 4, wherein R_8 is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, OR_9 , amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, and

- 76 -

heterocycloalkylamino, all of which can be optionally substituted, and wherein R_9 is as defined in claim 2.

6. The compound of claim 2, wherein R_2 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aminoalkyl, amino, hydroxyalkyl, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino.

7. The compound of claim 6, wherein R_2 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aminoalkyl and aminocarbonyl.

8. The compound of claim 2, wherein R_3 , R_4 , R_5 , and R_6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, and cyano.

9. The compound of claim 8, wherein R_3 and R_4 are both hydrogen and R_5 and R_6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halogen, haloalkyl, and nitro.

10. The compound of claim 2, wherein X is O or S.

11. The compound of claim 10, wherein X is O.

12. The compound of claim 2, wherein R_2 is hydrogen, X is O or S and R_1 is aminocarbonyl.

13. The compound of claim 2, wherein A_2 is CR_2 , wherein R_2 is other than H and A_1 and A_3 are each CH.

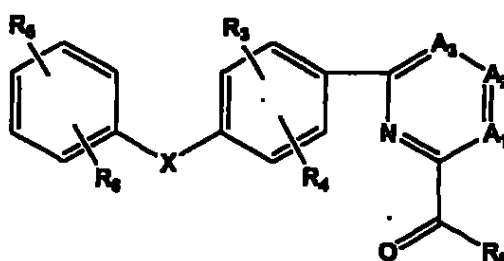
- 77 -

14. The compound of claim 2, wherein A_1 is N, A_2 is CR_2 , wherein R_2 is other than H and A_3 is CH.

15. The compound of claim 2, wherein A_3 is N, A_2 is CR_2 , wherein R_2 is other than H and A_1 is CH.

16. The compound of claim 2, wherein A_2 is N, A_1 is CR_2 , wherein R_2 is other than H, and A_3 is CH.

17. The compound of claim 2, having the Formula III:



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein;

A_1 - A_3 , R_2 - R_6 , R_8 and X are as defined in claim 2.

18. The compound of claim 17, wherein A_1 , A_2 and A_3 are each CR_2 ; or A_1 is N and A_2 and A_3 are CR_2 ; or A_3 is N and A_1 and A_2 are CR_2 ; or A_2 is N and A_1 and A_3 are CR_2 ; or A_1 and A_3 are N and A_2 is CR_2 .

19. The compound of claim 17, wherein R_2 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aminoalkyl, amino, hydroxyalkyl, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino.

- 78 -

20. The compound of claim 19, wherein R_2 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aminoalkyl and aminocarbonyl.

21. The compound of claim 17, wherein R_3 , R_4 , R_5 , and R_6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, and cyano.

22. The compound of claim 21, wherein R_3 and R_4 are both hydrogen and R_5 and R_6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halogen, haloalkyl, and nitro.

23. The compound of claim 17, wherein R_8 is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, OR_9 , amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, and heterocycloalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R_8 is not OR_9 when R_1 is SO_2R_4 , and wherein R_9 is as defined in claim 2.

24. The compound of claim 17, wherein X is O or S.

25. The compound of claim 24, wherein X is O.

26. The compound of claim 17, wherein

X is O;

A_1 , A_2 and A_3 are each CR_2 ; or A_1 is N and A_2 and A_3 are CR_2 ; or A_3 is N and A_1 and A_2 are CR_2 ; or A_2 is N and A_1 and A_3 are CR_2 ; or A_1 and A_3 are N and A_2 is CR_2 ; wherein

R_2 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aminoalkyl, and aminocarbonyl;

R_3 and R_4 are both hydrogen;

R_5 and R_6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halogen, haloalkyl, and nitro; and

- 79 -

R_3 is amino.

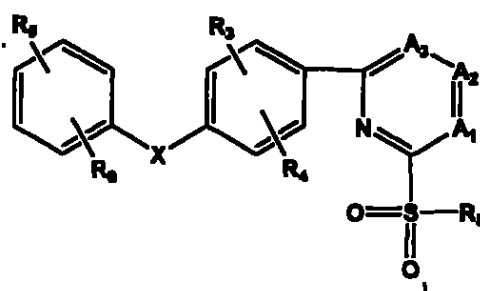
27. The compound of claim 17, wherein A_2 is CR_2 , wherein R_2 is other than H and A_1 and A_3 are each CH.

28. The compound of claim 17, wherein A_1 is N, A_2 is CR_2 , wherein R_2 is other than H and A_3 is CH.

29. The compound of claim 17, wherein A_3 is N, A_2 is CR_2 , wherein R_2 is other than H and A_1 is CH.

30. The compound of claim 17, wherein A_2 is N, A_1 is CR_2 , wherein R_2 is other than H, and A_3 is CH.

31. The compound of claim 2, having Formula IV:



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof;
wherein:

A_1 - A_3 , R_2 - R_6 , and X are as defined in claim 2 and

R_8 is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted.

32. The compound of claim 31, wherein A_1 , A_2 and A_3 are each CR_2 ; or A_1 is N and A_2 and A_3 are CR_2 ; or A_3 is N and A_1 and A_2 are CR_2 ; or

84

- 80 -

A₂ is N and A₁ and A₃ are CR₂; or A₁ and A₃ are N and A₂ is CR₂, and R₂ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aminoalkyl, amino, hydroxyalkyl, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino.

33. The compound of claim 32, wherein R₂ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aminoalkyl and aminocarbonyl.

34. The compound of claim 31, wherein R₃, R₄, R₅, and R₆ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, and cyano.

35. The compound of claim 34, wherein R₃ and R₄ are both hydrogen and R₅ and R₆ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halogen, haloalkyl, and nitro.

36. The compound of claim 31, wherein R₈ is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, and heterocycloalkylamino, all of which can be optionally substituted.

37. The compound of claim 31, wherein X is O or S.

38. The compound of claim 37, wherein X is O.

39. A compound of claim 2, wherein said compound is:

4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide;

4-[4-(4-nitrophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide;

4-[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide;

4-[4-(4-trifluoromethylphenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide;

4-[4-(3-chloro-2-cyanophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide;
4-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide;
4-[4-(2,4-difluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide;
4-[4-(2-chloro-4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxamide;
1-[4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-yl]-ethanone;
2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxamide;
2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-4-methylpyrimidine;
2-methyl-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine;
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid;
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid sodium
salt;
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid
methylamide;
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid
dimethylamide;
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid *tert*-
butylamide;
2-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxamide;
2-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid;
2-(4-phenoxyphenyl)-6-(dimethylamino)pyrimidine-4-carboxylic acid
dimethylamide;
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid 2-
hydroxyethylamide;
4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid
hydroxymethyleneamide;
2-(2-hydroxyprop-2-yl)-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine;
4-[4-(2,4-difluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-2-carboxylic acid 2-
morpholin-4-yl-ethyl amide;
2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-
pyrimidine;
2-(3-pyrazolyl)-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine;

- 82 -

2-(5-isoxazolyl)-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine;
 2-(1-methyl-3-pyrazolyl)-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine;
 2-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid
 methylamide;
 3-dimethylamino-1-{4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidin-2-
 yl}propenone;
 2-thiomethyl-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine;
 2-methanesulfonyl-4-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyrimidine;
 2-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]-4-methyl-pyrimidine;
 4-[4-(4-fluorophenoxy)-3-fluorophenyl]pyrimidine-2-carboxamide;
 2-[4-(4-fluorophenoxy)-3-fluorophenyl]pyrimidine-4-carboxamide;
 2-methyl-6-(4-phenoxyphenyl)pyridine;
 6-(4-phenoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide;
 2-methyl-6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine;
 6-(4-phenoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid;
 6-(4-phenoxyphenyl)pyridine-2-carboxylic acid methylamide;
 6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide;
 6-[4-(2,4-difluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide;
 6-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide;
 6-[4-(4-fluorophenoxy)-3-fluorophenyl]pyridine-2-carboxamide;
 6-[4-(4-trifluoromethylphenoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide;
 6-(4-phenoxyphenyl)pyrazine-2-carboxamide;
 3,5-diamino-6-(4-phenoxyphenyl)pyrazine-2-carboxamide; or
 2-[4-(4-nitrophenoxy)phenyl]-4-methyl-[1,3,5]-triazine,
 or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof.

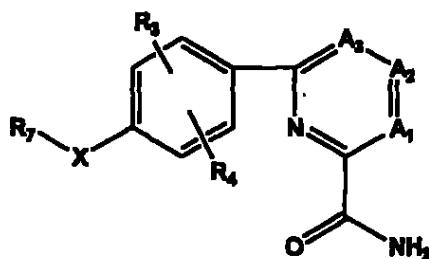
40. A compound of claim 1, wherein said compound is:

6-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine carboxylic acid N-
 piperidinylethylamide;
 6-(4-*tert*-butylphenyl)pyridine-2-carboxamide;
 6-(4-*n*-butylphenyl)pyridine-2-carboxamide;

- 83 -

6-(4-*i*-propylphenyl)pyridine-2-carboxamide;
6-(4-thiomethylphenyl)pyridine-2-carboxamide;
6-(4-ethoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide; or
6-(4-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide,
or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof.

41. The compound of claim 1, having the Formula V:



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof,
wherein;

A_1 - A_3 , R_3 - R_4 , and R_7 are as defined in claim 1; and

X is one of O, S, NH, CH_2 or absent.

42. The compound of claim 41, wherein A_1 , A_2 and A_3 are each CR_2 ; or A_1 is N and A_2 and A_3 are CR_2 ; or A_3 is N and A_1 and A_2 are CR_2 ; or A_2 is N and A_1 and A_3 are CR_2 ; or A_1 and A_3 are N and A_2 is CR_2 .

43. The compound of claim 41, wherein R_7 is a C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more of halogen, hydroxy, nitro, amino, cyano and alkoxy.

44. The compound of claim 41, wherein R_2 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aminoalkyl and aminocarbonyl.

- 84 -

45. The compound of claim 41, wherein R_3 and R_4 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, and cyano.

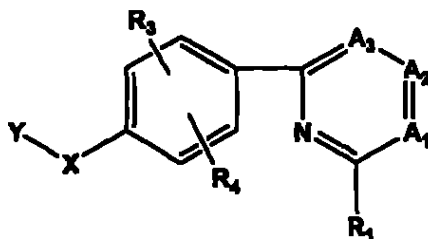
46. The compound of claim 45, wherein R_3 and R_4 are both hydrogen.

47. The compound of claim 41, wherein X is O or S.

48. The compound of claim 47, wherein X is O.

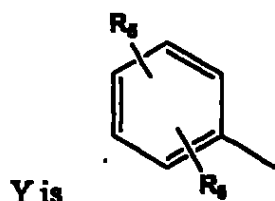
49. A compound of claim 41, wherein said compound is 6-[(4-trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof.

50. A pharmaceutical composition, comprising the compound of formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof,

wherein:



Y is

or R_7 , provided that when Y is R_7 , R_1 is

aminocarbonyl;

- 85 -

A₁, A₂ and A₃ are independently CR₂ or N, provided that A₁, A₂ and A₃ are not all N at the same time;

R₁ is selected from the group consisting an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R₈, SO₂R₈, OC(O)NH₂, 2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, 5-isoxazolyl, and 3-(1,2,4)-triazolyl;

each R₂ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino; or R₁ and R₂ are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a heterocyclic ring;

R₃, R₄, R₅, and R₆ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol;

R₇ is an optionally substituted alkyl;

R₈ is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR₉, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R₈ is not OR₉ when R₁ is SO₂R₈; wherein

R₉ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and

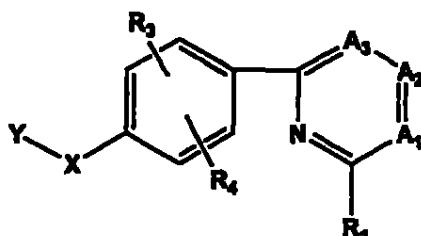
X is one of O, S, NH, or CH₂ when Y is other than R₇; or

X is one of O, S, NH, CH₂ or absent when Y is R₇; and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

- 86 -

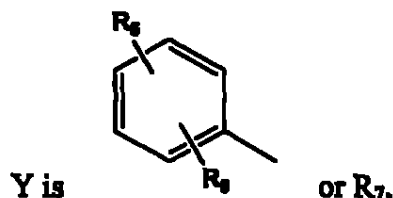
51. The composition of claim 50, wherein the compound is as claimed in any one of claims 1-49.

52. A method of treating a disorder responsive to the blockade of sodium channels in a mammal suffering therefrom, comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound of formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof,

wherein:



provided that when Y is R7, R1 is aminocarbonyl;

A1, A2 and A3 are independently CR2 or N, provided that A1, A2 and A3 are not all N at the same time;

R1 is selected from the group consisting an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R8, SO2R8, OC(O)NH2, 2-imidazoliny, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, 5-isoxazolyl, and 3-(1,2,4)-triazolyl;

each R2 is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino; or R1 and R2 are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a heterocyclic ring;

- 87 -

R_3 , R_4 , R_5 , and R_6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol;

R_7 is an optionally substituted alkyl;

R_8 is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR_9 , amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R_8 is not OR_9 when R_1 is SO_2R_8 ; wherein

R_9 is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and

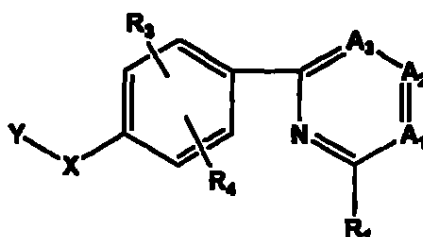
X is one of O, S, NH, or CH_2 when Y is other than R_7 ; or

X is one of O, S, NH, CH_2 or absent when Y is R_7 .

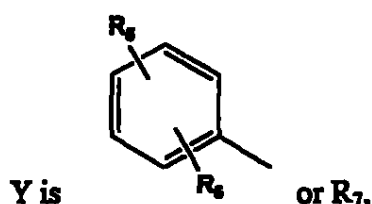
53. The method of claim 52, wherein the compound administered is as claimed in any one of the claims 1-49.

54. A method for treating, preventing or ameliorating neuronal loss following global and focal ischemia; treating, preventing or ameliorating neurodegenerative conditions; treating, preventing or ameliorating pain or tinnitus; treating, preventing or ameliorating manic depression; providing local anesthesia; or treating arrhythmias, or treating convulsions, comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound formula:

- 88 -



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof,
wherein:



provided that when Y is R₇, R₁ is aminocarbonyl;

A₁, A₂ and A₃ are independently CR₂ or N, provided that A₁, A₂ and A₃ are not all N at the same time;

R₁ is selected from the group consisting an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R₈, SO₂R₈, OC(O)NH₂, 2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, 5-isoxazolyl, and 3-(1,2,4)-triazolyl;

each R₂ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino; or R₁ and R₂ are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a heterocyclic ring;

R₃, R₄, R₅, and R₆ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol;

- 89 -

R_7 is an optionally substituted alkyl;

R_8 is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR_9 , amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R_8 is not OR_9 when R_1 is SO_2R_8 ; wherein

R_9 is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and

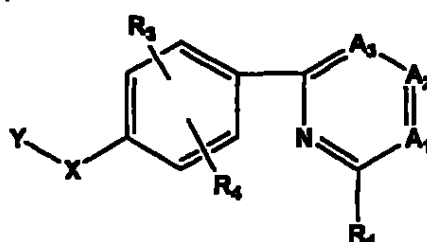
X is one of O, S, NH, or CH_2 when Y is other than R_7 ; or

X is one of O, S, NH, CH_2 or absent when Y is R_7 .

55. The method of claim 54, wherein the compound administered is as claimed in any one of claims 1-49.

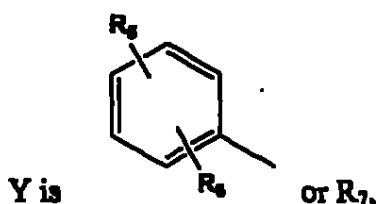
56. The method of claim 54, wherein the method is for treating, preventing or ameliorating pain and said pain is one of neuropathic pain, surgical pain or chronic pain.

57. A method of alleviating or preventing seizure activity in an animal subject, comprising administering to said animal in need of such treatment an effective amount of a compound of formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof,
wherein:

- 90 -



provided that when Y is R₇, R₁ is aminocarbonyl;

A₁, A₂ and A₃ are independently CR₂ or N, provided that A₁, A₂ and A₃ are not all N at the same time;

R₁ is selected from the group consisting an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R₈, SO₂R₈, OC(O)NH₂, 2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, 5-isoxazolyl, and 3-(1,2,4)-triazolyl;

each R₂ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino; or R₁ and R₂ are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a heterocyclic ring;

R₃, R₄, R₅, and R₆ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol;

R₇ is an optionally substituted alkyl;

R₈ is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR₉, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R₈ is not OR₉ when R₁ is SO₂R₈; wherein

- 91 -

R_9 is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and

X is one of O, S, NH, or CH_2 when Y is other than R_7 ; or

X is one of O, S, NH, CH_2 or absent when Y is R_7 .

58. The method of claim 57, wherein the compound administered is as claimed in any one of claims 1-49.

PIRIDINAS, PIRIMIDINAS, PIRAZINAS Y TRIAZINAS ARILO

SUSTITUIDAS Y EL USO DE ESTAS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se encuentra el campo de la química medicinal. En particular, la invención se relaciona con piridinas, pirimidinas, pirazinas y triazinas, arilos sustituidas, y el descubrimiento de que estos compuestos son anti convulsionantes y actúan como bloqueadores de los canales de sodio (Na^+).

TÉCNICA RELACIONADA

Varias Clases de drogas terapéuticamente útiles, que incluyen anestésicos locales tales como lidocaína, y bupivacaina, anti arrítmicos tales como propafenona y amioclarona, y anti convulsionantes tales como lamotrigina, fenitoina, y carbamazepina, han mostrado que comparten un mecanismo común de acción al bloquear o modular la actividad de los canales de Na^+ (Catterall, W.A., Trends Pharmacol, Sci. 8:57-65 (1987)). Cada uno de

estos agentes se cree que actúa al interferir con el influjo rápido de iones Na^+

Recientemente, otros bloqueadores del canal del Na^+ tal como el BW619C89 y la lifarizina han mostrado ser neuroprotectores en modelos animales de isquemia global y focal y se encuentran actualmente en ensayos clínicos (Graham et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 269:854-859 (1994); Brown et al., British J. Pharmacol. 115:1425-1432 (1995)).

La actividad neuroprotectora de los bloqueadores del canal del Na^+ se debe a su efectividad al disminuir la concentración extracelular de glutamato durante la isquemia al inhibir la liberación de estos neurotransmisores de aminoácido excitotóxico. Los estudios han mostrado que la diferencia de los antagonistas de receptores de glutamato, los bloqueadores del canal del Na^+ evitan daño hipóxico a la materia blanca de los mamíferos (Stys et al., J. Neurosci. 12:430-439 (1992)). De esta manera, ellos podrían ofrecer ventajas para tratar ciertos tipos de ataque o traumas neuronales cuando el daño a los tractos de materia blanca es prominente.

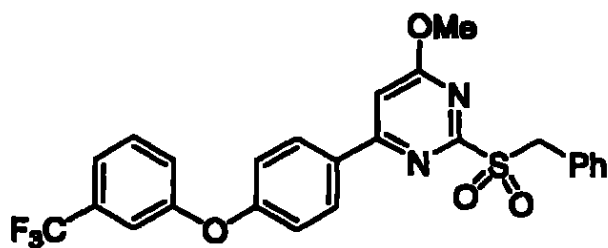
Otro ejemplo de uso clínico de los bloqueadores de canal del Na^+ es la riluzola. Esta droga ha mostrado que prolonga la supervivencia en un subconjunto de pacientes con ALS (Bensimm Et al., New Engl. J. Med. 330:585-591 (1994)) y han sido subsecuentemente aprobados por la FDA para tratamientos de ALS. Además de los usos clínicos anteriormente mencionados, la carbamazepina, la lidocaina y la fenitoina son ocasionalmente utilizados para tratar dolor neuropático, tal como los de neurología trigeminal, neuropatía diabética y otras formas de daño nervioso (Taylor y Meldrum, Trends Pharmacol. Sci. 16:309-316 (1995)), y la carbamazepina y lamotrigina se han utilizado para el tratamiento de depresión maniaca (Denicott et al., J. Clin. Psychiatry 55:70-76 (1994)). Adicionalmente, basados en un número de similitudes entre el daño crónico y el tinnitus, (Moller, A. R. Am. J. Otol. 18: 577-585 (1997); Tonndorf, J. Hear. Res. 28: 271-275 (1987)) se ha propuesto que el tinnitus se debe ver como una forma de sensación de dolor crónico (Simpson, J. J. Y Davies, E. W. Tip. 20: 12-18 (1999)). De hecho, la lignocaina y la carbamazepina han mostrado ser eficaces en el tratamiento de tinnitus (Majundar B.

Et al., Clin. Otolaryngol. 8: 175-180 (1983)); Donaldson, I. Laringol. Otol. 95: 947-951 (1981)).

Se ha establecido que existen, al menos, de cinco a seis sitios en los canales del Na^+ sensibles al voltaje que se ligan a neurotoxinas específicamente (Catterall, W.A., Science 242: 50-61(1988)). Los estudios han revelado adicionalmente que los anti arrítmicos terapéuticos, anti convulsionantes y anestésicos locales cuyas acciones son mediadas por los canales del Na^+ , ejercen su acción mediante la interacción con el lado intracelular del canal del Na^+ y alostericamente inhibe la interacción con el sitio del receptor de neurotoxina 2 (Catterall, W.A. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 10: 15-43 (1980)).

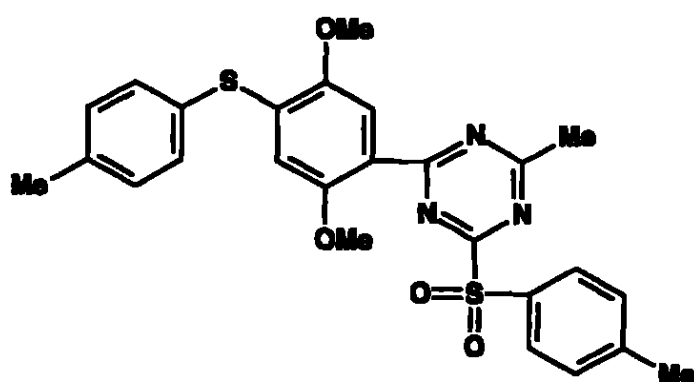
Yukio et al. (Pestic. Sci., 47: 103-113 (1996)) describe un compuesto de la fórmula siguiente:

110



Los compuestos se describen para ser útiles como herbicidas.

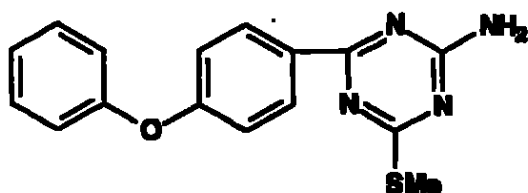
La FR 1477021 describe un compuesto de la siguiente fórmula



Este compuesto se incluye en materiales fotográficos.

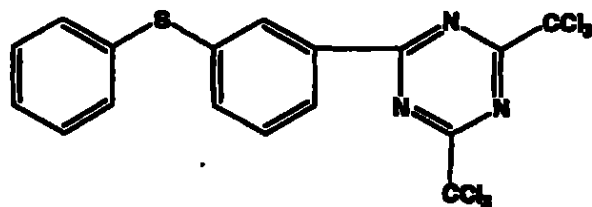
La FR 1536093 describe un compuesto de la siguiente fórmula:

///



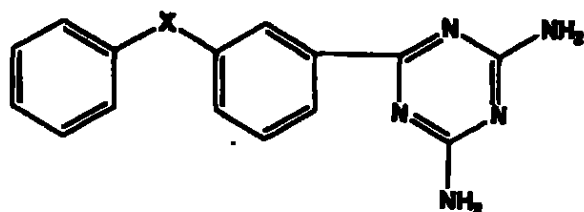
Este compuesto se utiliza como un intermedio de tinte.

La patente estadounidense No. 4, 912, 218 describe un compuesto de la fórmula:



Este compuesto se utiliza para composiciones fotopolimerizables.

La WO 9931088 describe compuestos de la fórmula:



En donde X es O o S. Estos compuestos se establecen por ser útiles como inhibidores de angiogénesis.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con el descubrimiento de que las piridinas, pirimidinas, pirazinas, y triazinas arilo sustituidas presentadas mediante la fórmula I son anti convulsionante y actúan como bloqueadores de los canales de sodio (Na^+).

La invención también se relaciona con el tratamiento de un desorden que responde al bloqueo de los canales de sodio en un mamífero que sufre de exceso de actividad de dichos canales mediante la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I como se describe aquí.

La presente invención también esta dirigida al uso de un compuesto de fórmula I para el tratamiento de daño neuronal que sigue a la isquemia global y focal, y para el tratamiento o prevención de condiciones neurodegenerativas

Tales como la esclerosis amiotrófica lateral (ALS), para el tratamiento de tinnitus, como depresivos antimánicos, como anestésicos locales, como antiarrítmicos, como anti convulsionantes y para el tratamiento o prevención de neuropatía diabética y para el tratamiento de dolor incluyendo tanto dolor agudo como crónico y para el dolor de cabeza de la migraña.

Un número de compuestos útiles en la presente invención no se han reportado hasta la presente. De esta forma como a un aspecto de la presente invención está dirigido a piridinas, pirimidinas, pirazinas y triazinas arilo sustituidas novedosas de la fórmula I.

Otro aspecto de la presente invención está dirigido a los compuestos novedosos de fórmula I como bloqueadores de los canales de sodio.

114

Un aspecto adicional de la presente invención es suministrar un método para tratar, evitar o mejorar la pérdida neuronal que sigue a la isquemia global y focal; tratar, evitar o mejorar el dolor que incluye dolor agudo y crónico, y dolor neuropático; tratar, evitar o mejorar las condiciones de convulsión y neurodegenerativas; tratar, evitar o mejorar depresión maniaca; utilizando como anestésicos locales y anti arrítmicos, y tratando tinnitus al administrar un compuesto de fórmula I a un mamífero necesitado de tal tratamiento o uso.

También, un aspecto de la presente invención es suministrar una composición farmacéutica útil para tratar desordenes que responden al bloqueo de los canales del ión sodio, que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I en una mezcla con uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Las modalidades y ventajas adicionales de la invención se establecerán en parte en la descripción que sigue, y en parte será obvia de la descripción, o se puede aprender mediante la práctica de la invención. Las modalidades y ventajas de la invención se notarán y alcanzarán por medio de los elementos y combinaciones

115

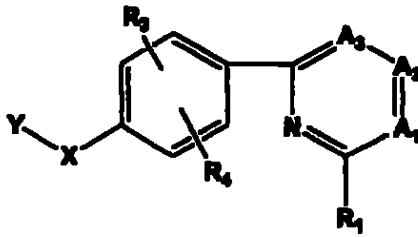
particularmente puntualizadas en las reivindicaciones finales.

Se debe entender que tanto la descripción general siguiente como la descripción detallada siguiente son solo ejemplos y explicatorias y no son restrictivas de la invención, tal como se reivindican.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

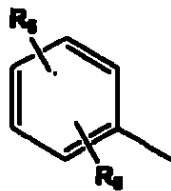
La presente invención surge del descubrimiento de que las piridinas, pirimidinas, pirazinas y triazinas arilo sustituidas de fórmula I son anti convulsionantes y actúan como bloqueadores de los canales de Na^+ . En vista de este descubrimiento los compuestos de fórmula I son útiles para tratar desordenes que responden al bloqueo de los canales del ión sodio.

El compuesto útil en este aspecto de la presente invención son las piridinas, pirimidinas, pirazinas y triazinas arilo sustituidas representadas por la fórmula I:



O una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvente de esta, en donde:

Y es



o R_7 ;

Dado que cuando Y es R_7 , R_1 es aminocarbonilo;

A_1 , A_2 , y A_3 son independientemente CR_2 o N, dado que A_1 , A_2 , y A_3 no son todos N al mismo tiempo;

R_1 se selecciona del grupo que consiste de un alquilo, amino, alquiltiol, $C(O)R_8$, SO_2R_8 , $OC(O)NH_2$, 2-imidazolinilo, 2-imidazolilo, 3-pirazolilo, 5-isoxazolilo, y 3-(1,2,4)-triazolilo;

Cada R_2 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo opcionalmente

117

sustituido, tal como aminoalquilo, aloalquilo e hidroxialquilo, alquenilo, o alquinilo, halógeno, hidroxí, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, y aralquilcarbonilamino; o R_1 , R_2 se toman juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos están unidos para formar un anillo heterocíclico;

R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxí, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcoxialquilo, ureído, acilamino, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamino, y alquiltiol,; y

R_7 es un alquilo opcionalmente sustituido;

R_8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, OR_9 , amino, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, dialquilaminoalquenilo, dialquilaminoalquilamino, dialquilaminoalquenilamino, alquilaminoalquenilamino, hidroxiaminoalquenilamino,

118

cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilamino, heterocicloalquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, y arilalquilamino, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos, dado que cuando R_8 no es OR_9 , cuando R_1 es SO_2R_8 ; en donde

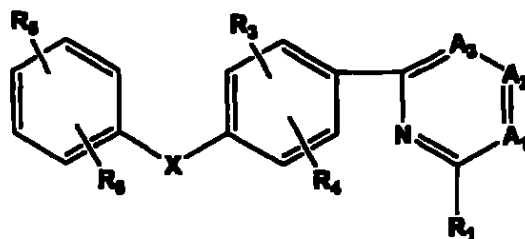
R_9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y un metal alcalino;

X es uno de O, S, NH, o CH_2 cuando Y es diferente de R_7 ;

X es uno de O, S, NH, CH_2 o ausente cuando Y es R_7 .

De acuerdo con esto, los compuestos útiles en la presente invención son piridinas, pirimidinas, pirazinas y triazinas arilo sustituidas representadas por la fórmula II:

119



II

O una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvato de esta, en donde:

A_1 , A_2 , Y A_3 , son independientemente CR_2 o N, dado que A_1 , A_2 y A_3 no son todos N al mismo tiempo;

R_1 se selecciona del grupo que consiste de un alquilo, amino, alquiltiol, $C(O)R_8$, SO_2R_8 , $OC(O)NH_2$, 2-imidazolinilo, 2-imidazolilo, 3-pirazolilo, 5-isoxazolino, y 3-(1,2,4)-triazolilo; opcionalmente sustituidos;

Cada R_2 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, tal como aminoalquilo, haloalquilo, e hidroxialquilo, alquenoilo o alquinilo, halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo,

120

arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo,
 alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, y
 aralquilcarbonilamino; o R_1 R_2 son tomados juntos con los
 átomos de carbono a los cuales ellos están unidos para
 formar un anillo heterocíclico;

R_3 , R_4 , R_5 , Y R_6 son independientemente seleccionados
 del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo,
 alquinilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo,
 hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo,
 alcoxialquilo, ureido, acilamino, tiol, aciloxi, azido,
 alcoxi, carboxi, carbonilamido, y alquitio;

R_8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo,

alquilo, alquenilo, alquinilo, o R_9 amino,
 alquilamino, dialquilamino, alquenilamino,
 dialquilaminoalquenilo, dialquilalaminolalquilamino,
 dialquilaminoalquenilamino, alquilaminoalquenilamino,
 hidroxiaminoalquenilamino, cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, cicloalquilalquilamino,
 heterocicloalquilamino, arilo, arilalquilo,
 arilalquenilo, arilalquinilo, y arilalquilamino, todos

los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos, dado que R_8 no es OR_9 cuando R_1 es OS_2R_8 , en donde

R_9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y un metal alcalino;

X es uno de O, S, NHO CH_2 .

Otro grupo de compuestos útiles en este aspecto de la presente invención son las piridinas, pirimidinas, pirazinas y triazinas arilo sustituidas representadas mediante la fórmula general II, en donde A_1 , A_2 , y A_3 , R_1 , R_6 , y R_8 , y R_{11} son como se describe anteriormente, con la condición de que

1) R_2 no es metoxi si R_5 es trifluorometilo, R_6 es H, X es O y R_1 es SO_2CH_2Ph ;

2) R_2 no es NH_2 si R_1 es metiltio, X es O y dos de $A_1, A_2, y A_3$ son N;

3) R_2 no es metilo si R_1 es SO_2R_3 , en donde R_3 es metilfenilo, R_3 y R_4 son metoxi, X es S y dos de A_1 , A_2 , y A_3 son N;

4) R_2 no es CCl_3 si R_1 es CCl_3 , X es S y dos de A_1 , A_2 , y A_3 son N; o

5) R_1 y R_2 no son ambos NH_2 si X es O o S y dos de A_1 , A_2 , y A_3 son N.

Ejemplos de puentes formados por R_1 y R_2 tomados juntos son $-CH_2NCH_2-C(O)NC(O)-$ y $-C(NH_2)=NH-CH=CH-$.

Preferiblemente, A_1 , A_2 , y A_3 son cada uno CR_2 (piridilo); o A_1 es N y A_2 , y A_3 son CR_2 (pirimidinilo); o A_3 y N son A_1 , y A_2 son CR_2 (pirimidilo); o A_2 es N y A_1 y A_3 son CR_2 (pirazinilo); o A_1 y A_3 son N y A_2 es CR_2 (1,3,5-triazinilo). Más preferiblemente A_1 , A_2 , y A_3 son cada uno CR_2 (piridilo); o A_1 es N y A_2 , y A_3 son CR_2 (pirimidinilo); o A_3 es N y A_1 y A_2 son CR_2 (pirimidilo); o A_2 es N y A_1 y A_3 son CR_2 (pirazinilo). Mas preferiblemente, A_1 , A_2 , y A_3 son cada uno CR_2 (piridilo); A_1 es N y A_2 , y A_3 son CR_2 (pirimidinilo); o A_3 es N y A_1 y A_2 son CR_2 (pirimidilo).

Preferiblemente, R_1 se selecciona del grupo que consiste de un alquilo opcionalmente sustituido por halógeno o hidroxilo, tiometilo, $C(O)R_8$, SO_2R_8 , 2-imidazolinilo, 2-imidazolilo, 3-pirazolilo, y 5-isoxazolilo, en donde R_8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo, alqueno, OR_9 , amino, alquilamino, dialquilamino, alquenoilamino, dialquilaminoalqueno, dialquilaminoalquilamino, y eterocicloalquilamino, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos, dado que R_8 no es OR_9 cuando R_1 es SO_2R_8 .

Preferiblemente, R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, aminoalquilo, amino, hidroxialquilo, alcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, y aralquilcarbonilamino, más preferiblemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo, y aminocarbonilo.

Preferiblemente R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino, y

ciano. Más preferiblemente R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, halógeno, aloalquilo, y nitro. Los valores preferidos de R_3 - R_6 incluyen hidrógeno, halo, haloalquilo C_1 - C_6 , alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , alquinilo C_2 - C_6 , hidroxialquilo C_1 - C_6 , nitro, amino, ureido, ciano, acilamido C_1 - C_6 hidroxilo, tilo, aciloxi C_1 - C_6 , azido, alcoxi C_1 - C_6 o carboxi. Los grupos R_3 - R_6 toman cada uno el lugar de un átomo de hidrógeno que de otra manera estaría presente en cualquier posición del anillo arilo al cual el grupo R está unido. Especialmente preferidos son los compuestos donde R_3 y R_4 son ambos hidrógeno, R_5 es hidrógeno y R_6 es un fluor en la posición para.

Preferiblemente, R_7 es un grupo alquilo recto o ramificado de C_{1-10} átomos de carbono, más preferiblemente C_{1-6} átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con uno o más de halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, y alcoxi.

Preferiblemente, R_8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo, alquenilo OR_9 , amino, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, dialquilaminoalquenilo,

dialquilaminoalquilamino, y heterocicloalquilamino, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos, en donde OR_9 es como se definió anteriormente dado que R_8 no es OR_9 cuando R_1 es SO_2R_8 .

Preferiblemente X es O o S, más preferiblemente X es O.

Cuando X es CH_2 , R_1 es preferiblemente aminocarbonilo.

Cuando A_1 , A_2 y A_3 son cada uno CR_2 y un R_2 es diferente de H, dicho R_2 esta preferiblemente en la posición de A_2 . Cuando A_1 es N, A_2 y A_3 ambos son CR_2 y un R_2 es diferente de H, dicho R_2 está preferiblemente en la posición de A_2 . Cuando A_3 es N A_1 y A_2 ambos son CR_2 y un R_2 es diferente de H, dicho CR_2 está preferiblemente en la posición de A_2 . Cuando A_2 es N, A_1 y A_3 ambos son CR_2 y un R_2 es diferente de H, dicho R_2 esta preferiblemente en la posición de A_1 .

En un aspecto de la invención, los compuestos preferidos caen dentro del alcance de la fórmula II incluyen compuestos en donde X es O o S. En este aspecto de la invención R_1 es preferiblemente aminocarbonilo, y

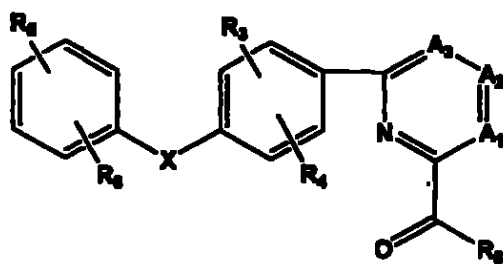
R₂ es preferiblemente hidrógeno. Los grupos R₃-R₆ preferidos son como se describió anteriormente.

En razón a que los compuestos de fórmula I son bloqueadores de los canales de sodio (Na⁺), un número de enfermedades y condiciones medianas por el influjo del ion sodio se pueden tratar empleando estos compuestos. Por lo tanto, la invención esta relacionada con un método para tratar, evitar o mejorar la perdida neuronal asociada con ataques, isquemia global y focal, trauma CNS, hipoglicemia y cirugía, trauma de la cuerda espinal; así como también el tratamiento o mejoramiento de enfermedades neurodegenerativas que incluyen la enfermedad de alzheimer, esclerosis amiotrófica lateral, enfermedad de parkinson, tratamiento o mejoramiento de ansiedad, convulsiones, glaucoma, dolor de cabeza de migraña y espasmos musculares. Los compuestos de la fórmula I son también útiles como agentes antitinitus, depresivos anti maniacos, como anestésicos locales, y como anti arrítmicos; así como también para el tratamiento, prevención o mejoramiento del dolor que incluye dolor quirúrgico, crónico y neuropático. En cada caso, los métodos de la presente invención requieren la administración a un animal necesitado de tal tratamiento

127

de una cantidad efectiva de un bloqueador de sodio de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de esta.

La invención también se relaciona con piridinas, pirimidinas, pirazinas y triazinas, arilo sustituidas representadas mediante la fórmula III



III

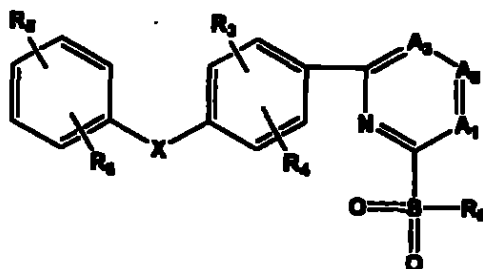
O una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvato de esta, en donde:

A₁, A₂, R₂-R₆ y R₅ y X son definidos previamente con respecto a la fórmula I-II.

Los compuestos preferidos caben dentro del alcance de la fórmula III incluyen compuestos en donde R₂ es hidrógeno R₅ es amino y X es O y S. R₃ hasta R₆ tienen valores preferidos como se describió anteriormente para

la fórmula II. Además preferiblemente R_0 se selecciona del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, dialquilaminoalquenilo, dialquilaminoalquilamino, y heterocicloalquilamino, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos.

Además, la invención se relaciona con piridinas, pirimidinas, pirazinas y triazinas arilo sustituidas representados mediante la fórmula IV:



IV

o una sal farmacéuticamente aceptable prodroga o solvato de esta, en donde:

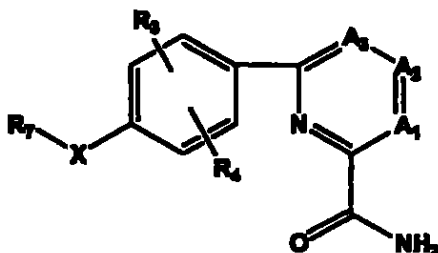
A_1 , A_2 , R_2 - R_5 y R_6 , y X son definidos previamente con respecto a la fórmula I-III y R_0 se selecciona del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquínilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino,

dialquilaminoalquenilo, dialquilaminoalquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilaquilamino, heterocicloalquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilalquilamino, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos. Preferiblemente, R₈ se selecciona del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, dialquilaminoalquenilo, dialquilaminoalquilamino, y heterocicloalquilamino, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos. Más preferiblemente R₉ se selecciona del grupo que consiste de alquilo, cicloalquilo, arilo y amino opcionalmente sustituidos. R₃ hasta R₆ tienen valores preferidos como se describió anteriormente para la fórmula II.

Los compuestos preferidos que caen dentro del alcance de la fórmula IV incluyen compuestos en donde R₂ es hidrógeno, R₈ es amino y X es O y S.

También, la presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula V:

130



V

O una sal farmacéuticamente aceptable prodroga o solvato de esta, en donde:

A_1-A_3 , R_2-R_4 y R_7 son definidos previamente con respecto a la fórmula I-IV y X es uno de O, S, NH, CH_2 o ausente.

Los compuestos preferidos que caen dentro del alcance de la fórmula V incluyen compuestos en donde R_2 es hidrógeno, y X es O y S. Preferiblemente, R_7 es una cadena C_{1-6} recta o ramificada, más preferiblemente alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, especialmente fluor o cloro. R_3 y R_4 tienen valores preferidos como se describió anteriormente para la fórmula II.

Los compuestos preferidos de ejemplo que se pueden emplear en este método de la invención incluyen, sin limitación:

4-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]pirimidina-2-carboxamida;
 4-[4-(4-nitrofenoxi) fenil]pirimidina-2-carboxamida;
 4-[4-(4-trifluorometilfenoxi) fenil]pirimidina-2-
 carboxamida;
 4-[4-(3-cloro-2-cianofenoxi) fenil]pirimidina-2-
 carboxamida;
 4-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi) fenil]pirimidina-2-
 carboxamida;
 4-[4-(2,4-difluorofenoxi) fenil]pirimidina-2-carboxamida;
 4-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi) fenil]pirimidina-2-
 carboxamida;
 1-[4-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]pirimidina-2-etanona;
 2-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]pirimidina-4-carboxamida;
 2-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]-4-metilpirimidina;
 2-metil-4-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]pirimidina;
 ácido4-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]pirimidina-2-carboxílico;
 sal de sodio de ácido4-[4-(4-
 fluorofenoxi) fenil]pirimidina-2-carboxílico;
 metilamida de ácido 4-[4-(4-
 fluorofenoxi) fenil]pirimidina-2-carboxílico;
 dimetilamida de ácido 4-[4-(4-
 fluorofenoxi) fenil]pirimidina-2-carboxílico;

tert-butilamida 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico;

2-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-4-carboxamida;

ácido 2-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-4-carboxílico;

dimetilamida de ácido 2-(4-fenoxifenil)-6-(dimetilamino)pirimidina-4-carboxílico;

2-hidroxietilamida de ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico;

hidroximetilenoamida de ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico;

2-(2-hidroxiprop-2-il)-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina;

2-morfolin -4-il-etilamida de ácido 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico;

sal de cloro hidrato de 2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina;

2-(3-pirazolil)-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina;

2-(5-isoxazolil)-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina;

2-(1-metil-3-pirazolil)-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina;

metilamida de ácido 2-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-4-carboxílico;

3-dimetilamino-1-{4-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]pirimidin-2-il]propenona;
2-tiometil-4-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]pirimidina;
2-metanosulfonil-4-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]pirimidina;
2-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi) fenil]-4-metil-pirimidina;
4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]pirimidina-2-carboxamida; y
2-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]pirimidina-4-carboxamida.

Los compuestos adicionales útiles de la presente invención incluyen:

2-metil-6-(4-fenoxifenil)piridina;
6-(4-fenoxifenil)piridina-2-carboxamida;
2-metil-6-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]piridina;
ácido 6-(4-fenoxifenil)piridina-2-carboxílico;
metilamida de ácido 6-(4-fenoxifenil)piridina-2-carboxílico;
6-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]piridina-2-carboxamida;
6-[(4-trifluorometoxi) fenil]piridina-2-carboxamida;
6-[4-(2,4-difluorofenoxi) fenil]piridina-2-carboxamida;
6-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi) fenil]piridina-2-carboxamida;

6-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]piridina-2-carboxamida;

6-[4-(4-trifluorometilfenoxi) fenil]piridina-2-carboxamida;

6-(4-fenoxifenil)pirazina-2-carboxamida;

3,5-diamino-6-(4-fenoxifenil)pirazina-2-carboxamida; y

2-[4-(4-nitrofenoxi) fenil]-4-metil-[1,3,5]-triazina.

Los compuestos útiles adicionales de la invención incluyen:

N-piperidiniletilamida de ácido 6-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]piridino carboxílico;

6-(4-tert-butilfenil)piridina-2-carboxamida;

6-(4-n-butilfenil)piridina-2-carboxamida;

6-(4-tiometilfenil)piridina-2-carboxamida;

6-(4-etoxifenil)piridina-2-carboxamida; y

6-(4-metoxifenil)piridina-2-carboxamida.

Adicionalmente, los compuestos útiles de la invención incluyen:

2-dimetilamino-4-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]pirimidina;

etil ester de ácido-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico;

4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carbamato;

2-cloroetilamida de ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico;

1-[4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-il]-2,2-dibromoetano;

clorohidrato de metilaminometilenoamida de ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico;

2-[3-(1,2,4-triazolil)]-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina;

dimetilaminometilenoamida de ácido 2-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-4-carboxílico;

metil éster de ácido 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico;

metil éster de ácido 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-4-carboxílico;

2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-[3-(1,2,4-triazolil)]pirimidina;

hidroximetilenoamida de ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico;

2-(4-fenoxifenil)-6-(dimetilamino)pirimidina-4-carboxamida;

dimetilamida de ácido 2-(4-fenoxifenil)-6-(dimetilamino)pirimidina-4-carboxílico;

2-metil-3-ciano-6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina;

6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina-2,3-dicarboxamida;

2-metil-6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina-3-carboxamida;

dimetilamida de ácido 6-(4-fenoxifenil)piridina-2-carboxílico;

5-ciano-6-(4-fenoxifenil)piridina-2-carboxamida;

5-hidroxi-6-(4-fenoxifenil)piridina-2-carboxamida;

5-metoxi-6-(4-fenoxifenil)piridina-2-carboxamida.

Los grupos arilo útiles son arilo C₆₋₁₄ especialmente arilo C₆₋₁₀. Los grupos arilo C₆₋₁₄ típicos incluyen fenilo, naftilo, fenantrilo, antracilo, indenilo, azuleno, bifenilo, bifenileno, y los grupos fluoreno.

Los grupos cicloalquilo útiles son cicloalquilo C₃₋₈. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

Los grupos halo o halógeno útiles incluyen fluor, cloro, bromo y yodo.

Los grupos alquilo útiles incluyen grupos alquilo C₁₋₁₀ de cadena recta y ramificada, más preferiblemente grupos alquilo C₁₋₆. Los grupos alquilo C₁₋₁₀ típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, tert-butilo, 3-pentilo, hexilo y grupos octilo. También se contempla un grupo trimetileno sustituido sobre dos posiciones adjuntas sobre el anillo de benceno del compuesto de la invención.

Los grupos alquenilo útiles son los grupos alquenilo C₂₋₆, preferiblemente alquenilo C₂₋₄. Los grupos alquenilo C₂₋₄ típicos incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butelino, y sec-butelino.

Los grupos alquinilo útiles son los grupos alquinilo C₂₋₆, preferiblemente alquinilo C₂₋₄. Los grupos alquinilo C₂₋₄ típicos incluyen etinilo, propinilo, butilino, y grupos 2-butinilo.

Los grupos arilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₁₀ mencionados anteriormente sustituidos mediante cualquiera De los grupos arilo C₆₋₁₄

anteriormente mencionados. Los valores útiles incluyen benzilo, fenetilo y naftilmetilo.

Los grupos aralquenilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquenilo C_{2-4} anteriormente mencionados sustituidos mediante cualquiera de los grupos arilo C_{6-14} anteriormente mencionados.

Los grupos arilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquinilo C_{2-4} anteriormente mencionados sustituidos mediante cualquiera de los grupos arilos C_{6-14} anteriormente mencionados. Los valores útiles incluyen feniletinilo y fenilpropinilo.

Los grupos cicloalquilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} anteriormente mencionados sustituidos mediante cualquiera de los grupos cicloalquilo anteriormente mencionados.

Los grupos haloalquilos útiles incluyen grupos alquilo C_{1-10} sustituidos mediante uno o más átomos de fluor, cloro, bromo o yodo, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-dofluoroetilo, y grupos triclorometilo.

Los grupos hidroxialquilo útiles incluyen grupos alquilo C₁₋₁₀ sustituidos mediante hidroxí, por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y grupos hidroxibutilo.

Los grupos alcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido mediante uno de los grupos alquilo C₁₋₁₀ anteriormente mencionados.

Los grupos alquiltio útiles incluyen azufre sustituido mediante uno de los grupos alquilo C₁₋₁₀ anteriormente mencionados.

Los grupos acilamino útiles son cualquier grupo acilo, particularmente alcanilo C₂₋₆ o aril (C₂₋₆) alcanilo, C₆₋₁₀ unido a un amino nitrógeno, por ejemplo, acetamido, propionamido, butanoilamido, pentanoilamido, hexanoilamido, y benzoilo.

Los grupos aciloxi útiles son cualquier acilo C₁₋₆ (alcanilo) unido a un grupo oxí (-O-), por ejemplo, acetoxi, propinoiloxi, butanoiloxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi y similares.

140

El término heterocíclico se utiliza aquí para significar un sistema de anillo monocíclico saturado o totalmente o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, o bicíclico de 7 a 10 miembros, el cual consiste de átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de O, N y S en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados, el nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternalizado, e incluye cualquier grupo bicíclico en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos se fusiona a un anillo de benceno, y en donde el anillo heterocíclico se puede sustituir sobre un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolino, imidazolino, pirazolidino, benzodiazepinas, y similares.

Los grupos heterociclos rútiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} anteriormente mencionados sustituidos mediante cualquiera de los grupos heterocíclicos anteriormente mencionados.

141

Los grupos heterocicloalquilamino útiles incluyen cualquiera de los grupos heterocicloalquilo anteriormente mencionados unidos a un amino nitrógeno, tal como N-piperidiniletilamino.

Los grupos alquilamino y dialquilamino útiles son - NHR_{10} y

$\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, donde $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ son grupos alquilo C_{1-10} .

Los grupos de alquilaminoalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} anteriormente mencionados mediante cualquiera de los grupos de dialquilamino anteriormente mencionados.

Los grupos de dialquilaminoalquilamino útiles incluyen cualquiera de los grupos dialquilaminoalquilo anteriormente mencionados unidos a un amino nitrógeno, tal como dimetilaminoetilamino.

El grupo aminocarbonilo es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

Los grupos alquilaminocarbonilo útiles son los grupos carbonilo sustituidos mediante $-NHR_{10}$ $NR_{10}R_{11}$ en donde R_{10} y R_{11} son los grupos alquilo C_{1-10} .

Los grupos alquiltiol útiles incluyen cualquiera De los grupos alquilo C_{1-10} anteriormente mencionados sustituidos mediante un grupo $-SH$.

Un grupo carboxi es $-COOH$.

Un grupo azido es $-N_3$.

Un grupo ureido es $-NH-C(O)-NH_2$.

Un grupo amino es $-NH_2$.

Un grupo amida es un radical orgánico que tiene $-NHC(O)-$ como un grupo funcional.

Los sustituyentes opcionales sobre R_1 , R_2 , y R_7-R_{11} incluye cualquiera uno de halo, halo(C_{1-6})alquilo, arilo heterociclo, cicloalquilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , aril (C_{2-6})alquenilo, aril(C_{2-6})alquinilo, cicloalquil(C_{1-6})alquilo, heterociclo(C_{1-6})alquilo,

hidroxi (C₁₋₆) alquilo, amino (C₁₋₆) alquilo, carboxi (C₁₋₆) alquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, hidroxi, tilo, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, aminocarbonilo, y grupos alquiltiol C₁₋₆ mencionados anteriormente. Los sustituyentes opcionales preferidos incluyen: halo, (C₁₋₆) alquilo, hidroxi (C₁₋₆) alquilo, amino (C₁₋₆) alquilo hidroxi, nitro, alquilo C₁₋₆, alcoxi y amino.

Ciertos de los compuestos de la fórmula I-V pueden existir como isómeros ópticos y la invención incluye tanto mezclas racémicas de tales isómeros ópticos así como también los enantiómeros individuales que se pueden separar de acuerdo a los métodos que son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica.

Ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición ácida inorgánica y orgánica tales como clorohidrato, bromohidrato, fosfato, sulfato, citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato y oxalato.

Ejemplos de prodrogas incluyen ésteres o amidas de las fórmulas I-V con R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆, como hidroxialquilo

144

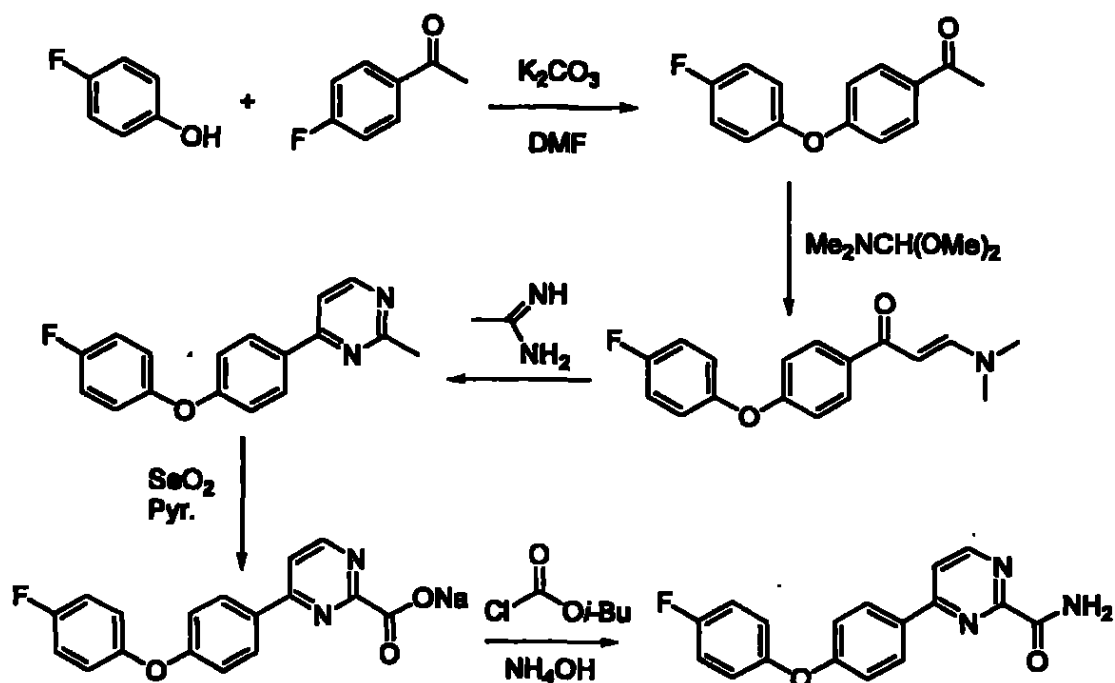
o aminoalquilo, y estos se pueden separar al hacer reaccionar tales compuestos con anhídridos tales como anhídrido succínico.

La invención también esta dirigida a un método para tratar desordenes responsables del bloqueo de los canales de sodio en animales que sufren de esto. Modalidades particulares preferidas de los compuestos de heterarilos sustituidos para uso en método de esta invención se representan mediante las fórmulas 1-V previamente definidas.

Los compuestos de esta invención se pueden prepara utilizando métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica. Los derivados de 4-aril pirimidina de los compuestos de fórmula III se pueden prepara como se ilustra en las reacciones de ejemplo en el esquema I. La formación del anillo de pirimidina se logra como se describió por Fischer, G, W. (J. Heterocyclic Chem. 30: 1517-1519 (1993)), Y Domagala, J. M. et al. (J. Heterocyclic Chem. 26:1147-1158 (1989)). La oxidación de metil pirimidina empleo el método de Sakamoto, T. et al. (Chem. Pharm. Bull. 28: 571-577 (1980)).

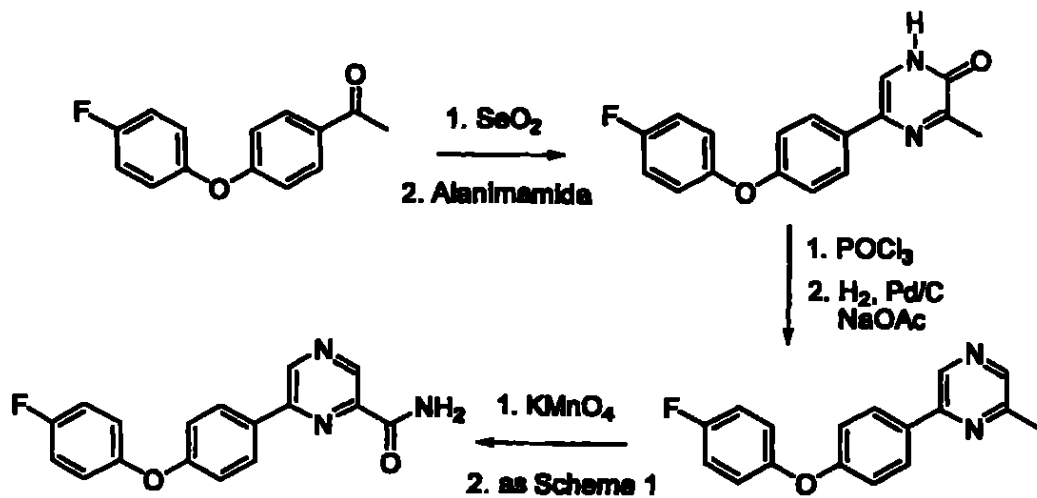
145

Esquema 1



Los derivados de pirazina de los compuestos de fórmula III se pueden preparar como se ilustró por medio de las reacciones de ejemplo en el esquema 2 utilizando el método de Ohta, A, et al. (J. Heterocyclic. Chem. 20: 311-320 (1983)), Sato, N. et al (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 21:3167-3172 (1997)) y Gainer, (J. Org. Chem. 24: 691 (1959)).

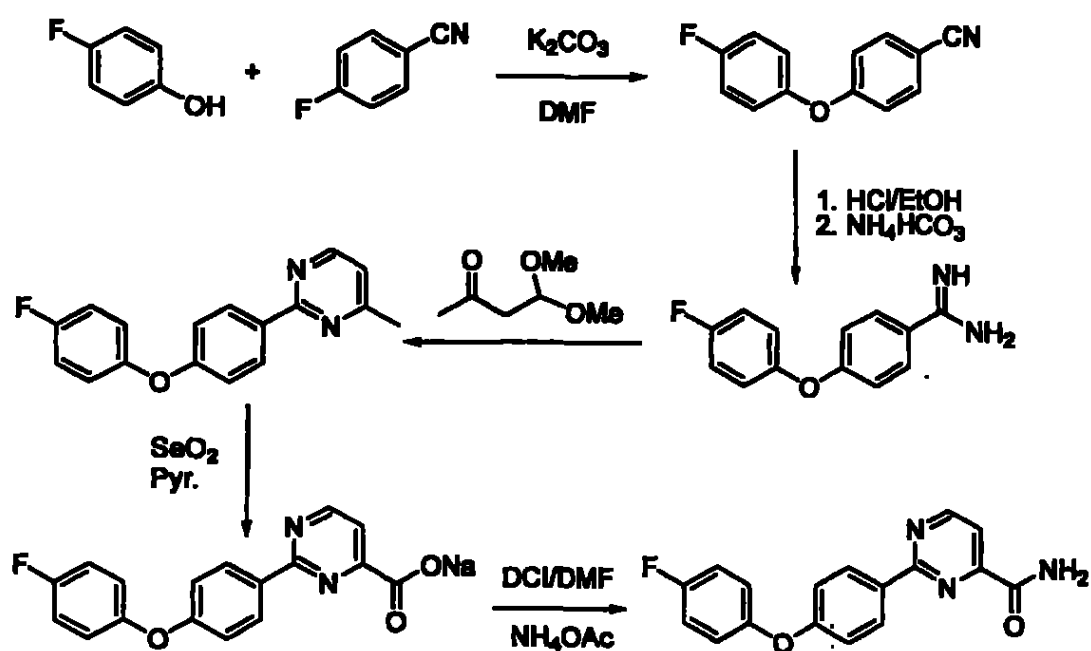
Esquema 2



Los derivados de 2- aril pirimidina de los compuestos de fórmula III se pueden preparar como se muestra en el esquema 3. El anillo de pirimidina se preparó como se describió por Burdeska, K. et al., (Helv. Chim. Acta. 64: 113-152 (1981)).

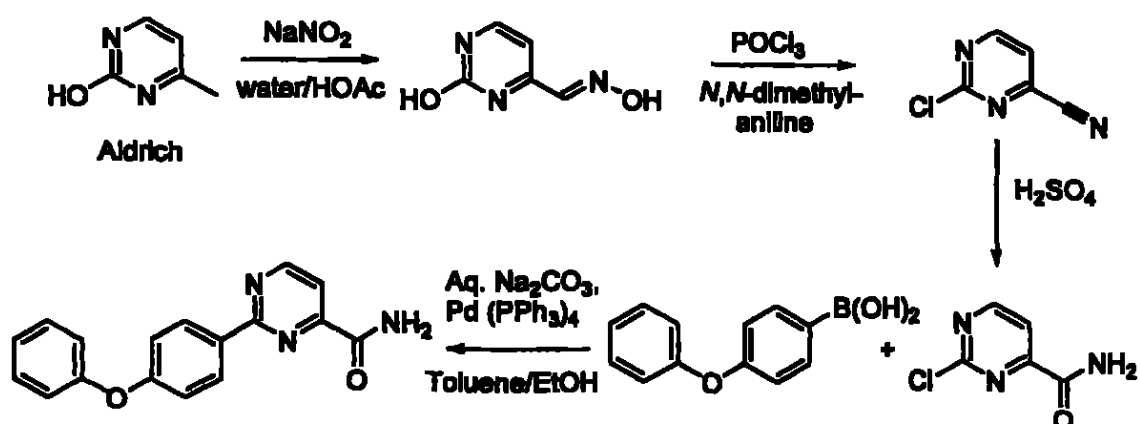
147

Esquema 3



Las 2-arilpirimidina-4-carboxamidas también se pueden preparar mediante el acoplamiento de 2-cloropirimidina-4-carboxamida y un ácido borónico o boronato como se muestra en el esquema 4.

Esquema 4.

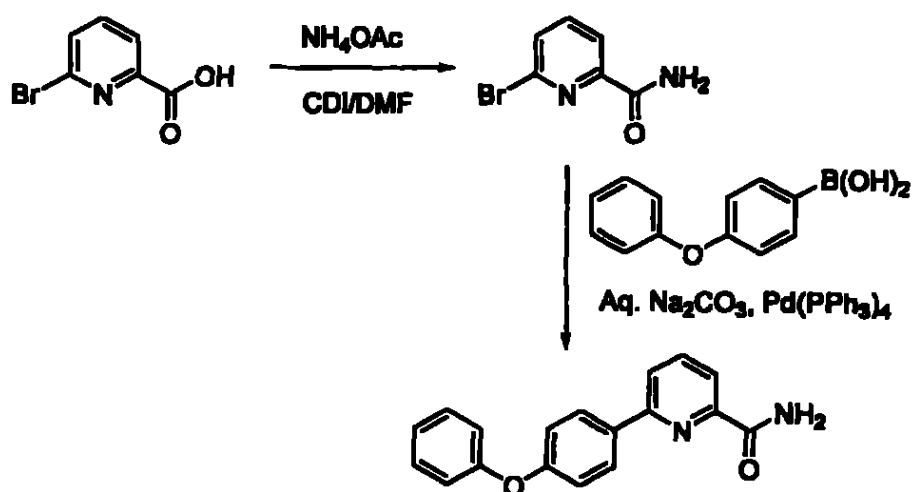


2-cloropirimidina-4-carboxamida se prepara de clorhidrato de 4-metil-2-pirimidinol utilizando el procedimiento de Daves et al. (J. Heterocycl. Chem. 1:130-133 (1964)). El cloruro se acopla entonces con el ácido borónico o boronato utilizando el procedimiento descrito anteriormente.

Las amidas de piridina de fórmula II se pueden sintetizar como se muestra en el esquema 5:

X9

Esquema 5



El ácido 6-Bromopicolínico (comercialmente disponible, comercializado por, por ejemplo, Aldrich) se convierte a la amida correspondiente y se acopla con ácidos aril borónicos en la presencia de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ catalítico. Ver por ejemplo Daines, R. A. Et al. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 7:2673-2676 (1997)). Los ácidos borónicos están comercialmente disponibles, o ellos se pueden preparar también de los correspondientes bromuros o yoduros por vía del reactivo de Grignard o especies de organolitio utilizando los procedimientos de Bettman, et al. (J. Am. Chem. Soc. 56:1865-1866(1934)), Baldwin, J. E. et al. (Tetrahedron Lett. 39:707-710 (1998)), Li J. J. et

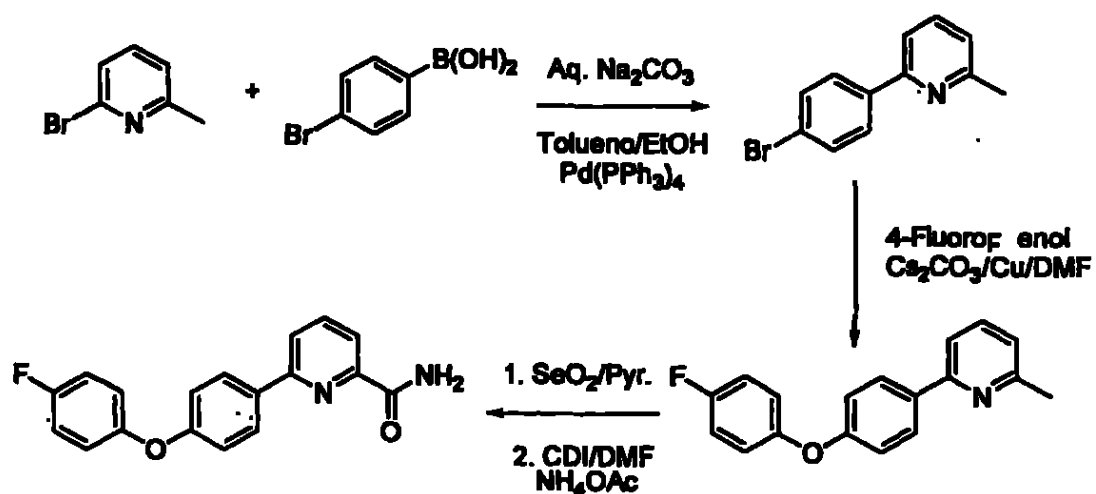
/50

al. (J. Med. Chem. 38: 4570-4578 (1995)) y Piettre, S. R. et al. (J. Med. Chem. 40:4208-4221 (1997)). En lugar de utilizar ácidos borónicos, se pueden utilizar aril boronatos y se preparan de aril bromuros, yoduros y triflatos utilizando el método de Murata, M. Et al. (J. Org. Chem. 65:164-168 (2000)) y acoplado utilizando el método de Giroux, A. Et al. (Tetrahedron 38:3841 (1997)).

Alternativamente, el 2-bromo-6-metilpiridina se puede acoplar con ácido 4-bromoborónico y el bromuro formado sometido a acoplamiento Ullman con un fenol en la presencia de Cs_2CO_3 y polvo de cobre ⁸Buchwald, S. L. et al., J. Am. Chem. Soc. 119:10539-10540 (1997). El grupo metilo sobre la piridina se convierte entonces en dos etapas a la amida deseada utilizando el método descrito anteriormente.

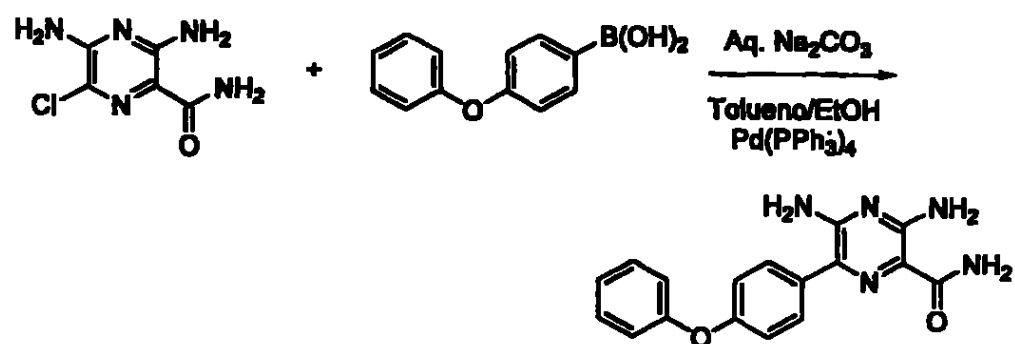


Esquema 6



Las pirazinas se pueden preparar al acoplar un 6-halopirazina sustituida con un ácido aril borónico utilizando el método descrito en la síntesis de la piridina correspondiente como se muestra en el esquema 7 adelante.

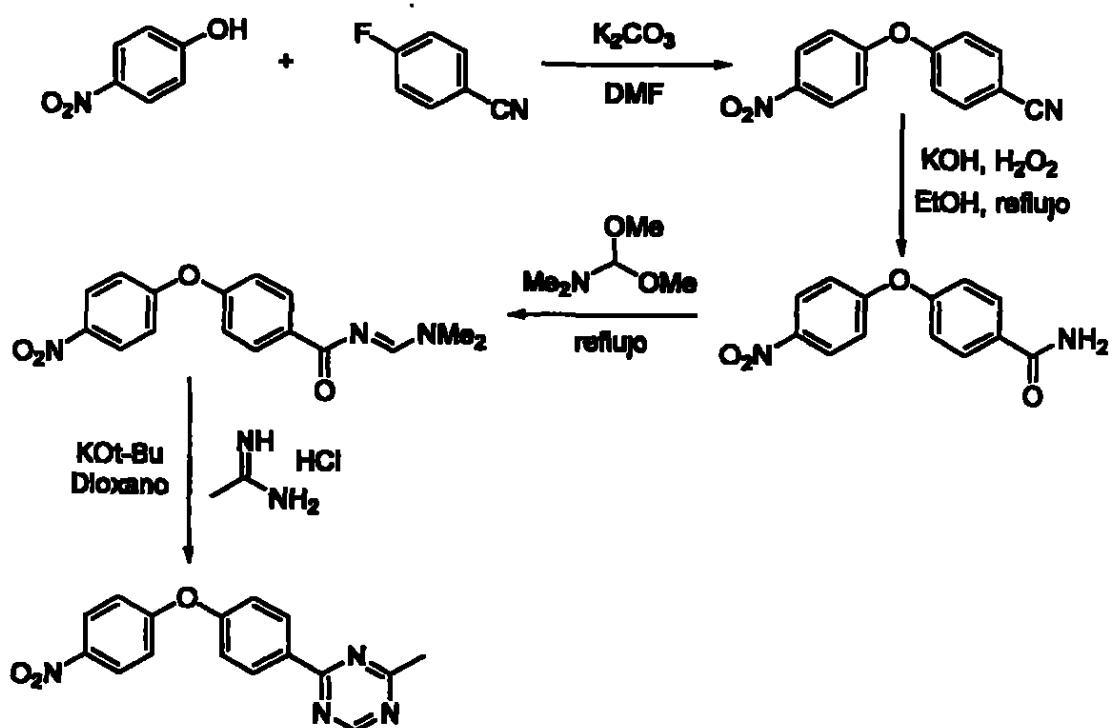
Esquema 7



Las 1,3,5-triazinas de la presente invención se pueden preparar, por ejemplo, utilizando el método de Chen et al. (J. Org. Chem. 60:8428-8430 (1995)) como sigue:

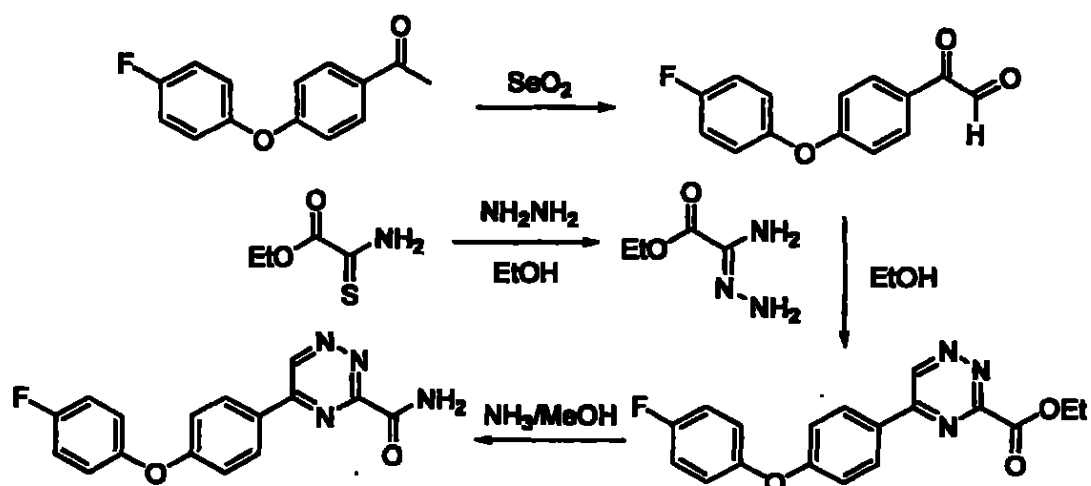
J3

Esquema 8



Las 5-aril -1,2,4-triazinas de la invención se pueden preparar utilizando el procedimiento de Benson, S. et al. (J. Org. Chem. 55:3257-3269 (1990)) como se mostró en el esquema 9. Etil tiooxamato (Aldrich) se puede convertir a la hidrazona correspondiente utilizando el método de Raetz y Schroeder (J. Org. Chem. 23:1931-1933 (1958)).

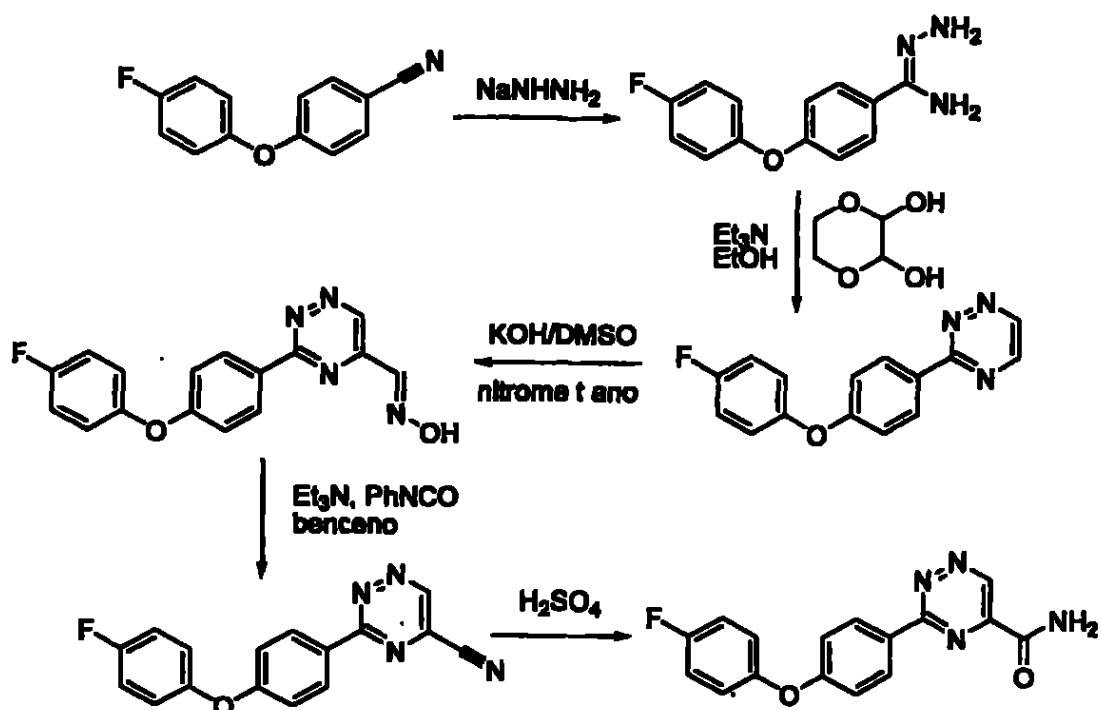
Esquema 9



Las 3-aril 1,2,4, triazinas de la invención se pueden preparar como se muestra en el esquema 10. La sal de sodio de hidracina se puede agregar a benzonitrilo utilizando el método de Kauffmann, T. et al. (Angew. Chem. 75:344 (1963)). La formación del anillo de triazina se puede lograr como se describió por Shkurko, O. P. Et al. (Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) 23: 216-221 (1987)).

La conversión a la amida deseada se puede llevar a cabo como se describió en Rykowski, y Makosza (Tetrahedron Lett. 25: 4795-4796 (1984)) y Rykowski, A. Et al. (J. Heterocycl. Chem. 33: 1567-1572 (1996)).

Esquema 10



Los compuestos de fórmula 5 se pueden preparar mediante los métodos descritos arriba utilizando compuestos de partida adecuados.

Los compuestos de la presente invención fueron fijados mediante ensayos electrofisiológicos en neuronas disociadas de hipocampo para actividad bloqueadora del canal de sodio. Estos compuestos también se pueden ensayar mediante unión al canal de sodio neuronal dependiente de voltaje utilizando membranas de cerebro de rata y $[^3\text{H}]\text{BTX-B}$.

Los canales de sodio son grandes proteínas de transmembrana que se expresan en varios tejidos. Ellos son canales sensibles al voltaje y son responsables del rápido incremento de la permeabilidad del Na^+ en respuesta a despolarización asociada con la acción potencial en muchas células excitables que incluyen músculo, nervio, y células cardíacas.

Un aspecto de la presente invención es el descubrimiento del mecanismo de acción de los compuestos aquí descritos como bloqueadores del canal Na^+ .

Basados en el descubrimiento de este mecanismo, estos compuestos son contemplados por ser útiles en el tratamiento o prevención de pérdida neuronal debido a isquemia focal o global, y para tratar o evitar desordenes neurodegenerativos incluyendo ALS, ansiedad, y epilepsia. Ellos también esperan ser efectivos en el tratamiento, prevención o mejoramiento de dolor neuropático, dolor quirúrgico, dolor crónico y tinnitus. Los compuestos también esperan ser útiles como anti arritmico, anestésicos, y depresivos anti maniacos.

✓

La presente invención esta dirigida a los compuestos de fórmula I-V que son bloqueadores de los canales de sodios sensibles a voltaje. De acuerdo con la presente invención, aquellos compuestos que tienen propiedades bloqueadoras del canal de sodio preferido exhiben un IC_{50} de aproximadamente $100\mu M$ o menos en el ensayo electrofisiológico descrito aquí. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención exhiben un IC_{50} de $10\mu M$ o menos. Más preferiblemente, los compuestos de la presente invención exhiben un IC_{50} de aproximadamente $1,0\mu M$ o menos. Los compuestos de heteroarilo sustituidos en la presente invención pueden ser ensayados para su actividad de bloqueo del canal de Na^+ mediante los siguientes ensayos electrofisiológicos y de unión.

Ensayo electrofisiológico 1:

Preparación de célula: La línea de célula HEK-293 (NaIIA-B2) que expresa el rBIIA isoformo de los canales de Na^+ se estableció en laboratorio. Las células se cultivaron utilizando técnicas estándar, como se describió previamente (Verdoorn, T. A. Et al., Neuron 4: 919-928 (1990)). Para electrofisiología, las células fueron chapeadas sobre platos Petri Cellware de 35 pero

recubiertos de poli-D-lisina (BIOCOAT, Becton Dickinson) a una densidad de $\sim 10^4$ células /plato en el día de resiembra proveniente de cultivos confluentes. Nuestra experiencia ha sido que las células son adecuadas para registros durante 2-3 días después del chapeo.

Registros de pinchamiento de membrana de corrientes Na^+ sensibles a voltaje: los registros de pinchamiento de membrana de célula completa se hicieron utilizando técnicas de pinchamiento de membrana convencional (Hamill et al., Pfluegers Arch. 391: 85-100 (1981)) con un amplificador Axopatch 200A (Axon Instruments, Foster City, CA). La cámara de registro fue super fusionada continuamente con solución externa (150 mM de NaCl, 5,4 mM de KCL, 1,8 mM CaCl_2 , 1 mM de MgCl_2 , 10 mM HEPES, 10 mM de glucosa Ph 7,4 ajustada con NaOH, osmolalidad ~ 320 mmol/kg) a una velocidad de aproximadamente 1 Ml/min. Las pipetas de registro fueron empujadas desde capilares de pared gruesa 8Wpi, Sarasota, Fl) y pulidas con fuego. Las resistencias de pipeta variaron desde 1 a 3 M Ω cuando las pipetas se llenaron con solución interna que contenía (en mM): 130 CsF, 20 NaCl, 2 MgCl_2 , 10 EGTA, 10 HEPES, pH ajustado a 7,4 con CsOH, osmolalidad ~ 310 mmol/kg. Las drogas y los lavados intermedios se aplicaron a través de

un arreglo lineal de tubos de flujo (Drummond Microcaps, 2 μ L, 64-mm de longitud). Los compuestos se disuelven en dimetilsulfoxido (DMSO) para hacer una solución de almacenamiento de 30 mM el cual fue subsecuentemente diluido en una solución externa para dar concentraciones finales de 0,1-100 μ M. En la concentración mas alta (1%), el DMSO inhibió el tamaño de la corriente Na^+ solo ligeramente. Las corrientes se registraron a una temperatura ambiente (22-25°C), se filtraron a 3 kHz con un filtro Bessel de 8 polos activo (Frequency Devices, Haverhill, MA) digitalizado a intervalos de 10-50 μ s y almacenado utilizando interface Digidata 1200 analogos/digital con programas Pclamp6/Clampex (Axon Instruments). La resistencia de las series se canceló típicamente con ~75% cuando fue necesario.

Los siguientes protocolos de pulso de voltaje se utilizaron para lograr la potencia y cinética de inhibición de los canales de Na^+ por los compuestos (figura 1).

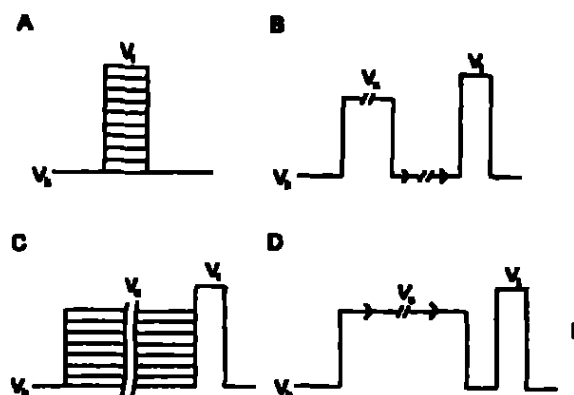


Figura 1. Protocolos de pulso de voltaje. A. Curvas IV C. Inactivación de estado constante. B. Cinética reprimentes D. Curso del tiempo de unión.

La relación corriente-voltaje (curva IV), PROTOCOLO A, se utilizó para reportar el voltaje en el cual se logra la máxima corriente Na^+ de entrada. Este voltaje se utilizó a lo largo del experimento como voltaje de ensayo, V_t . La curva de inactivación de estado constante (o disponibilidad), protocolo C, se utilizó para conseguir el voltaje al cual se presenta inactivación de Na^+ casi completa ($\geq 95\%$); este sirvió como voltaje para acondicionar prepulso, V_h , a lo largo del experimento. El protocolo B reportó que tan rápido se recuperaban los canales de la inactivación a voltajes hiperpolarizados. Esto nos permitió establecer la duración de la brecha de hiperpolarización que se utilizó en la medida de las cinéticas de unión de los compuestos a los canales

inactivados Na^+ (protocolo D) La reparación de canal bajo condiciones de control fue rápida ($\geq 90\%$) de recuperación durante las primeras 5-10 ms). Si una droga retarda sustancialmente el proceso de reparación entonces se hace posible (protocolo D) medir de manera precisa la cinética de unión del inhibidor a los canales inactivados así como también la afinidad de estado constante (k^+ y K_1). Para estimar los valores k^+ la reducción en las corrientes pico en ensayos sucesivos con duración de prepulso variante fue graficada como una función de duración de prepulso y se midió el tiempo constante (τ) mediante ajuste mono exponencial. Una gráfica de $1/\tau$ como una función de concentración antagonista permitió entonces calcular las proporciones de unión microscópicas de los antagonistas. Para determinar los valores de K_1 las curvas de inhibición parcial se midieron mediante respuestas fraccionales en estado constante fueron ajustadas con la ecuación logística:

$$I/I_{\text{control}} = 1 / (1 + ([\text{antagonista}] / K_1)^P),$$

Donde I_{control} es la corriente Na^+ máxima en ausencia de antagonista $[\text{antagonista}]$ es la concentración de

droga, K_i es la concentración de antagonista que produce la inhibición máxima media, y p es el factor de inclinación.

Ensayo electrofisiológico 2:

El ensayo electrofisiológico 2 se utilizó para medir potencias de compuestos de a presente invención canales de rBIIA/beta 1 sodio expresados en oocitos *Xenopus*.

Preparación de cARN que codifica cerebro de rata clonado tipo Iia (rBIIa) y beta 1 ($\beta 1$): los clones cADN que codifican la subunidad beta 1 de cerebro de rata se clonaron en laboratorio utilizando métodos estándar, y el mARN se preparó mediante métodos estándar. EL mARN que codifica rBIIa se suministró por Dr. A. Golden (UC Irvine). El mARN se diluyó y almacenó a -80°C en alicotas de un μL hasta inyección.

Preparación de oocitos: *Xenopus* lavéis hembra maduro se anestesia (20-40 minutos) utilizando 0,15% de etil ester de ácido 3-aminobenzoico (MS-222) siguiendo los procedimientos establecidos (Woodward, R. M., et al., Mol. Pharmacol. 41: 89-103 (1992)).

De dos a seis glóbulos ovarianos fueron removidos quirúrgicamente. Los oositos a etapas de desarrollo V-VI se disectaron del ovario, los oositos fueron circundados todavía mediante envolvimiento de los tejidos ovarianos. Los oositos fueron defoliculados el día de la cirugía mediante tratamiento con colagenaza (0,5 mg/mL sigma tipo I, o Boehringer Mannheim tipo A, durante solo 0,5-h). Los oositos tratados fueron vortizados para desalojar el epitelio, lavados repetidamente almacenados en un medio Barth's que contenía 88 mM de NaCl, 1 mM de KCl, 0,41 mM de CaCl_2 , 0,33 mM de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, 0,82 mM de MgSO_4 , 2,4 mM de NaHCO_3 , 5 mM de HEPES, pH 7,4 ajustado con 0,1 mg/mL de sulfato de gentamicina.

Microinfección de oocitos: Los oocitos desfoliculados fueron microinyectados utilizando un sistema de inyección Nanoject (Drummond Scientific Co., Broomall, PA). Las pipetas de inyección biseladas para minimizar taponamiento. El diámetro de la punta de las pipetas de inyección fue de 15-35 μL . Los oocitos fueron microinyectados con aproximadamente 50 nL mezclas de proporción 1: 10 de cARN para rBIIa y beta 1 respectivamente.

Electrofisiología: Las respuestas de la corriente de membrana fueron registradas en solución Ringer que contenía 115 mM de NaCl, 2 mM de KCl, 1,8 mM de CaCl_2 , 5 mM de HEPES, Ph 7,4. Los registros eléctricos se hicieron utilizando una abrazadera de voltaje y dos electrodos convencional (Dagan TEV-200) durante periodos que variaban entre 1-7 días luego De la inyección. La cámara de registro fue una cámara de cruce de flujo de alimentación por gravedad simple (volumen 100-500 Ml dependiendo del ajuste del aspirador). Los oositos fueron ubicados en la cámara de registro, cercados con electrodos y perfusionados continuamente ($5-15 \text{ mL min}^{-1}$) con solución ringer de rana. Los compuestos ensayados se aplicaron mediante perfusión de baño.

Protocolos de voltaje para evocar las corrientes de canal de sodio: El potencial de mantenimiento estándar para abrazar el oosito completo fue -120 mV. Las relaciones corriente-voltaje estándar fueron elicítadas mediante etapas de despolarización de 40 ms partiendo de -60m V + 50 mV en incrementos de 10 mv. Las corrientes pico fueron medidas como la corriente negativa máxima después de las etapas de polarización de voltaje. El

voltaje de la respuesta de corriente máxima se anotó y se utilizó en el siguiente protocolo de voltaje.

El propósito fue encontrar compuestos que son modificadores de estado dependiente de canales neuronales de sodio. Preferiblemente, los compuestos tienen una baja afinidad para el estado descansado/cerrado del canal, pero alta afinidad para el estado inactivado. El siguiente protocolo del voltaje se utilizó para medir afinidad de compuestos para el estado inactivado. Los oositos fueron mantenidos a un potencial de mantenimiento de -120 mV. En este montaje de membrana, aproximadamente todos los canales estarían en estado cerrado. Luego una despolarización de 4 segundos se hizo al voltaje cuando se elicó la corriente máxima. Al final de esta despolarización, aproximadamente todos los canales estarían n estado inactivado. Una etapa de hiperpolarización de 10 ms fue hecha entonces con el fin de remover algunos canales del estado inactivado. Un pulso de ensayo de despolarización final se utilizó para ensayar la corriente de sodio después de esta despolarización prolongada (ver análisis adelante). Las corrientes de sodio fueron medidas en este pulso de ensayo antes y después de la aplicación del compuesto

ensayado. Los datos fueron adquiridos utilizando un soporte lógico de pClamp 8.0 y analizado con un soporte lógico clampfit (Axon instruments).

Análisis de datos: Las constantes de inhibición aparente (valores K_i) para antagonistas se determinaron de los datos de inhibición de punto simple utilizando la siguiente ecuación (una forma generalizada de ecuación Cheng-Prusoff) (Leff, P. Y I. G. Dougall, TiPS 14: 110-112 (1993)).

$$K_i = (FR/1-FR) * [droga] \quad \text{EC. 2}$$

Donde FR es la respuesta fraccional y se define como la corriente de sodio elicitada del pulso de ensayo de despolarización final antes de la aplicación de la droga dividida por la corriente de sodio medida en la presencia de la droga. [droga] es la concentración de la droga utilizada.

Drogas: Las drogas fueron inicialmente hechas a concentraciones de 2-10 mM en DMSO. Las diluciones fueron hechas entonces para generar unas series de almacenamiento DMSO sobre un rango de 0,3 μ M a 10mM-

dependiendo de la potencia del compuesto. Las soluciones de trabajo se hicieron con diluciones de 1000-3000 veces de almacenamientos en ringer. En estas diluciones el DMSO solo tenia poco o ningún efecto sobre las respuestas de corriente de membrana. Los almacenamientos de DMSO de drogas fueron almacenados en la oscuridad a 4°C. Las soluciones ringer de las drogas se refrescaron cada día de uso.

Ensayo de Unión in Vitro:

La capacidad de los compuestos de la presente invención para modular cualquier sitio 1 o sitio 2 del canal de Na⁺ se determinó siguiendo los procedimientos completamente descritos en Yasushi, J. Biol. Chem. 261: 6149-6152 (1986) y Creveling, Mol. Pharmacol 23: 350-358 (1983), respectivamente. Las membranas de cerebro de rata se utilizaron como fuentes de proteínas de canal Na⁺. Los ensayos de unión se condujeron en 130 µM de colina cloruro a 37°C durante 60 minutos de incubación con [³H]saxitoxin y [³H] batracotoxina como radioligandos para el sitio 1 y sitio 2, respectivamente.

Farmacología In Vivo:

Los compuestos de la presente invención fueron ensayados para actividad anti convulsionante in Vivo después de inyección i. V., p. o. o i. p. Utilizando un número de ensayos anti convulsionantes en ratones, incluyendo el ensayo de prendimiento de electrochoque máximo (MES). Los prendimientos de electrochoques máxima se indujeron en ratones NSA machos que pesaban entre 15-20 g y ratas Sprague-Dawley machos que pesaban entre 200-225 g mediante aplicaciones de corriente (50 mA, 60 pulsos/seg, 0,8 msec de amplitud de pulso, un seg de duración, ratones D. C; 99mA, 125 pulsos/seg, 0,8 msec de amplitud de pulso, 2 seg de duración, ratas D. C,) utilizando un dispositivo Ugo Basile ECT (modelo 7801). Los ratones fueron aprisionados al agarrar la piel suelta sobre su superficie dorsal y los electrodos corneales cubiertos con salina fueron mantenidos ligeramente contra las dos corneas. A las ratas se les permitió movimiento libre sobre la parte superior de la plataforma y se utilizaron electrodos con gancho de oreja. Se aplicó corriente y los animales observaron durante un periodo de hasta 30 segundos para la ocurrencia de una respuesta tónica extensora de las extremidades posteriores. Un

prendimiento tónico se definió como la extensión de las extremidades posteriores más allá de 90° desde el plano del cuerpo. Los resultados fueron tratados de una manera cuantitativa.

Los compuestos pueden ser ensayados para su actividad antinociceptiva en el modelo formalino como se describió en Hunskaar, S., O. B. Fasmer, y K. Hole. J. Neurosci. Methods 14: 69-76 (1985). Los ratones machos Swis Webster NIH (20-30 g; Harlan, San Diego, CA) se utilizaron en todos los experimentos. La comida fue retirada en el día del experimento. Los ratones fueron ubicados en jarros Plexiglas durante al menos 1 hora para acomodarlos al ambiente. Luego del periodo de acomodación los ratones fueron pesados y dado bien sea el compuesto de interés administrado i. p. o p. o., o en volumen apropiado de vehículo (10% Tween-80). Quince minutos después de la dosificación del i.p., y treinta minutos después de la dosificación del p.o. los ratones fueron inyectados con formalín (20 µL de 5% de una solución de formaldehído en salina) en la superficie dorsal de su pata trasera derecha. Los ratones fueron transferidos a jarros de plexiglas y monitoreados en cuanto a la

cantidad de tiempo que se gastó lamiendo o mordiendo la pata inyectada. Los periodos de lamer y morder fueron registrados en intervalos de cinco minutos durante una hora después de la inyección de formalin. Todos los experimentos fueron hechos de una manera sellada durante el ciclo de luz. La fase temprana de la respuesta de formalin fue medida como lamida/mordida entre 0 a 5 minutos, y la fase más tardía fue medida entre 15 a 50 minutos. Las diferencias entre el vehículo y la droga de los grupos tratados fueron analizadas por un análisis de una sola vía de varianza (ANOVA). Un valor $P \leq 0,05$ fue considerado significativo. Teniendo la actividad en bloqueo del agudo y la segunda fase de la actividad del lamido de la pata inducido por formalin, los compuestos son considerados como eficaces para dolores agudos y crónicos.

Los compuestos fueron ensayados en cuanto a su potencial para el tratamiento del dolor crónico (actividades antialodínicas y antiperalgésicas) en el modelo Ching de neuropatía periferal. Las ratas macho Sprague-Dawley pesaron entre 200-225 g fueron anestesiadas con halotano (1-3 % en una mezcla de 70% de

171

aire y 30% de oxígeno) y la temperatura de sus cuerpos fue controlada durante la anestesia por medio del uso de mantas homeotérmicas. Una incisión de media línea dorsal de 2 cm fue hecha entonces en los niveles L5 y L6 y los grupos músculo para-vertebral bilateralmente retraídos. Los nervios espinales L5 y L6 fueron entonces expuestos y aislados y ligados ajustadamente con una sutura de seda a 6-0. Una operación sham fue llevada a cabo exponiendo los nervios espinales contralaterales L5 y L6 a un control negativo.

Allodinia táctil: las ratas fueron transferidas a una jaula de ensayo elevada con un piso de maya de alambre y se le permitió aclimatarse durante cinco a diez minutos. Una serie de monofilamentos Semmes-Weinstein fueron aplicados a la superficie plantar de las patas traseras para determinar el nivel de retiro del animal. El primer filamento usado poseía un peso de pandeo de 9,1 gms (0,96 valor de log) y fueron aplicados hasta cinco veces para ver si elicitaban una respuesta de retiro. Si el animal tenía una respuesta de retiro entonces el siguiente filamento más liviano en la serie sería aplicado hasta cinco veces para determinar si todavía se podía dar una respuesta. Este procedimiento fue repetido

con filamentos menores subsecuentemente hasta que ya no hubo respuesta y el filamento más liviano que dio una respuesta fue registrado. Si el animal no tenía una respuesta de retiro desde el filamento inicial de 9,1 g entonces filamentos subsecuentes de peso mayor fueron aplicados hasta que el filamento produjo una respuesta y este filamento fue registrado. Para cada animal se hicieron tres medidas en cada punto para producir una determinación umbral de retiro promedio. Los ensayos fueron llevados a cabo antes y en 1, 2, 4, y 24 horas luego de la administración de la droga. La Allodinia táctil y los ensayos de hiperalgesia mecánica fueron llevados a cabo concurrentemente.

Hiperalgesia mecánica: las ratas fueron transferidas a una jaula de ensayo elevada con un piso de malla de alambre y se les permitió aclimatarse durante 5 a 10 minutos. Una aguja ligeramente roma fue tocada con la superficie plantar de la pata trasera causando una pequeña herida en la piel sin penetrar la piel. La administración de la aguja para controlar las patas produjo típicamente una reacción de salto rápido, muy corta para ser temporizada por un cronómetro y arbitrariamente dada con un tiempo de retiro de 0,5

segundos. La pata lateral operada de los animales neuropáticos exhibió una respuesta de retiro exagerada a la aguja roma. Un tiempo de retiro máximo de 10 segundos fue usado como tiempo de corte. Los tiempos de retiro para ambas patas de los animales fueron medidos tres veces en cada punto de tiempo con un periodo de recuperación de cinco minutos entre aplicaciones. Las tres medidas fueron usadas para generar un tiempo de retiro promedio para cada punto de tiempo. Los ensayos de Allodinia táctil e Hiperalgnesia mecánica fueron conducidos concurrentemente.

Los compuestos fueron ensayados en cuanto a su actividad neuroprotectora después de que se produjo isquemia local y global en las ratas o de acuerdo con los procedimientos descritos en Buchan et al. (Stroke, Suppl. 148-152 (1993)) y Sheardown et al. (Eur. J. Pharmacol. 236:347-353 (1993)) y Graham et al. (J. Pharmacol. Exp. Therap. 276:1-4 (1996)).

Los compuestos fueron ensayados en cuanto a su actividad neuroprotectora después de que el daño en la cuerda espinal traumático de acuerdo con los procedimientos descritos en Wrathall et al. (Exp.

Neurology 137:119-126 (1996)) e Iwasaki et al. (J. Neuro Sci. 134:21-25 (1995)).

Las composiciones dentro del alcance de la presente invención incluyen todas las composiciones en donde los compuestos de la presente invención están contenidos en una cantidad que es efectiva para lograr su propósito intencionado. Mientras que las necesidades individuales varían, la determinación de los rangos óptimos de las cantidades efectivas de cada componente están dentro del experticio de la técnica. Típicamente, los compuestos pueden ser administrados a mamíferos, por ejemplo humanos, oralmente en una dosis de 0,0025 a 50 mg/kg, o una cantidad equivalente de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día del peso del cuerpo del mamífero que está siendo tratado por epilepsia, enfermedades neurodegenerativas, anestésicos, arritmia, depresión maniaca y dolor. Para la inyección intramuscular la dosis es generalmente alrededor de la mitad de la dosis oral.

En el método de tratamiento o de prevención de pérdida neuronal en isquemia global y focal, el trauma de la cuerda espinal y del cerebro y la hipoxia, la

hipoglicemia, el estado de epilepsia y cirugía, el compuesto puede ser administrado por inyección intravenosa en una dosis entre 0,025 a cerca de 10 mg/kg.

La dosis oral unitaria puede comprender entre 0,01 a cerca de 50 mg, preferiblemente cerca de 0,1 a cerca de 10 mg del compuesto. La dosis unitaria puede ser administrada una o más veces diariamente como una o más tabletas cada una conteniendo entre 0,1 a cerca de 10, convenientemente entre cerca de 0,25 a 50 mg del compuesto y sus solvatos.

En adición a administrar el compuesto como un químico primario, los compuestos de la invención pueden ser administrados como parte de una preparación farmacéutica que contiene portadores farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos en preparaciones que pueden ser usadas farmacéuticamente. Preferiblemente, las preparaciones, particularmente aquellas preparaciones que pueden ser administradas oralmente y que pueden ser usadas por el tipo preferido de administración, tales como tabletas, grageas, y cápsulas, y también preparaciones que pueden

ser administradas rectalmente, tal como supositorios, lo mismo que soluciones adecuadas para su administración por medio de inyección u oralmente, contienen entre cerca de 0,01 a 99% preferiblemente entre cerca de 0,25 a 75% del compuesto activo, junto con el excipiente.

También se ha incluido dentro del alcance de la presente invención están las sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Las sales de adición ácida son formadas mezclando una solución del compuesto heteroarilo particular de la presente invención con una solución de un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como el ácido clorhídrico, el ácido fumárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético y similares. Las sales básicas son formadas mezclando una solución del compuesto heteroarilo de la presente invención con una solución de una base no tóxica farmacéuticamente aceptable tal como el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser administradas a cualquier animal que puede experimentar los efectos beneficiosos de los compuestos de la invención. Entre otros tales animales están los mamíferos, por ejemplo humanos, aunque la invención no tiene el propósito de estar así limitada.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser administradas por cualesquier medios para lograr los propósitos que se tienen. Por ejemplo, la administración puede ser parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, o por vía bucal. Alternativamente, o concurrentemente, la administración puede darse por la vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, salud, y peso del receptor, la clase de tratamiento concurrente, si hay alguno, la frecuencia del tratamiento y la naturaleza y el efecto deseado.

Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención son fabricadas de una manera que es conocida en sí misma, por ejemplo, por medio de mezclado convencional, granulado, fabricación de grageas, disolución o procesos de liofilización. Así, las

preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden ser obtenidas combinando los compuestos activos con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después agregando los auxiliares adecuados, y si se desea o si es necesario, obteniendo los núcleos de las tabletas o grageas.

Los excipientes adecuados son, en particular, las cargas tales como sacaridas, por ejemplo lactosa o sucrosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato de tricalcio o fosfato de calcio con hidrógeno, lo mismo que aglomerantes tales como pasta de almidón, usando, por ejemplo almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, tragacanto, celulosa de metilo, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o pirrolidona polivinilo.

Si se desea, los agentes desintegrantes pueden ser agregados como por ejemplo los almidones anteriormente mencionados y también almidón de carboximetilo, pirrolidona de polivinilo reticulada, ágar, ácido algínico, o una sal de ellos, tal como el alginato de

sodio. Los auxiliares son, por encima de todos, los agentes reguladores de flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales de ellos, tales como el estearato de magnesio o el estearato de calcio, y/o polietilenglicol. Los núcleos de las grageas se suministran con recubrimientos adecuados que, si se desea, son resistentes a los flujos gástricos. Para este propósito, las soluciones de sacarida concentrada pueden ser usadas, las cuales pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, pirrolidona de polioivinilo, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Para poder producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, las soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato hidroxipropilmetil-celulosa son usados. Materias de tinturas o pigmentos pueden ser agregados a las tabletas o grageas y a sus recubrimientos, por ejemplo, para la identificación o para poder caracterizar las combinaciones de las dosis de compuesto activo.

Otras preparaciones farmacéuticas que pueden ser usadas oralmente incluyen las cápsulas de empuje y ajuste

hechas con gelatina, lo mismo que las cápsulas selladas blandas, hechas de gelatina y de un plastificante tal como el glicerol o el sorbitol. Las cápsulas de empuje y ajuste pueden contener los compuestos activos en la forma de gránulos que pueden estar mezclados con cargas tales como lactosa, aglomerantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven preferiblemente o se suspenden en líquidos adecuados, tales como aceites grasos o parafina líquida. Adicionalmente, se pueden agregar estabilizadores.

Las preparaciones farmacéuticas posibles que pueden ser usadas rectalmente, incluyen, por ejemplo los supositorios, que consisten de una combinación de uno o más de los compuestos activos con una base de supositorio. Tales bases de supositorio son, por ejemplo, triglicéridos sintéticos o naturales, o hidrocarburos parafínicos. Adicionalmente, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que consisten de una combinación de los compuestos activos con una base. Posibles materiales de base incluyen, por ejemplo,

triglicéridos líquidos, polietilenglicoles, o hidrocarburos de parafina.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua y soluciones alcalinas. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos como las inyecciones aceitosas apropiadas pueden ser administradas. Los disolventes lipofílicos adecuados o vehículos incluyen aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésame, ésteres de ácido graso o sintéticos, por ejemplo, oleato de metilo o triglicéridos o polietilenglicol-400 (los compuestos son solubles en PEG-400). Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión e incluyen, por ejemplo, celulosa de sodio carboximetilo, sorbitol, y/o dextran. Opcionalmente la suspensión puede también contener estabilizadores.

Los siguientes ejempllos son ilustrativos, pero no limitativos del método y composiciones de la presente invención. Otras modificaciones adecuadas y adaptaciones de la variedad de condiciones y parámetros normalmente

encontrados en terapia clínica y que son obvios para aquellos versados en la técnica están dentro del espíritu y alcance de la invención.

EJEMPLO 1

4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxamida

a) 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona: Una mezcla de 4-fluorofenol (4,45 g, 39,3 mmol), 4-fluoroacetofenona (4.4 ml, 36 mmol), y carbonato de potasio (13 g, 94 mmol) en DMF (40 ml) fue puesto en reflujo durante la noche. La mezcla se le permitió enfriarse a temperatura ambiente, y luego se particionó entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa separada fue extraída con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas fueron lavadas con una solución de hidróxido de sodio acuosa (2N, 200 ml), lavada doble vez con agua (200 ml, cada una), secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y evaporada bajo presión reducida para dar un aceite oscuro. El aceite solidificado sobre un aparato a temperatura ambiente durante la noche. El peso del crudo 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona fue de 6,7 g (80%).

¹H NMR

(CDCl₃): 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.11-7.06 (m, 4H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H).

b) 3-dimetilamino-1-[4-(4-fluorofenoxi)]fenil]-propenona: una mezcla de crudo 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona (17,9 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal (2,6 ml, 18,4 mmol) en DMF (20 ml) fue puesto en reflujo durante 24 horas. La solución fue entonces particionada entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa fue extraída doble vez con acetato de etilo y las capas de acetato de etilo combinadas fueron lavadas doble vez con agua, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y evaporadas bajo presión reducida para obtener 3-dimetilamino-1-[4-(4-fluorofenoxi)]fenil]-propenona como un sólido amarillo, mp 115-118° C.

c) 2-metil-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina: hidrocloreuro de acetamida (2,00 g, 20,1 mmol) y tert-butoxido de potasio (2,37 g, 20,1 mmol) en THF anhidroso (20 ml) fue puesto en reflujo durante 50 minutos. 3-dimetilamino-1-[4-(4-fluorofenoxi)]fenil]-propenona (3,96 g, 13,9 mmoles) en THF anhidroso (20 ml) se agregó a la reacción y se puso en reflujo durante cuatro horas

adicionales. La reacción se le permiti' enfriarse a temperatura ambiente y concentrada en vacío. El residuo fue particionado entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa fue extraída doble vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y evaporadas bajo presión reducida para dar sólido. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (7:3 hexano/acetato de etilo) para dar 1,7 g (44%) del compuesto titulado como un sólido amarillo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 6H), 2.77 (s, 3H).

d) Ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxílico: 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2-metilpirimidina (1,70 g, 6,03 mmoles) y dióxido de selenio (1,16 g, 10,4 mmoles) en pirimidina (40 ml) fue puesto en reflujo durante la noche. La mezcla fue filtrada para remover un sólido que se había formado. El filtrado fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue agregado a una solución de hidróxido de sodio acuoso al 2N. El sólido resultante fue recolectado por filtración y particionado entre ácido clorhídrico acuoso (2N) y

acetato de etilo. La capa acuosa fue extraída dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y evaporadas bajo presión reducida para dar 1,5 g (80%) del ácido como un sólido.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.95 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H).

e) 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxamida: una mezcla de Ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxílico (1,00 g, 3,23 mmoles) y diimidazol carbonilo (1,10 g, 6,78 mmoles) en DMF (10 ml) fue agitado a temperatura ambiente durante dos horas. Acetato de amonio sólido (2,10 g, 27,2 mmoles) fue entonces agregado a la reacción. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada varias veces con agua, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (gradiente entre 100% de acetato de etilo a 95:5 de acetato de etilo/metanol) para dar 669 mg (67%) del producto deseado como un sólido amarillo, mp 180-182° C. ^1H RMN

(DMSO- d_6): δ 8.94 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.34 (bs, 1H), 8.15 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.30 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.12, (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

Los siguientes compuestos fueron preparados similarmente:

Ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxílico metilamida;

Ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxílico dimetilamida;

Ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxílico tert-butilamida;

4-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxamida;

4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxamida; y

4-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxamida

Adicionalmente los siguientes compuestos pueden ser preparados similarmente:

4-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxamida;

4-[4-(3-cloro-2-cianofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxamida; y

4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-pirimidina-2-carboxamida;

EJEMPLO 2

2-metanosulfonil-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina

a) 2-tiometil-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina una mezcla de 3-dimetilamin-1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]propenona (551 mg, 1,93 mmoles) y tiourea (294 mg, 3,86 mmol) suspendidos en 5 ml de etanol fue tratado con 1,6 ml (1,93 mmoles) de una solución de partida preparada a partir de 382 mg de 85% de KOH en 5 ml de etanol agregado gota a gota por medio de una jeringa. La solución resultante fue calentada con reflujo durante 4 horas. Una vez temperatura ambiente, el precipitado amarillo (348 mg) que formó fue aislado por filtración y lavado con etanol (2 ml). El sólido (338 mg) fue entonces suspendido en 5 ml de agua y 0,25 ml (2,6 mmoles) de sulfato de dimetilo fue agregado. Después de 5 minutos, se agregó 1,6 ml de una solución de NaOH acuosa al 2N. después de agitación durante la noche, la mezcla

188

fue extraída con éter (3 x 15 ml). Las capas orgánicas fueron extraídas, lavadas agua y salmuera, secadas (Na_2SO_4) y concentradas. La cromatografía flash (gel de sílice; 3:1 hexano/acetato de etilo) logró dar 226 mg de tiol como un sólido muy blanco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.51

(d, 1H, $J=5.1$ Hz), 8.08 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.31 (d, 1H, $J=5.5$ Hz), 7.11-7.00 (m, 6H), 2.64 (s, 3H).

b) 2-metanosulfonil-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina: una solución de 205 mg (0,656 mmol) de 2-tiometil-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina en 8 ml de CH_2Cl_2 fue tratada con una solución de 321 mg de ácido m-cloroperoxibenzoico (57 a 86%) en CH_2Cl_2 (2 ml). Después de agitación durante dos horas a temperatura ambiente, la reacción fue extraída con 20 ml cada una de agua, una solución de sulfito de hidrógeno de sodio acuoso al 5%, agua y salmuera. Después de secado (Na_2SO_4), el disolvente fue removido en vacío y el residuo fue purificado por cromatografía flash (gel de sílice; 3:1 EtOAc/hexano) lográndose 183 mg (81%) del compuesto titulado como un sólido blanco, mp 164-147° C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.90 (d, 1H, $J=5.5$ Hz), 8.19 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J=5.5$ Hz), 7.13-7.09 (m, 6H), 3.45 (s, 3H).

EJEMPLO 3

1-[4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-il]-
etanona

a) Ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico etil éster: Una mezcla de ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico (3,15 g, 10,2 mmoles), iodoetano (2,0 ml, 25 mmoles), y carbonato de cesio (7,00 g, 21,5 mmoles) en DMF (100 ml) fue mantenido entre 70 a 80° C durante 16 horas. La mezcla fue entonces particionada entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa fue extraída doble vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas tres veces con agua, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y evaporadas bajo presión reducida para dar un aceite. La purificación por cromatografía de columna (1:1 Hexano/acetato de etilo) dio el producto deseado (2,14 g, 62% como un aceite que fue solidificado luego de colocarlo a temperatura ambiente durante la noche, mp 61-63° C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.12-7.05 (m, 6H), 4.55 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

b) 1-[4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-il]-etanona: a una solución de ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico etil éster (0,66 g, 19,95 mmol) en THF anhidroso (20 ml) a -78°C bajo nitrógeno fueron agregados a una solución al 1,4 m de bromuro de magnesio de metilo en éter (1,4 ml, 1,96 mmoles) en una porción. La reacción fue agitada a -78°C durante 30 minutos, calmada con agua y particionada entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y evaporadas bajo presión reducida para dar un sólido. El producto crudo fue entonces sometido a una cromatografía de columna (6:4 hexano/acetato de etilo) lográndose 0,36 g (60%) del producto deseado como un sólido.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.90 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.09-7.06 (m, 6H), 2.85 (s, 3H).

EJEMPLO 4

2-[4-(4-cloro-2-fluorofenooxi)fenil]pirimidina-4-carboxamida

a) 4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)benzonitrilo: una mezcla de 4-fluorobenzonitrilo (5,0 g, 41,3 mmoles), 4-cloro-2-fluorofenol (4,7 ml, 44 mmoles), y carbonato de potasio (13,8 g, 99,8 mmoles) en DMF (100 ml) fue puesto en reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo, lavada doble vez con una solución de hidróxido de sodio acuoso al 2N, lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada bajo presión reducida para dar un sólido amarillo muy claro. El peso del producto crudo fue de 7,56 g (74%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.27 – 7.07 (m, 3H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

b) 2-[4-(4-cloro-2-fluorofenooxi)fenil] -4-metilpirimidina: gas de cloruro de hidrógeno fue burbujeado a través de una solución de 4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)benzonitrilo (1,64 g, 6,64 mmoles) en etanol (100 mL) bajo N_2 a 0°C durante 15 minutos. La solución fue detenida, y la agitación a temperatura ambiente

durante 24 horas y concentrada hasta secarse. El residuo fue disuelto en etanol (100 ml), carbonato de amonio (6,3 g), 65 mmoles fue agregado y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue evaporado bajo presión reducida para dar un sólido blanco. El intermedio crudo no fue purificado, y fue llevado a la siguiente etapa.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.90 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.40–7.25 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.4$, 2H).

Una mezcla de la amidina cruda y de tert-butoxido de potasio (0,72 g, 6,1 mmoles) en metanol (100 ml) fue puesto en reflujo durante 30 minutos. Acetilacetaldehido dimetilo (AADDA; 0,8 mL, 5,4 mmoles) fue agregado y la reacción fue calentada bajo reflujo durante la noche. Tert butóxido de potasio adicional (0,72 g, 6,1 mmoles) y AADDAA (0,08 ml, 5,4 mmoles) fueron agregados. Después de 6 horas en reflujo, la reacción se le permitió enfriarse a temperatura ambiente y se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa fue extraída una vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de sodio, filtradas, y evaporadas bajo presión reducida para dar un sólido café oscuro. La

cromatografía de columna (85/15 hexano/acetato de etilo a 8/2 hexano/acetato de etilo) logró dar 0,90 g (43% del producto del benzonitrilo) del producto deseado como un sólido.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.60 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24-7.02 (m, 6H), 2.56 (s, 3H).

c) Ácido 2-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-4-carboxílico: Una mezcla de 2-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-4-metil-pirimidina (0,90 g, 2,87 mmoles), y dióxido de selenio (0,62 g, 5,6 mmoles) en piridina (50 ml) fue puesto en reflujo durante la noche. La mezcla se le permitió enfriarse a temperatura ambiente, luego se filtró a través de una cama de celita. El filtrado fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en acetato de etilo y lavado doble vez con una solución de ácido clorhídrico acuosa al 2N. la capa orgánica fue separada, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada bajo presión reducida para dar 0,808 g (82%) de un sólido amarillo claro.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 2H)

d) 2-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-4-carboxamida: Una solución de ácido 2-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-4-carboxílico (0,6 g, 1,74 mmol), y diimidazol carbonilo (0,54 g, 3,3 mmol) en DDMF (20 ml) fue agitado a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 30 minutos. Se agregó acetato de amonio sólido (2,0 g, 26 mmoles) y la reacción fue agitada durante la noche. La reacción fue entonces diluida con acetato de etilo, lavada tres veces con agua, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada bajo presión reducida para dar un sólido amarillo. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (4:1 diclorometano/acetato de etilo) para dar 331 mg (55%) del producto final como un sólido blanco, mp 198-200° C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.01 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.75 (bs, 1H).

Los siguientes compuestos fueron preparados similarmente:

Ácido 2-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-4-carboxílico metil-amida

EJEMPLO 5

2-cloropirimidina-4-carboxamida

a) 2-hidroxi-4-pirimidinecarboxaldehído, oxima: una solución de hidrocloruro de 4-,etil-2-pirimidinol (14,7 g, 0,100 mmol) en 100 ml de 50% de HOAc acuoso a 12° C fue tratado con NaNO₂ sólido (10,47 g, 0,150 moles) agregados en una porción. Un gas café salió y un precipitado amarillo fue formado a medida que la temperatura de la reacción creció a 42° C. Después de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, el precipitado sólido fue aislado por filtración y lavado con agua fría (2 x 50 ml). El sólido resultante fue recristalizado a partir de 550 ml de agua hirviendo, lográndose 11,9 g (85%) de la oxima como agujas café amarillas, mp 222 -226° C (de composición).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.4 (br s, 1H), 11.9 (br s, 1H), 7.95 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 6.6 Hz).

b) 2-cloro-4-cianopirimidina: al POCl_3 nítido (40 mL, 65,8 g) 0,429 moles) enfriado en una baño de agua con hielo se le agregó el sólido en polvo oxima de 2-hidroxi-4-pirimidinacarbixaldehído (10,0 g, 71,9 moles) en porciones. El baño frío fue removido y la mezcla fue lentamente calentada hasta reflujo. Cuando la reacción inició el reflujo en si misma, el calentamiento se detuvo. Una vez que el reflujo pasó, se agregó N,N-dimetilanhilina nítida (5 mL, 4,78 g, 39,4 mmoles) por medio de una jeringa. La solución oscura resultante fue calentada a reflujo durante 30 minutos. Una vez a temperatura ambiente, la reacción fue lentamente agregada a 300 g de hielo raspado. La mezcla oscura resultante fue extraída con éter (4 x 100). Las capas de éter logradas fueron lavadas con agua (2 x 50 mL), una solución de NaHCO_3 acuosa saturada (2 x 50 mL) y agua (2 x 50 mL). Después de secado (Na_2SO_4) la mezcla fue filtrada y concentrada en vacío. 1,5 g del aceite rojo resultante fue disuelto en un mínimo de CH_2Cl_2 y se agregó a 15 cm de sílice de flash en una columna de diámetro de 4 cm. La elución con 100% dio 1,4 g de un sólido amarillo. El resto del aceite rojo (3,6 g) fue cromatografiado sobre gel de sílice, lográndose un total de 4,72 g (47%) de nitrilo como un sólido amarillo, mp 49,5-52° C.

¹H NMR

(CDCl₃): δ 8.89 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 4.8 Hz).

c) 2-cloropirimidina-4-carboxamida: a 15 mL de H₂SO₄ concentrado a 15° C se agregó finamente molido 2-cloro-4-cianopirimidina (4,0 g, 28,7 mmoles). La mezcla que fue formada se le permitió calentarse a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La solución amarillo clara resultante fue entonces agregada lentamente a 80 g de hielo raspado. La mezcla fue filtrada, lavada con agua fría (2 x 25 mL) y una solución de NaHCO₃ acuosa saturada (25 mL), para dar 490 mg de la amida como un sólido amarillo, mp 151-152° C. El licor madre fue extraído con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas logradas fueron lavadas con agua (25 ml) y una solución de NaHCO₃ acuosa saturada (2 x 25 ml). Después de secado (Na₂SO₄), el EtOAc fue removido en vacío lográndose 2,5 g adicional de la amida como un sólido amarillo. El producto total del compuesto titulado fue de 2,99 g (66%).

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.88 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.65 (br s, 1H), 5.93 (br s, 1H).

EJEMPLO 6

6-[(4-trifluorometoxi)fenil]piridina-2-carboxamida

a) 6-bromopiridine-2-carboxamida: la reacción de ácido 6-bromopicolínico (Aldrich) con diimidazol de carbonilo en DMF por la adición de un exceso de acetato de amonio fue llevado a cabo como se describió anteriormente, lográndose la amida como un sólido blanco, mp 130-135° C.

¹H NMR

(CDCl₃): δ 8.17 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.73 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 5.66 (br s, 1H).

b) 6-[(4-trifluorometoxi)fenil]piridina-2-carboxamida:

Una mezcla de 6-bromopiridine-2-carboxamida (110 mg, 0,547 mmol), ácido de 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (Aldrich; 138 mg, 0,670 mmoles), carbonato de sodio (185 mg) y Pd (PPH₃)₄ (332 mg, 5 moles %) en 10 ml de tolueno y 2,5 mL, cada uno de agua y EtOH fueron calentados hasta reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue particionada entre agua y EtOAc. La capa acuosa fue lavada dos veces con EtOAc y las capas orgánicas logradas fueron lavadas con

179

agua (3x), secadas (Na_2SO_4), filtradas y concentradas hasta secado. La cromatografía flash (6:4 hexano/acetona) dio 122 mg (79%) del compuesto titulado como un sólido blanco mp 133-135° C.

¹H NMR

(CDCl_3): δ 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.96 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.76 (bs, 1H).

EJEMPLO 7

3-dimetilamino-1-{4-[4(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidin-2-il}propenona

Una solución de 1-{4-[4(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidin-2-il}etanona (0,36 g, 1,17 mmoles) y acetal N,N-dimetilformamida dimetilo (94%, 0,25 ml, 1,77 mmoles) en DMF (10 ml) fue puesto en reflujo durante varias horas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente, luego particionada entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (3 x 50 ml), secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar un aceite. El aceite fue purificado por cromatografía de

200

columna (100% de acetato de etilo a 8:2 acetato de etilo/metanol) para dar 182 mg (producto de 43%) del producto final como un sólido amarillo café, mp 151-153° C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.87 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 6H), 6.43 (bd, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.00 (s, 3H).

EJEMPLO 8

Ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico, (2-hidroxietil)amida

A una mezcla de ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico (1,03 g, 3,1 mmol), etanolamina (0,341 ml, 5,08 mmoles), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,53 g, 3,46 mmoles) en DMF (20 ml) bajo nitrógeno a 0° C se agregó 4-metilmorfolina (0,76 ml, 6,9 mmoles), e hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,68 g, 3,48 mmoles). La mezcla se le permitió calentarse hasta la temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada tres veces con agua, secada sobre sulfato de sodio, filtrada evaporada bajo

presión reducida para dar el producto deseado como un aceite.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.82 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.50 (bs, 1H), 8.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 6H), 3.88 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.70 (q, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.25 (bs, 1H).

EJEMPLO 9

Ácido 6-(4-fenoxifenil)piridina-2-carboxílico metilamida

Ácido 6-bromopicolínico (Aldrich) fue acoplado con metilamina usando diimidazol de carbonilo (CDI) como reactivo de acoplamiento para dar metilamina de ácido 6-bromopiridina-2-carboxílico. La metilamina de ácido 6-bromopiridina-2-carboxílico sufrió un acoplamiento Suzuki con ácido 4-fenoxifenilborónico, en la presencia de tetrakis (trifenilfosfina) paladio como catalizador para dar metilamina de ácido 6-(4-fenoxifenil)piridina-2-carboxílico como un sólido.

^1H

NMR (CDCl₃): δ 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18-7.06 (m, 5H), 3.08 (d, J = 5.4 Hz, 3H).

EJEMPLO 10

6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridin-2-carboxamida

a) 2-metil-6-(4-bromofenil)piridin: a una mezcla de ácido 4-bromofenilborónico (3,14 g, 15,6 mmoles), 2-bromo-6-metilpiridina (1,7 ml, 14,9 mmoles), carbonato de sodio sólido (5,1 g, 31,9 mmoles) en tolueno (60 ml), agua (15 ml), y etanol (15 ml) se agregó tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) (890 mg, 0,77 mmoles). La mezcla fue puesta en reflujo (100 a 110° C) durante la noche. La reacción se le permitió enfriarse a temperatura de cuarto, y luego se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa fue extraída una vez más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el producto crudo. La purificación por cromatografía flash (gel de sílice; 4% EtOAC/hexano) logró 2,5 g (87%) del producto como un sólido blanco.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.67-7.56 (m, 3H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H).

b) 2-metil-6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina: Una mezcla de 2-metil-6-(4-bromofenil)piridina (3,25g, 13 mmoles), 4-fluorofenol (2,5 g, 22 mmoles) carbonato de cesio (11,2 g, 34 mmoles) y polvo de cobre (4,5 g) en DMF (50 ml) fue puesto en reflujo durante la noche. La reacción se le permitió enfriarse a temperatura ambiente, filtrada y particionada entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa fue extraída dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas tres veces con agua, secada sobre sulfato de sodio, filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar un sólido que fue sometido a cromatografía flash (gel de sílice; 4 % EtOAc/hexano) para dar 1,8 g (50%) del producto como un sólido blanco.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 7H), 2.61 (s, 3H).

c) 6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridin-2-carboxamida: una mezcla de 2-metil-6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina (1,8 g 6,45 mmol) y dióxido de selenio (3,6 g, 32,4 mmoles) en piridina (30 mL) fue calentada bajo reflujo

durante la noche. Una vez a temperatura ambiente, la reacción fue filtrada a través de celita. El filtrado fue particionado entre acetato de etilo y una solución de ácido clorhídrico acuoso (2N). La capa acuosa fue extraída dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución de ácido clorhídrico acuoso (2N), secada sobre sulfato de sodio, filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar 1,8 g (90%) del ácido crudo como un sólido amarillo. El ácido crudo (1,2 g, 3,88 mmoles) fue disuelto en DMF (50 ml) y diimidazol de carbonilo (1,3 g, 8,0 mmoles) que se agregaron. La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante una hora. El acetato de amonio sólido (3,1 g, 39 mmoles) fue agregado y la mezcla fue agitada durante la noche. La reacción fue particionada entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa fue extraída dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas tres veces con agua, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el producto crudo. La purificación por cromatografía de flash (columna de gel de sílice; 65/35 hexano/acetona) logró 509 mg (42%) del compuesto titulado, mp 150-152° C.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.32 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.31 (bs, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.1, 7.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (bs, 1H), 7.27 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.07 (d, J = 9.0, 2H).

Los siguientes compuestos pueden ser preparados similarmente:

6-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]piridin-2-carboxamida;
6-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]piridin-2-carboxamida;
6-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]piridin-2-carboxamida; y
6-[4-(4-trifluorofenoxi)fenil]piridin-2-carboxamida.

Ejemplo 11

6-(4-fenoxifenil)piridin-2-carboxamida

6-(4-fenoxifenil)piridin-2-carboxamida fue preparada por el método utilizado para su 4-fluoro análogo en el Ejemplo 10, excepto que el ácido 4-fenoxifenilborónico (Aldrich) fue usado en lugar del ácido 4-bromofenilborónico.

a) 2-metil-6-(4-fenoxifenil)piridin:

¹H NMR (CDCl₃): δ

7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13-7.02 (m, 6H), 2.61 (s, 3H).

b) Ácido 6-(4-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

¹H NMR

(DMSO-d₆): δ 13.1 (bs, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 4H).

c) 6-(4-fenoxifenil)piridin-2-carboxamida

¹H NMR

(DMSO-d₆): δ 8.33 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.31 (bs, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (bs, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 4H), mp 178-180 °C, 45% de rendimiento de materiales de partida (3 etapas).

EJEMPLO 12

2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-4-carboxamida

a) 4-(4-fluorofenoxi)benzonitrilo: Una mezcla de 4-fluorofenol (5,1 g, 45,5 mmoles), 4-fluorobenzonitrilo (4,58 g, 37,8 mmoles) y carbonato de potasio (12 g, 86,8 mmoles) en DMF (150 ml) fue colocado a reflujo durante la

noche. La reacción se le permitió enfriarse a temperatura ambiente y se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa fue extraída dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas tres veces con agua, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y evaporadas bajo presión reducida para dar 7,5 g (93%) del crudo 4-(4-fluorofenoxi)benzonitrilo como sólido.

¹H NMR

(CDCl₃): δ 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.10-6.96 (m, 6H). Ref. Tanaka, A. *et al.* (*J. Med. Chem.* 41:4408-4420 (1998))

b) Acetato de 4-(4-fluorofenoxi)benzamidina: 4-(4-fluorofenoxi)benzonitrilo (4,7 g, 22,4 mmoles) fue disuelto en etanol. La solución fue enfriada a 0° C y se hizo burbujear gas de HCl a través de la solución durante 20 minutos. La reacción fue detenida y agitada a temperatura ambiente durante la noche. La solución fue evaporada bajo presión reducida y el residuo sólido que se formó fue disuelto en etanol y tratado con acetato de amonio sólido (6,0 g, 75,5 mmoles). Después de agitación durante la noche, se aisló amidina pura por filtración. El producto adicional fue aislado del filtrado. El sólido obtenido después del filtrado fue concentrado hasta

208

secado y fue triturado con hexano (4 veces) y recristalizado dos veces a partir de EtOH. El peso total de la amidina obtenida fue de 2,92 g (producto de 45%).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.77 (s, 3H).

c) 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-metilpirimidina: una solución 1M de potasio tert-butoxido en THF (11 mL) fue agregado por medio de una jeringa a una solución de acetato de 4-(4-fluorofenoxi)benzamidina (2,92 g, 10,2 mmoles) en DMF. La mezcla resultante fue calentada a 100° C durante dos horas. Acetaldehído dimetil acetal (2 mL, 13,6 mmoles) fue agregado por medio de una jeringa. La reacción fue mantenida entre 100 a 100° durante la noche cuando el TLC indicó que la reacción estaba completa. La reacción se le permitió enfriar a temperatura ambiente y se particionó entre agua y EtOAc. La capa acuosa fue extraída con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (tres veces), secadas sobre MgSO_4 , y evaporadas bajo presión reducida para dar el producto deseado como un aceite amarillo.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.60

(d, J = 5.1, 1H), 8.40 (d, J = 9.0, 2H), 7.05 – 7.00 (m, 7H), 2.57 (s, 3H).

Este material fue llevado a cabo sin purificación adicional.

d) Ácido 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-4-carboxílico: Una mezcla de 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-metilpirimidina (aceite amarillo de la etapa anterior), dióxido de selenio (3,0 g, 27 mmoles) y piridina (30 ml) fue puesto en reflujo durante la noche. La reacción se le permitió enfriarse a temperatura ambiente y se filtró para remover el metal de selenio. El filtrado fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue tratado con una solución de HCl acuosa al 2N. El sólido resultante fue triturado con hexano (3 x) y secado en vacío, lográndose 2,72 g (86%) del ácido.

¹H NMR (DMSO-d₆):

δ 13.8 (bs, 1H), 9.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

e) 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-4-carboxílico: A una solución de ácido 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-4-carboxílico (2,00 g, 6,45 mmol) en DMF se agregó diimidazol carbonilo (2,00 g, 12,3

mmoles). Después de agitación a temperatura ambiente durante una hora el acetato de amonio sólido (5,00 g, 62,9 mmoles) fue agregado. Después de agitación durante la noche a temperatura ambiente, la reacción fue particionada entre agua y EtOAc. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo y las capas orgánicas logradas fueron lavadas con agua (3 veces), secadas (Na_2SO_4), filtradas, y evaporadas bajo presión reducida para dar el producto crudo como sólido. La cromatografía de columna (gel de sílice) logró 1,1 g (55%) del producto deseado como un sólido abano claro (99, 80% puro por HPLC), mp 195-197° C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9.01 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 6H), 5.72 (bs, 1H).

El siguiente compuesto puede ser preparado similarmente:

2-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]pirimidina-4-carboxamida;

EJEMPLO 13**3,5-Diamino-6(4-fenoxifenil)pirazina-2-carboxamida**

A una mezcla de ácido 4-fenoxifenilborónico (0,22 g, 1,02 mmoles), 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxamida (0,176 g, 0,919 mmoles), carbonato de sodio (0,33 g, 2,06 mmoles) en tolueno (14 ml), etanol (3,5 ml), y agua (3,5 ml) fueron agregados tetrakis (trifenilfosfina (paladio (60 mg). La mezcla fue puesta en reflujo durante la noche. La reacción se le permitió enfriarse a temperatura ambiente, luego se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa fue extraída una vez más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el producto crudo como un sólido. La cromatografía flash (gel de sílice; 6:4 acetato de etilo/diclorometano a 7:3 acetato de etilo/diclorometano) y recristalización subsecuente a partir de cloroformo dio 81 mg (27%) del producto deseado como un sólido blanco.

¹H NMR

(CDCl₃): δ 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (bs, 1H), 7.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 4H), 5.26 (bs, 1H), 4.97 (s, 4H).

EJEMPLO 14

6-(4-fenoxifenil)pirazina-2-carboxamida

a) 2-cloro-6-(4-fenoxifenil)pirazina: Una mezcla de ácido 4-fenoxifenilborónico (0,54 g, 2,52 mmol), 2,6-dicloropirazina (1,28 g, 7,73 mmoles), carbonato de sodio (1,15 g, 7,18 mmoles), y tetrakis (trifenil fosfina)paladio (0,15 g, 0,13 mmoles) en tolueno (50 ml), etanol (12 ml), y agua (12 ml) fueron calentados en reflujo durante la noche. La reacción se le permitió enfriarse a temperatura ambiente, luego se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa fue extraída una vez más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar un producto crudo como un sólido. La purificación por cromatografía de columna dio 0,49 g (69%) de 2-cloro-6-(4-fenoxifenil)pirazina como un sólido.

¹H NMR

(CDCl₃): δ 8.87 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 4H).

b) 6-(4-fenoxifenil)pirazina-2-carboxamida: Una mezcla de 2-cloro-6-(4-fenoxifenil)pirazina (0,49 g, 1,73 mmoles), cianuro de potasio (98%, 0,30 g, 4,51 mmoles), y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0,10 g, 0,086 mmoles) en DMF fueron puestos en reflujo durante la noche. El trabajo como se describió anteriormente y la cromatografía de columna dio 35 mg (17%) de 6-(4-fenoxifenil)pirazina-2-carboxamida como un sólido.

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.30

(s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (bs, 1H), 7.40 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21-7.08 (m, 5H), 5.84 (bs, 1H).

EJEMPLO 15

2-[4-(4-Nitrofenoxi)fenil]-4-metil-[1,3,5]triazina

a) N-Dimetilaminometileno-4-(4-nitrofenoxi)benzamida:

Una solución de 4-(4-nitrofenooxi)benzonitrilo (0,90 g, 3,75 mmoles), hidróxido de potasio en agua (20 g, 30 mmol) en agua (10 ml), una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (4 ml, 39 mmoles) y etanol (50

ml) fueron puestos en reflujo durante varias horas. La reacción se le permitió enfriarse a temperatura de cuarto, y luego se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica separada fue lavada varias veces con agua, secada sobre MgSO_4 , filtrada y evaporada bajo presión reducida para dar la amida intermedia como un sólido. La amida y acetal de N,N-dimetilformamida dimetilo en DMF (20 ml) fueron calentados hasta 100 a 120° C durante dos horas. Una vez a temperatura ambiente, el agua fue agregada y 0,93 g, 79%) de la amida fue aislada por filtración como un sólido amarillo ^1H

NMR (CDCl_3): δ 8.66 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.22 (s, 3H).

b) 2-[4-(4-Nitrofenoxi)fenil]-4-metil-[1,3,5]triazina:
Una mezcla de N-dimetilaminometileno-4-(4-nitrofenoxi)benzamida (0,93 g, 2,97 mmoles), hidrocloreuro de acetaminidina (0,32 g, 3,2 mmoles y tert-butóxido de potasio (95%, 0,33 g, 2,79 mmoles) en dioxano fue puesto en reflujo durante la noche. La reacción se le permitió enfriarse a temperatura ambiente, luego se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa fue extraída una vez más con acetato de etilo. Las capas

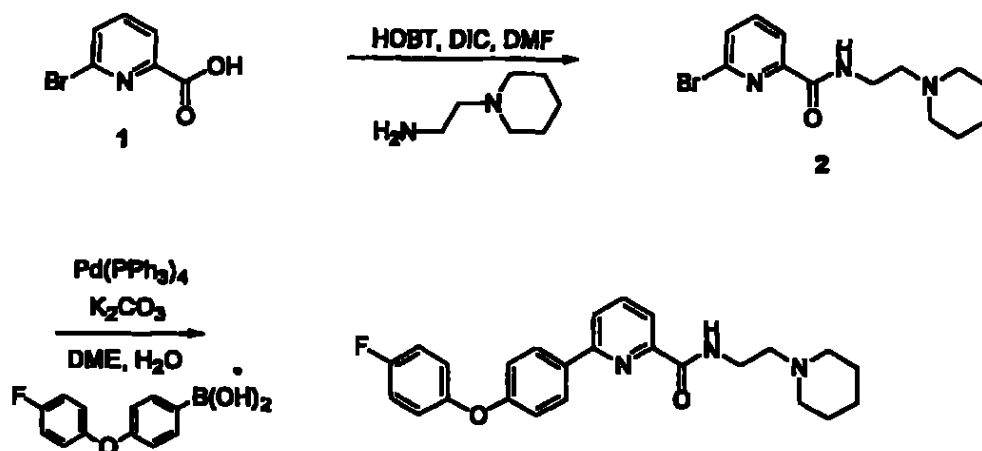
orgánicas combinadas fueron lavadas dos veces con agua, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el producto crudo. La purificación por cromatografía de columna dio 24 mg (3%) del compuesto titulado como un sólido amarillo claro, mp 148 a 149° C.

¹H NMR

(CDCl₃): δ 9.08 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H).

EJEMPLO 16

Ácido 6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridino carboxílico
N-piperidiniletilamida (3)



a) Ácido 6-bromopiridina-2-carboxílico N-piperidiniletilamida (2): A una solución de ácido 6-

bromopicolínico (5,0 g, 24,8 mmoles) (1) y 1-(2-aminoetil)-piperidina (3,3 g, 26,0 mmoles) en DMF se agregó N-hidroxibenzotriazol (HOBt) (3,4 g, 24,8 mmoles) y 5-(3,4-dimetil-1-triazenil)-1H-imidazol-4-carboxamida (DIC) (3,1 g, 24,8 mmoles). La reacción se le permitió agitarse durante 24 horas a temperatura ambiente. La reacción fue diluida con ciclorometano, y agua fue agregada entonces. Las fases fueron separadas, y la fase acuosa fue extraída doble vez con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio. La solución fue filtrada y luego concentrada para dar el producto como un sólido amarillo pálido. La purificación del compuesto 2 fue entonces llevada a cabo por cromatografía de gel de sílice.

b) Ácido 6-[4-(fluorofenoxi)fenil]piridina carboxílico N-piperidiniletílamida (3): ácido 4-(4-fluorofenoxi)fenil borónico (557 mg, 2,4 mmol) fue agregado a una solución del compuesto 2 (624 mg, 2,0 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (DME) (6 ml) seguido por agua (2 ml) y carbonato de potasio (746 mg, 5,4 mmoles) $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (92 mg, 0,08 mmoles) fueron agregados a esta mezcla y la reacción fue calentada a 85° C durante 16 horas bajo una atmósfera de argón. La reacción se le permitió enfriarse a temperatura

ambiente, y las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio. La solución fue filtrada, concentrada y luego filtrada sobre una cama de florisil para dar el compuesto crudo 3. La purificación del compuesto 3 fue entonces llevada a cabo por cromatografía de gel de sílice.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (bs, 2H), 1.61-1.67 (m, 4H), 2.48 (bs, 2H), 2.59 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 7.05-7.07 (m, 5H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.81-7.91 (m, 5H), 8.80 (bs, 1H).

EJEMPLO 17

6-(4-tert-butilfenil)piridino-2-carboxamida (8a)

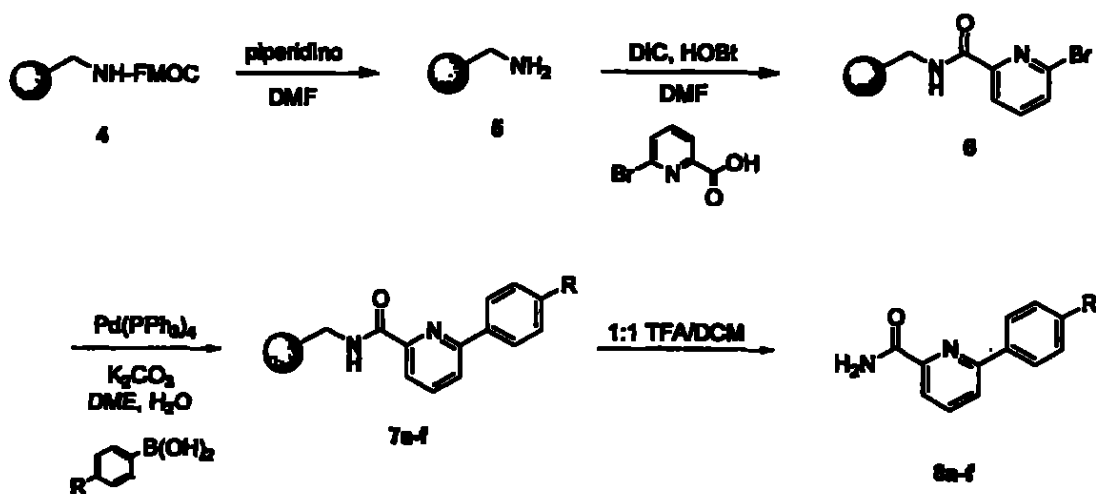
6-(4-n-butilfenil)piridino-2-carboxamida (8b)

6-(4-i-propilfenil)piridino-2-carboxamida (8c)

6-(4-tiometilfenil)piridino-2-carboxamida (8d)

6-(4-etoxifenil)piridino-2-carboxamida (8e)

6-(4-metoxifenil)piridino-2-carboxamida (8f)



- a R = *tert*-butyl
- b R = *n*-butyl
- c R = *i*-Pr
- d R = SMe
- e R = OEt
- f R = OMe

a) Compuesto 6: 20% de piperidina en DMF fueron agregados a resina poliestireno-Rinkamida que tiene el grupo protector 9-fluoroenilmetoxycarbonilo (FMOC) (resina PS-rink-NH-FMOC) (4) (4,45 g, 4,14 mmol) en una vasija de reacción de fase sólida, y la reacción fue agitada durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La resina fue lavada (dos veces con DMF, dos veces con diclorometano, DMF) y luego tratada nuevamente con 20% de piperidina en DMF. Fue agitada por una hora adicional, y la secuencia de lavado fue repetida. Se agregó DMF a la resina, seguido por N-hidroxibenzotriazol (HOBT) (3,4 g,

24,8 mmoles), ácido 6-bromopicolínico (1, 5,0 g, 24,8 mmoles), y una solución de 5-(3,4-dimetil-1-triazenil)-1H-imidazol-4-carboxamida (DIC) (3,1 g, 24,8 mmoles) en DMF. La mezcla fue agitada durante 24 horas a temperatura ambiente y luego fue drenada. La resina fue lavada (dos veces con DMF, dos veces con diclorometano, DMF) y secada. El compuesto 6 fue partido en vasiijas de reacción individuales.

b) Los compuestos 7a-7f: 1,2-dimetoxietano (DME) (2,5 ml) fue agregado a las vasiijas de reacción individual que contenían el compuesto 6 (0,25 mmoles), seguido por la adición de ácido fenilborónico (1,5 mmoles). A esta mezcla se le agregó agua (1,0 ml), carbonato de potasio (3,8 mmoles), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,043 mmoles). Las reacciones fueron calentadas a 85° C durante 16 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, las reacciones fueron drenadas, y la resina fue lavada (1:1 DME-agua dos veces, agua, 1:1 DME-agua dos veces, DME dos veces, agua dos veces, THF dos veces, diclorometano dos veces) para lograr 7a a 7f.

c) Compuestos 8a a 8f: los compuestos 7a-7f fueron agitados en la presencia de 1:1 ácido trifluoroacético

(TFA)-diclorometano durante 1,5 horas. Las reacciones fueron filtradas, las resinas fueron lavadas con diclorometano, y el disolvente fue entonces evaporado. La purificación de los compuestos 8a a 8f fue llevada a cabo filtrando primero sobre una cama de florisil seguido por subyección a cromatografía de gel de sílice.

6-(4-tert-butilfenil)piridino-2-carboxamida (8a):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (s, 9H), 5.65 (bs, 1H), 7.55 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.85-7.99 (m, 4H), 8.05 (bs, 1H), 8.15 (d, 1H, J = 8.6 Hz).

6-(4-n-butilfenil)piridino-2-carboxamida (8b)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.36-1.42 (m, 2H), 1.61-1.69 (m, 2H), 2.69 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 5.68 (bs, 1H), 7.32 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.86-7.94 (m, 4H), 8.03 (bs, 1H), 8.13 (d, 1H, J = 7.3 Hz).

6-(4-i-propilfenil)piridino-2-carboxamida (8c)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (d, 6H, J = 6.9 Hz), 2.95-3.02 (m, 1H), 5.65 (bs, 1H), 7.37 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.86-7.95 (m, 4H), 8.05 (bs, 1H), 8.14 (d, 1H, J = 7.3 Hz).

6-(4-tiometilfenil)piridino-2-carboxamida (8d)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.56 (s, 3H), 7.38 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.93-8.09 (m, 5H).

6-(4-etoxifenil)piridino-2-carboxamida (8e)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.46 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 4.11 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 7.01 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.82-7.91 (m, 2H), 7.97 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 8.01 (bs, 1H), 8.10 (d, 1, J = 8.6 Hz H).

6-(4-metoxifenil)piridino-2-carboxamida (8f)

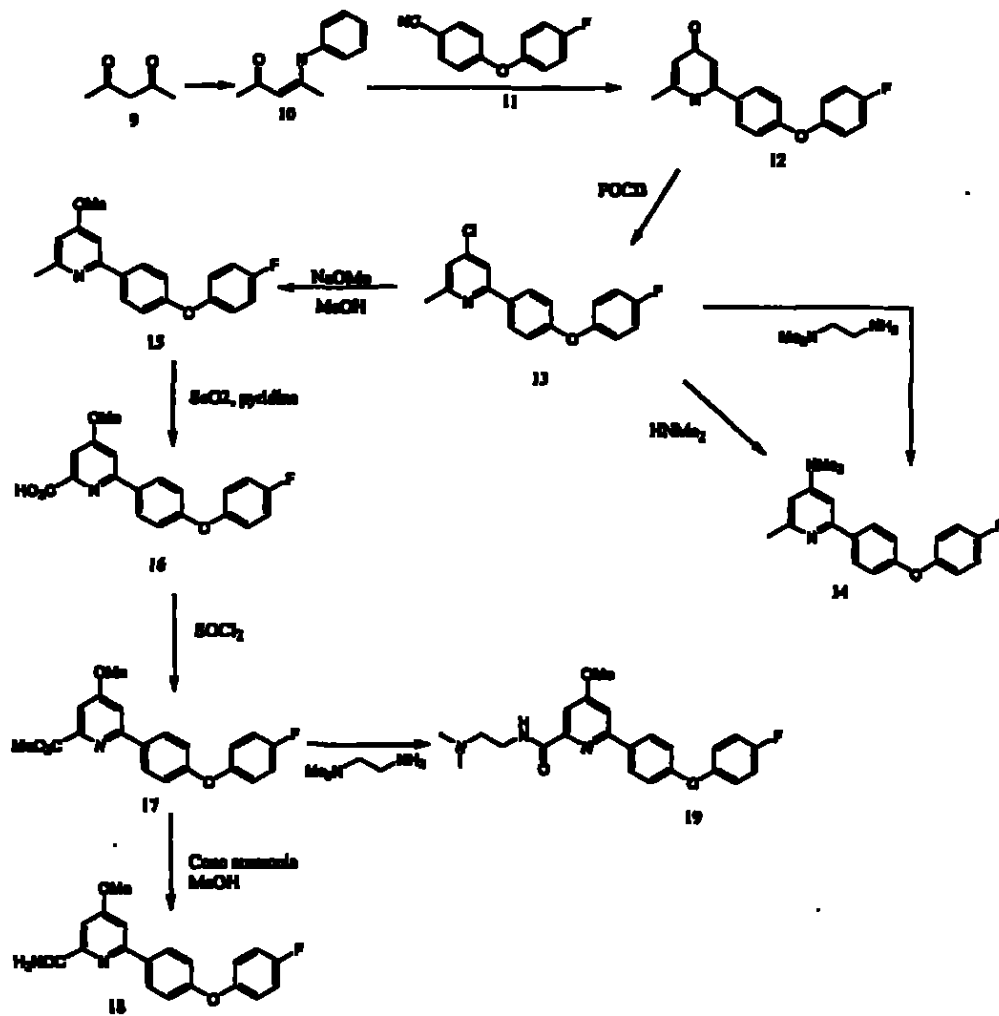
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.90 (s, 3H), 7.05 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.90-8.05 (m, 5H).

EJEMPLO 18

2-metil-4-dimetilamino-6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina (14)

4-metoxi-6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina-2-carboxamida (18)

Ácido 4-metoxi-6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina-2-carboxílico dimetilaminoetilamida (19)



Los productos de las anteriores reacciones no fueron optimizados. El espectro MS para todos los compuestos fue obtenido con LCMS. Las reacciones fueron seguidas por sea por TLC o/y LCMS o/y ^1H RMN.

a) Compuesto 10: Una solución de 10 g (100 μ moles) de 2,4-pentadion (9) y 11,2 g (120 mmol) de anilina en 100 ml de tolueno y una cantidad catalítica de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico fue puesta en reflujo en un frasco de fondo redondo equipado con un aparato azotrópico y condensador durante 21 horas. La solución fue concentrada hasta secado y el producto fue secado sin purificación.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.35 (t, 2H, $J=5.69$ Hz), 7.19 (t, 1H, $J=6.4$ Hz), 7.10 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 5.19 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

b) 2-metil-6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-piridinona (12): 31 ml de 1,6 M n-BuLi (50 mmol) fue agregado gota a gota a una solución de 7,21 g (51 μ moles) de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina en 80 ml de THF a -78°C bajo una atmósfera inerte. Después de la adición, la mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos a la misma temperatura. Una solución de 3 g (17 μ moles) del compuesto 10 en 10 ml de THF a -78°C fueron agregados a esta solución gota a gota. Después de la adición, la mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos. A la solución rojo oscura resultante se agregó gota a gota una solución de 2,7 g (17 μ moles) del compuesto 11 en 13 ml de THF a -78°C . Después de la adición, la mezcla fue

calentada lentamente a -50° y agitada a esa temperatura durante una hora. La mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada fría de NH_4Cl y extraída doble vez con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con salmuera saturada, secada con sulfato de magnesio y filtrada. El filtrado fue concentrado hasta secado. 2-metil-6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-piridinona fue usado sin purificación.

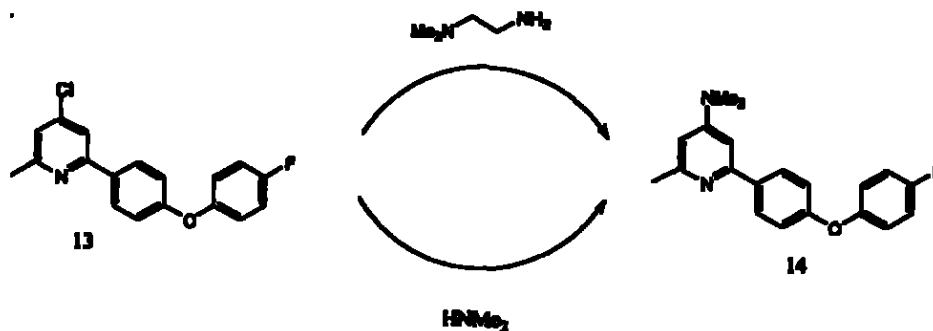
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.54 (d, 2H, $H=3.8$ Hz), 7.31 (m, 2H), 6.90-7.10 (m, 4H), 5.23 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 2.03 (s, 3H).

c) 4-cloro-2-metil-6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina (13): a un frasco que contenía 20 ml de POCl_3 a 120° C en baño de aceite fue agregado cuidadosamente una solución de 5 g (17 mmoles) del compuesto crudo 12 y 2,6 ml de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (DBU) (17 moles) en 20 ml de cloruro de metileno. Después de la adición, la mezcla de reacción fue puesta en reflujo durante una hora. La mezcla resultante fue concentrada hasta secado y diluida con acetato de etilo (EtOAc). El NaHCO_3 acuoso saturado fue agregado cuidadosamente a la solución para ajustar el pH entre 5 y 6. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con el mismo volumen de

EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron entonces lavadas con salmuera y secadas con sulfato de magnesio, filtradas y concentradas hasta el secado. El residuo fue purificado con cromatografía flash (gel de sílice, 5% de EtOAc/hexano) para obtener 1,8 g del compuesto 13 y 850 mg de una mezcla de compuesto 13 y un compuesto 11 que no reaccionó. ^1H

NMR (CDCl_3): δ 7.93 (d, 2H, $J=6.7$ Hz), 7.48 (d, 1H, $J=1.36$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 7.00 (m, 6H), 2.59 (s, 3H). MS: 314.1.

d) 2-metil-4-dimetilamino-6-[4-(4-fluorofenoxi)-fenil]piridina (14):



Método 1: una mezcla de 800 mg (2,5 mmoles) del compuesto 13 y 101 mg de 60% de NaH (2,5 mmoles) en 5 ml de N,N-dimetil etilendiamina fueron calentados en un tubo sellado a 120° C durante 6 horas. A la mezcla de reacción enfriada le agregó cuidadosamente metanol para calmar el

NaH. La mezcla resultante fue concentrada a secado, y el residuo fue purificado por cromatografía flash (gel de sílice, 10% de MeOH/CH₂Cl₂ con 1% de NH₄OH) para obtener 100 mg del compuesto 14.

Método 2: a un frasco de fondo redondo con tres cuellos a -78° C, se condensó dimetilamina y luego se transfirió a una vasiija sellada que contenía el compuesto 13 a -78° C. La vasiija sellada fue lentamente calentada hasta temperatura ambiente y agitada durante 48 horas para dar una conversión limpia al 10%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.89

(d, 2H, J=6.7 Hz), 7.00 (m, 6H), 6.69 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.35 (d, 1H, J=2.3 Hz), 3.03 (s, 6H), 2.51 (s, 3H). MS: 323.2.

e) 2-metil-4-metoxi-6-[4-(4-

fluorofenoxi)fenil]pirimidina (15): un tubo sellado que contenía 1,8 g (4,8 mmoles) del compuesto 13 en 10 ml de 25% en peso de NaOMe en metanol fueron calentados a 85° C durante 4 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y concentrada a secado y diluida con acetato de etilo. La mezcla fue lavada con NH₄Cl acuoso saturado y luego con salmuera. La fase orgánica fue secada con sulfato de

magnesio, filtrada y concentrada hasta secado para dar 1,5 g de un compuesto limpio 15.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.92 (d, 2H, $J=6.8$ Hz), 7.00 (m, 7H), 6.62 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 3.88 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). MS: 310.2.

f) Ácido 4-metil-4-metoxi-6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico (16): a una solución de 1,5 g (4,8 mmol) del compuesto 15 en 36 ml de piridina se agregaron 21 g de SeO_2 (19 mmoles) y la solución resultante se puso en reflujo durante tres días. La mezcla de reacción enfriada fue concentrada a secado y diluida con metanol, filtrada y concentrada para dar una conversión del 100%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.92 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.69 (s, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.07 (m, 4H), 3.97 (s, 3H). MS: 320.9.

g) Ácido 4-metoxi-6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina-2-carboxílico metil éster (17): a una solución de metanol del compuesto crudo 16 se agregó lentamente 0,701 ml (9,6 mmoles) de cloruro de tienilo cuidadosamente. Después de la adición, la solución resultante se puso en reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción enfriada fue filtrada, y concentrada a secado. El residuo fue entonces

filtrado por medio de un tapón de gel de sílice con 10% de Et₃N en EtOAc. El filtrado fue concentrado a secado para obtener 1,6 g del compuesto limpio 17.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.98 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.61 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.33 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.00 (m, 6H), 4.05 (s, 3H), 4.00 (s, 3H). MS: 354.1.

h) 4-metoxi-6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina-2-carboxamida (18): 140 mg (0,39 mmoles) del compuesto 17 fueron agregados a una solución de 10 ml de NH₃ al 2M en metanol y la solución resultante fue agitada durante 12 horas. La mezcla fue entonces concentrada hasta secado y el sólido resultante fue recrystalizado en metanol para dar 67 mg de 4-metoxi-6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina-2-carboxamida limpio (18).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.31 (d, 2H, J=8.9 Hz), 8.27 (bs, 1H, N-H), 7.70 (bs, 1H, N-H), 7.61 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.47 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.26 (t, 2H, 8.7 Hz), 7.13 (m, 2H), 7.03 (d, 2H, J=9.0 Hz), 3.94 (s, 3H). MS: 339.2.

i) Ácido -metoxi-6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina-2-carboxílico dimetilaminoetilamida (19): el exceso de N,N-dimetil etileno diamina fue agregado a la solución de 200 mg (0,56 mmoles) del compuesto 17 en 10 ml de metanol, y la solución resultante fue agitada a temperatura

ambiente durante 4 días a cuyo tiempo la conversión fue completa. La mezcla de reacción fue concentrada a secado. Se agregó HCl en Et₂O al residuo y el sólido fue recristalizado para obtener el compuesto limpio 19.

¹H NMR

(CDCl₃): δ 8.97 (bs, 1H, N-H), 8.10 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.61 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.32 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.05 (m, 6H), 4.00 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.27 (bs, 1H), 2.85 (s, 3H). MS: 410.2.

EJEMPLO 19

4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxamida como anticonvulsionante

La habilidad del 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxamida para bloquear daños inducidos por electrochoque máximos (MES) fue determinado de acuerdo con el método anterior.

4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxamida fue administrada p.o. a ratones 30 minutos antes del procedimiento de ensayo. El compuesto exhibió protección contra MES con un ED₅₀ (la dosis de protección al 50% de los animales) de 1,6 mg/kg.

Los siguientes compuestos en la tabla 1 fueron ensayados de acuerdo después a una administración p.o. y también después de una inyección i.v. los compuestos fueron inyectados i.v. 15 minutos antes del procedimiento del ensayo.

Tabla 1
Evaluación del antoconvulsionante después de
administración oral e inyección intravenosa a ratones

Nombre del Compuesto	MES p.o. ED50/mg/kg	MES i.v. ED50/mg/kg
4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxamida	1,6	0,7
Ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxamida metilamida	6,1	2,8
4-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]pirimidina-4-carboxamida	2,5	0,5
2-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-4-carboxamida	5,7	2,3
4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxamida	1,4	0,9
4-[4-(nitrofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxamida	10,0	3,1
Ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico hidroximetileneamida	5,0	1,5
2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-4-carboxamida	7,5	2,5
6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina-2-carboxamida	3,3	1,2
6-(4-fenoxifenil)piridina-2-carboxamida	10,5	3,2
Ácido 2-(4-fenoxifenil)-6-(dimetilamino)-pirimidina-4-carboxílico dimetilamida		2,10
Ácido 2-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-4-carboxílico dimetilamino-metileneamida	4,10	1,50

EJEMPLO 20

Actividad de 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxamida como bloqueador de canal de sodio

4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxamida fue probada en el ensayo electrofisiológico 1 y un ensayo de aglomerado como se describió anteriormente y produjo la inhibición dependiente de dosis de las corrientes de sodio disparadas por voltaje registradas en celdas HEK-293 que expresan la isoforma rBIIA de los canales Na^+ . El efecto de bloqueo de este compuesto sobre las corrientes de Na^+ fue altamente sensitivo al voltaje sostenido, indicando que 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxamida se aglomera con los canales Na^+ que son sensibles a voltaje en sus estados inactivados y tiene una potencia débil hacia los canales Na^+ en sus estados de reposo (Ragsdale et al., Mol. Pharmacol. 40:756-765 (1991); Kuo y Bean, Mol. Pharmacol. 46:716-725 (1994)). La constante de disociación antagonista aparente (K_i) de este compuesto para los canales de sodio inactivados es de 0,49 μM .

El K_i (la concentración de un compuesto que produce la mitad de la inhibición máxima) valor para 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxamida y otros compuestos ensayados se dan en la tabla 2.

Tabla 2

Evaluación de los compuestos ensayados como bloqueadores de los canales de sodio después del ensayo electrofisiológico in vitro 1

Nombre del compuesto	RBIIA $K_i/\mu\text{M}$
4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxamida	0,49
Ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxílico dimetilamida	13,50
Ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxílico tert-butilamida	0,18
4-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxamida	0,21
2-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxamida	0,22
Ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxílico	51
4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-pirimidina-2-carboxamida	0,36
2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-4-carboxamida	0,10
6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-piridina-2-carboxamida	0,07
2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-[3-(1,2,4-triazolil)]pirimidina	20,00
3,5-diamino-6-(4-fenoxifenil)pirazina-2-carboxamida	2,20

EJEMPLO 21

Actividad de ácido 6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina carboxílico N-piperidiniletilamida como bloqueador de canal de sodio

N-piperidiniletilamida de ácido 6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina carboxílico fue ensayado en el ensayo electrofisiológico 2 como se describió anteriormente. El resultado de N-piperidiniletilamida de ácido 6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina carboxílico y otros compuestos se representa en la tabla 3.

Tabla 3

Evaluación de los compuestos ensayados como bloqueadores de canal de sodio después del ensayo electrofisiológico 2

Nombre del Compuesto	RBIA/ β 1 K ₁ /μM
Ácido 6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridino carboxílico N-piperidiniletilamida (3)	0,06
6-(4-tert-butilfenil)piridino-2-carboxamida (8a)	6,13
6-(4-n-butilfenil)piridino-2-carboxamida (8b)	10,53
6-(4-1-propilfenil)piridino-2-carboxamida (8c)	41,61
6-(4-tiometilfenil)piridino-2-carboxamida (8d)	52,73
6-(4-etoxifenil)piridino-2-carboxamida (8e)	58,72
6-(4-metoxifenil)piridino-2-carboxamida (8f)	23,87

2-metil-4-dimetilamino-6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina (14)	0,33
4-metoxi-6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina-2-carboxamida (18)	3,43
Ácido 4-metoxi-6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina-2-carboxílico dimetilaminoetilamida (19)	0,32
2-dimetilamino-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina	27,57
Ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico etil éster	9,86
4-[4-(4-fluorofenoxi)fenol]pirimidina-2-carbamato	8,70
Ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico 2-clorometilamida	2,62
1-[4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-il]-2,2-dibromoetanova	10,63
Ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico hidrocloreto metilaminometilamida	11,36
2-[3-(1,2,4-triazolil)]-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina	5,91
Ácido 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico metil éster	139
Ácido 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-4-carboxílico metil éster	71,53
6-[4-(4-fluorofenoxifenil]piridina-2,3-dicarboxamida	4,54
2-metil-6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina-3-carboxamida	8,45
5-ciano-6-(4-fenoxifenil]piridina-2-carboxamida	11,9
5-hidroxi-6-(4-fenoxifenil]piridina-2-carboxamida	99,3
2-(5-isoxazolil)-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina	2,63
Ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico 2-hidroximetileneamida	3,53
4-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxamida	1,13

EJEMPLO 22

Actividad de N-piperidiniletilamida del ácido 6-[4-(4{fluorofenoxi)fenil]piridina carboxílico como bloqueador del canal de sodio

El efecto antiallodinia táctil de los compuestos dados en la tabla 4 fue ensayado en el modelo Chung del

dolor neuropático en ratas como se describió anteriormente y descrito por Kim y Chung (pain 50:355-363 (1992)). Los compuestos ensayados mostraron actividad en el modelo Chung. Los resultados para cada compuesto ensayado se muestran en dosis efectiva mínima (MED) en la tabla 4.

Tabla 4

Evaluación de los compuestos ensayados en el modelo Chung de dolor neuropático en ratas.

Nombre del Compuesto	RBIIA/ β 1 $K_i/\mu M$
2-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-4-carboxamida	1,25
2[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina-4-carboxamida	2,50
6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-piridina-2-carboxamida	2,50

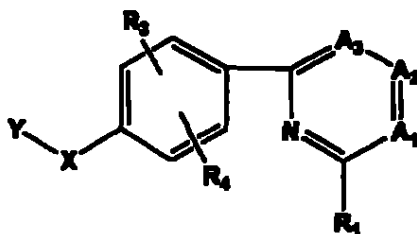
Teniendo ahora completamente descrita esta invención, se entenderá por aquellos expertos en la materia pueden ver que la misma puede llevarse a cabo desde un amplio y equivalente rango de condiciones, formulaciones y otros parámetros sin afectar el alcance de la invención o cualquiera de las modalidades descritas allí.

Otras modalidades de la invención serán evidentes por aquellos versados en la técnica luego de la consideración de la especificación y la práctica e la invención descrita aquí. Se tiene el propósito de la especificación y ejemplo sean considerados como ilustraciones solamente con el verdadero alcance y espíritu de la invención indicado por las reivindicaciones que siguen.

Todas las patentes y publicaciones citadas aquí se incorporan completamente como referencia aquí en su totalidad.

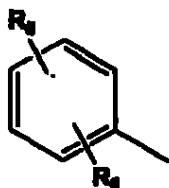
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I:



O una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvente de esta, en donde:

Y es



o R₇;

Dado que cuando Y es R₇, R₁ es aminocarbonilo;

A₁, A₂, y A₃ son independientemente CR₂ o N, dado que A₁, A₂, y A₃ no son todos N al mismo tiempo;

R₁ se selecciona del grupo que consiste de un alquilo, amino, alquiltiol, C(O)R₈, SO₂R₈, OC(O)NH₂, 2-

imidazolinilo, 2-imidazolilo, 3-pirazolilo, 5-isoxazolilo, y 3-(1,2,4)-triazolilo;

Cada R_2 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, tal como aminoalquilo, aloalquilo e hidroxialquilo, alquenilo, o alquinilo, halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, y aralquilcarbonilamino; o R_1 , R_2 se toman juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos están unidos para formar un anillo heterocíclico;

R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcoxialquilo, ureído, acilamino, tiol, acíloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamino, y alquiltiol,; y

R_7 es un alquilo opcionalmente sustituido;

R_8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, OR_9 , amino, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, dialquilaminoalquenilo, dialquilaminoalquilamino, dialquilaminoalquenilamino, alquilaminoalquenilamino, hidroxiaminoalquenilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilamino, heterocicloalquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, y arilalquilamino, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos, dado que cuando R_8 no es OR_9 cuando R_1 es SO_2R_8 ; en donde

R_9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y un metal alcalino;

X es uno de O, S, NH, o CH_2 cuando Y es diferente de R_7 ;

X es uno de O, S, NH, CH_2 o ausente cuando Y es R_7 ;

Con la condición que:

1) R_2 no es metoxi si R_5 es trifluorometilo, R_6 es H, X es O y R_1 es SO_2CH_2Ph ;

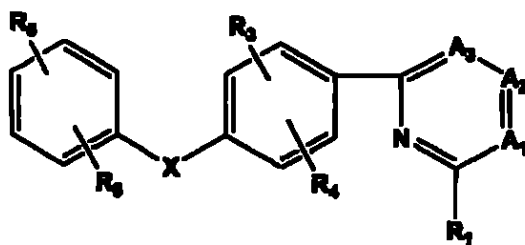
2) R_2 no es NH_2 si R_1 es metiltio, X es O y dos de A_1 , A_2 , y A_3 son N;

3) R_2 no es metilo si R_1 es SO_2R_6 , en donde R_6 es metilfenilo, R_3 y R_4 son metoxi, X es S y dos de A_1 , A_2 , y A_3 son N;

4) R_2 no es CCL_3 si R_1 es CCL_3 , X es S y dos de A_1 , A_2 , y A_3 son N; o

5) R_1 Y R_2 no son ambos NH_2 si X es O o S y dos de A_1 , A_2 , y A_3 son N.

2. Un compuesto que tiene la fórmula II:



II

O una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvato de esta, en donde:

A_1 , A_2 , y A_3 , son independientemente CR_2 o N, dado que A_1 , A_2 y A_3 no son todos N al mismo tiempo;

R_1 se selecciona del grupo que consiste de un alquilo, amino, alquiltiol, $C(O)R_8$, SO_2R_8 , $OC(O)NH_2$, 2-imidazolinilo, 2-imidazolilo, 3-pirazolilo, 5-isoxazolino, y 3-(1,2,4)-triazolilo; opcionalmente sustituidos;

Cada R_2 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, tal como aminoalquilo, haloalquilo, e hidroxialquilo, alquenoilo o alquinilo, halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, y aralquilcarbonilamino; o R_1 R_2 son tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos están unidos para formar un anillo heterocíclico;

R_3 , R_4 , R_5 , Y R_6 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxí, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcoxialquilo, ureido, acilamino, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido, y alquitiol;

R_8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo,

alquilo, alquenilo, alquinilo, o R_9 amino, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, dialquilaminoalquenilo, dialquilalaminoalquilamino, dialquilaminoalquenilamino, alquilaminoalquenilamino, hidroxiaminoalquenilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilamino, heterocicloalquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, y arilalquilamino, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos, dado que R_8 no es OR_9 cuando R_1 es OS_2R_8 , en donde

R_9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y un metal alcalino; y

X es uno de O, S, NHO CH₂;

Con la condición que:

1) R₂ no es metoxi si R₅ es trifluorometilo, R₆ es H, X es O y R₁ es SO₂CH₂Ph;

2) R₂ no es NH₂ si R₁ es metiltio, X es O y dos de A₁, A₂, y A₃ son N;

3) R₂ no es metilo si R₁ es SO₂R₈, en donde R₈ es metilfenilo, R₃ y R₄ son metoxi, X es S y dos de A₁, A₂, y A₃ son N;

4) R₂ no es CCL₃ si R₁ es CCL₃, X es S y dos de A₁, A₂, y A₃ son N; o

5) R₁ Y R₂ no son ambos NH₂ si X es O o S y dos de A₁, A₂, y A₃ son N.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde A₁, A₂, y A₃ son cada uno CR₂; o A₁ es N y A₂ y A₃ son CR₂; o A₃ es N y A₁ y A₂ son CR₂; o A₂ es N y A₁ y A₃ son CR₂; o A₁ y A₃ son N y A₂ es CR₂.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R_1 se selecciona a partir del grupo que consiste de un alquilo opcionalmente sustituido por halógeno o hidroxilo, $C(O)R_8$, SI_2R_8 , 2-imidazolinil, 2-imidazolil, 3-pirazolil, y 5-isoxazolil, en donde R_8 se define como en la reivindicación 2, siempre que R_8 no sea OR_9 cuando R_1 es SO_2R_8 .

5. el compuesto de la reivindicación 4, en donde R_8 se selecciona a partir del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, OR_9 , amino, alquilamino, dialquilamino, alquilamino, dialquilaminoalquenilo, dialquilaminoalquilamino, y heterocicloalquilamino, todos de los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos, y en donde R_9 es como se definió en la reivindicación 2.

6. El compuesto de la reivindicación 2 en donde R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, aminoalquilo, amino, hidroxialquilo, alcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino y aralquilcarbonilamino.

7. El compuesto de la reivindicación 6 en donde R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo y aminocarbonilamino.

8. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino y ciano.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R_3 y R_4 son ambos hidrógeno y R_5 y R_6 son independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, halógeno, haloalquilo, y nitro.

10. El compuesto de la reivindicación 2, en donde X es O o S.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde X es O.

12. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R_2 es hidrógeno, X es O o S y R_1 es aminocarbonilo.

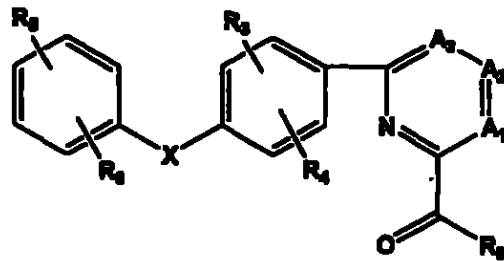
13. El compuesto de la reivindicación 2, en donde A_2 es CR_2 , en donde R_2 es otro distinto a H y A_1 y A_3 son cada uno CH.

14. El compuesto de la reivindicación 2, en donde A_1 es N, A_2 es CR_2 , en donde R_2 es algo distinto a H y A_3 es CH.

15. El compuesto de la reivindicación 2 en donde A_3 es N, A_2 es CR_2 en donde CR_2 es otro distinto de H y A_1 es CH.

16. El compuesto de la reivindicación 2, en donde A_2 es N, A_1 es CR_2 , en donde R_2 es otro diferente de H, y A_3 es CH.

17. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene la fórmula III:



o unas sales, prodroga y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

A_1-A_3 , R_2-R_6 , R_6 y X son según se definió en la reivindicación 2.

18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde A_1 , A_2 y A_3 son cada uno CR_2 ; o A_1 es N y A_2 y A_3 son CR_2 ; o A_3 es N y A_1 y A_2 son CR_2 ; o A_2 es N y A_1 y A_3 son CR_2 ; o A_1 y A_3 son N y A_2 es CR_2 .

19. El compuesto de la reivindicación 17 en donde R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, aminoalquilo, amino, hidroxialquilo, alcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino y aralquilcarbonilamino.

20. El compuesto de la reivindicación 19, en donde R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo y aminocarbonilamino.

21. El compuesto de la reivindicación 17, en donde R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino y ciano.

22. El compuesto de la reivindicación 21, en donde R_3 y R_4 son ambos hidrógeno y R_5 y R_6 son independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, halógeno, haloalquilo, y nitro.

23. El compuesto de la reivindicación 17, en donde R_6 se selecciona a partir del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, OR₉, amino, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, dialquelimaminoalquenilo, dialquilaminoalquilamion, y heterocicloalquilamino, todos los cuales pueden ser sustituidos opcionalmente siempre

que R_8 no sea OR_9 cuando R_1 es SO_2R_8 , y en donde R_9 son según se definió en la reivindicación 2.

24. El compuesto de la reivindicación 17, en donde X es O o S.

25. El compuesto de la reivindicación 24, en donde X es O.

26. El compuesto de la reivindicación 17, en donde X es O;

A_1 , A_2 y A_3 son cada uno CR_2 ; o A_1 es N y A_2 y A_3 son CR_2 ; o A_3 es N y A_1 y A_2 son CR_2 ; o A_2 es N y A_1 y A_3 son CR_2 ; o A_1 y A_3 son N y A_2 es CR_2 ; en donde

R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo alcoxi, aminoalquilo y aminocarbonilo;

R_3 y R_4 son ambos hidrógeno;

R_5 y R_6 son independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, halógeno, haloalquilo, y nitro; y .

R_8 es amino.

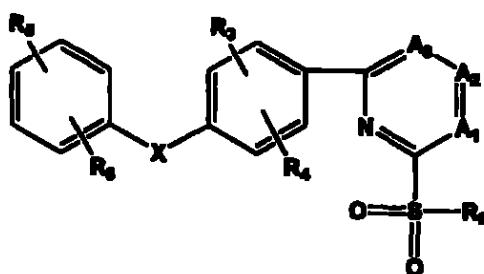
27. El compuesto de la reivindicación 17, en donde A_2 es CR_2 , en donde R_2 es otros distinto a H y A_1 y A_3 son cada uno CH.

28. El compuesto de la reivindicación 17, en donde A_1 es N, A_2 es CR_2 , en donde R_2 es distinto a H y A_3 es CH.

29. El compuesto de la reivindicación 17, en donde A_3 es N, A_2 es CR_2 , en donde R_2 es distinto a H y A_1 es CH.

30. El compuesto de la reivindicación 17, en donde A_2 es N, A_1 es CR_2 , en donde R_2 es distinto a H y A_3 es CH.

31. El compuesto de la fórmula 2, tiene la fórmula IV:



o unas sales, prodroga y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

A_1 - A_3 , R_2 - R_6 , R_8 y X son según se definió en la reivindicación 2 y

R_8 se selecciona a partir del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquinilamino, dialquilaminoalquenilo, dialquilaminoalquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilamino, heterocicloalquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, y arilalquilamino, todos de los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos.

32. El compuesto de la reivindicación 31, en donde A_1 , A_2 y A_3 son cada uno CR_2 ; o A_1 es N y A_2 y A_3 son CR_2 ; o A_3 es N y A_1 y A_2 son CR_2 ; o A_2 es N y A_1 y A_3 son CR_2 ; o A_1

y A₃ son N y A₂ es CR₂, y R₂ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, aminoalquilo, aino, hidroxialquilo, alcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, y aralquilcarbonilamino.

33. Los compuestos de la reivindicación 33. En donde R₂ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo y aminocarbonilo.

34. El compuesto de la reivindicación 31, en donde R₃, R₄, R₅, y R₆ son seleccionadas independientemente a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino, y ciano.

35. El compuesto de la reivindicación 34, en donde R₃ y R₄ son ambos hidrógeno y R₅ y R₆ son seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, halógeno, haloalquilo y nitro.

36. El compuesto de la reivindicación 31, en donde R8 se selecciona a partir del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, dialquilaminoalquenilo y heterocicloalquilamino, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos.

37. El compuesto de la reivindicación 31, en donde X es O o S.

38. El compuesto de la reivindicación 37, en donde X es O.

39. Un compuesto de la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es:

4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxamida;

4-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxamida;

4-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxamida;

4-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxamida;

4-[4-(3-cloro-2-cianofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxamida;

4-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi) fenil]pirimidina-2-carboxamida;

4-[4-(2,4-difluorofenoxi) fenil]pirimidina-2-carboxamida;

4-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi) fenil]pirimidina-2-carboxamida;

1-[4-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]pirimidina-2-etanona:

2-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]pirimidina-4-carboxamida;

2-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]-4-metilpirimidina;

2-metil-4-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]pirimidina;

ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]pirimidina-2-carboxílico;

sal de sodio de ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]pirimidina-2-carboxílico;

metilamida de ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]pirimidina-2-carboxílico;

dimetilamida de ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]pirimidina-2-carboxílico;

tert-butilamida 4-[4-(4-fluorofenoxi) fenil]pirimidina-2-carboxílico;

2-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi) fenil]pirimidina-4-carboxamida;

ácido 2-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi) fenil]pirimidina-4-carboxílico;

dimetilamida de ácido 2-(4-fenoxifenil)-6-(dimetilamino)pirimidina-4-carboxílico;
 2-hidroxietilamida de ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico;
 hidroximetilenoamida de ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico;
 2-(2-hidroxi-prop-2-il)-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina;
 2-morfolin-4-il-etilamida de ácido 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]pirimidina-2-carboxílico;
 2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirimidina;
 2-(3-pirazolil)-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina;
 2-(5-isoxazolil)-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina;
 2-(1-metil-3-pirazolil)-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina;
 metilamida de ácido 2-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]pirimidina-4-carboxílico;
 3-dimetilamino-1-[4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidin-2-il]propenona;
 2-tiometil-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina;
 2-metanosulfonil-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirimidina;
 2-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-4-metil-pirimidina;

4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]pirimidina-2-carboxamida;
2-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]pirimidina-4-carboxamida;
2-metil-6-(4-fenoxifenil)piridina;
6-(4-fenoxifenil)piridina-2-carboxamida;
2-metil-6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina;
ácido 6-(4-fenoxifenil)piridina-2-carboxílico;
metilamida de ácido 6-(4-fenoxifenil)piridina-2-carboxílico;
6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridina-2-carboxamida;
6-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]piridina-2-carboxamida;
6-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]piridina-2-carboxamida;
6-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]piridina-2-carboxamida;
6-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]piridina-2-carboxamida;
6-(4-fenoxifenil)pirazina-2-carboxamida;
3,5-diamino-6-(4-fenoxifenil)pirazina-2-carboxamida; o
2-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-4-metil-[1,3,5]-triazina.

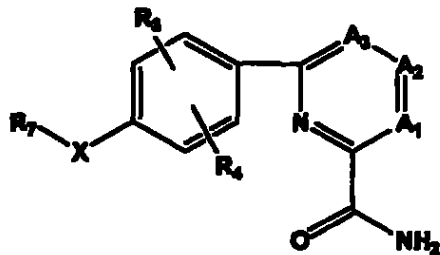
O una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvato de estas.

40. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:

N-piperidiniletilamida de ácido 6-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]piridino carboxílico;
6-(4-tert-butilfenil)piridina-2-carboxamida;
6-(4-n-butilfenil)piridina-2-carboxamida;
6-(4-i-propenilfenil)piridina-2-carboxamida;
6-(4-tiometilfenil)piridina-2-carboxamida;
6-(4-etoxifenil)piridina-2-carboxamida; o
6-(4-metoxifenil)piridina-2-carboxamida.

O una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvato de estas.

41. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula V:



V

O una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvato de esta, en donde:

A_1-A_3 R_2-R_4 y R_7 son como se definió en la reivindicación 1; y

X es uno de O, S, NH, CH_2 o ausente.

42. El compuesto de la reivindicación 41, en donde A_1 , A_2 y A_3 son cada uno CR_2 ; o A_1 es N y A_2 y A_3 son CR_2 ; o A_3 es N y A_1 y A_2 son CR_2 ; o A_2 es N y A_1 y A_3 son CR_2 ; o A_1 y A_3 son N y A_2 es CR_2 .

43. El compuesto de la reivindicación 41, en donde R_7 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano y alcoxi.

44. El compuesto de la reivindicación 41, en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alcoxi, aminoalquilo, y aminocarbonilo.

45. El compuesto de la reivindicación 41, en donde R₃ y R₄ son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino, y ciano.

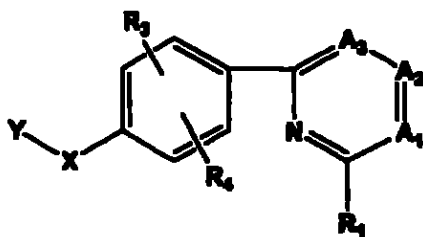
46. El compuesto de la reivindicación 45, en donde R₃ y R₄ son ambos hidrógeno.

47. El compuesto de la reivindicación 41, en donde X es O o S.

48. El compuesto de la reivindicación 47, en donde X es O.

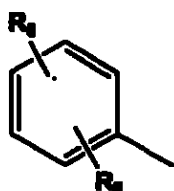
49. El compuesto de la reivindicación 41, en donde dicho compuesto es 6-[(4-trifluorometoxi)fenil]piridina-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvato de estas.

50. Una composición farmacéutica, comprende el compuesto de la fórmula:



O una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvente de esta, en donde:

Y es



o R7;

Dado que cuando Y es R7, R1 es aminocarbonilo;

A1, A2, y A3 son independientemente CR2 o N, dado que A1, A2, y A3 no son todos N al mismo tiempo;

R1 se selecciona del grupo que consiste de un alquilo, amino, alquiltiol, C(O)R8, SO2R8, OC(O)NH2, 2-imidazolinilo, 2-imidazolilo, 3-pirazolilo, 5-isoxazolilo, y 3-(1,2,4)-triazolilo;

Cada R_2 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, tal como aminoalquilo, aloalquilo e hidroxialquilo, alquenilo, o alquinilo, halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, y aralquilcarbonilamino; o R_1 , R_2 se toman juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos están unidos para formar un anillo heterocíclico;

R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcoxialquilo, ureído, acilamino, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamino, y alquiltiol,; y

R_7 es un alquilo opcionalmente sustituido;

R_8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, OR_9 , amino, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, dialquilaminoalquenilo,

dialquilaminoalquilamino, dialquilaminoalquenilamino,
alquilaminoalquenilamino, hidroxiaminoalquenilamino,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilamino,
heterocicloalquilamino, arilo, arilalquilo,
arilalquenilo, arilalquinilo, y arilalquilamino, todos
los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos, dado que
cuando R_8 no es OR_9 cuando R_1 es SO_2R_8 ; en donde

R_9 se selecciona del grupo que consiste de
hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y un metal
alcalino;

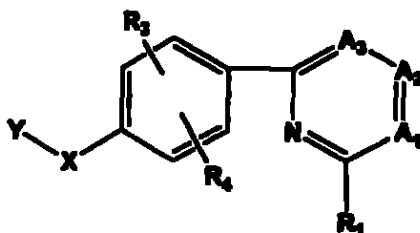
X es uno de O, S NH, o CH_2 cuando Y es diferente de
 R_7 ;

X es uno de O, S, NH, CH_2 o ausente cuando Y es R_7 ; y
un portador farmacéuticamente aceptable o solvente.

51. La composición de la reivindicación 50, en donde el
compuesto es como se reivindicó en cualquiera de las
reivindicaciones 1-49.

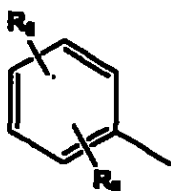
52. Un método para tratar u desorden que responde al
bloqueo de los canales de sodio en un mamífero que los

sufre, comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula:



O una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvente de esta, en donde:

Y es



O R7;

Dado que cuando Y es R7, R1 es aminocarbonilo;

A1, A2, y A3 son independientemente CR2 o N, dado que A1, A2, y A3 no son todos N al mismo tiempo;

R1 se selecciona del grupo que consiste de un alquilo, amino, alquiltiol, C(O)R8, SO2R8, OC(O)NH2, 2-

imidazolinilo, 2-imidazolilo, 3-pirazolilo, 5-isoxazolilo, y 3-(1,2,4)-triazolilo;

Cada R_2 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, tal como aminoalquilo, aloalquilo e hidroxialquilo, alquenilo, o alquinilo, halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, y aralquilcarbonilamino; o R_1 , R_2 se toman juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos están unidos para formar un anillo heterocíclico;

R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcoxialquilo, ureído, acilamino, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamino, y alquiltiol,; y

R_7 es un alquilo opcionalmente sustituido;

265
265

R_8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, OR_9 , amino, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, dialquilaminoalquenilo, dialquilaminoalquilamino, dialquilaminoalquenilamino, alquilaminoalquenilamino, hidroxiaminoalquenilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilamino, heterocicloalquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, y arilalquilamino, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos, dado que cuando R_8 no es OR_9 cuando R_1 es SO_2R_8 ; en donde

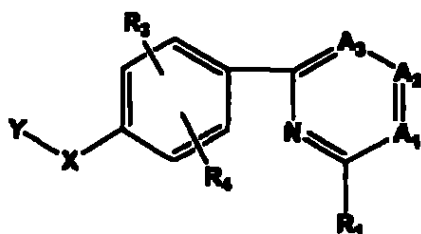
R_9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y un metal alcalino;

X es uno de O, S, NH, o CH_2 cuando Y es diferente de R_7 ;

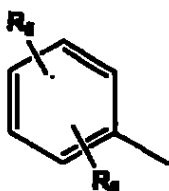
X es uno de O, S, NH, CH_2 o ausente cuando Y es R_7 .

53. El método de la reivindicación 52, en donde el compuesto administrado es según se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49.

54. Un método para tratar, prevenir o mejorar pérdida neuronal seguido de isquemia global y focal; tratando, previniendo o mejorando condiciones neurodegenerativas, tratar, prevenir o mejorar dolor o tinnitus; tratar, prevenir o mejorar depresión maniaca, suministrar anestesia local; o tratar arritmias, o tratar convulsiones, comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula:



O una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvente de esta, en donde:



Y es

o R7;

Dado que cuando Y es R₇, R₁ es aminocarbonilo;

A₁, A₂, y A₃ son independientemente CR₂ o N, dado que A₁, A₂, y A₃ no son todos N al mismo tiempo;

R₁ se selecciona del grupo que consiste de un alquilo, amino, alquiltiol, C(O)R₈, SO₂R₈, OC(O)NH₂, 2-imidazolinilo, 2-imidazolilo, 3-pirazolilo, 5-isoxazolilo, y 3-(1,2,4)-triazolilo;

Cada R₂ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, tal como aminoalquilo, aloalquilo e hidroxialquilo, alquenilo, o alquinilo, halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, y aralquilcarbonilamino; o R₁, R₂ se toman juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos están unidos para formar un anillo heterocíclico;

R₃, R₄, R₅, y R₆ son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo,

alquinilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxí, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcoxialquilo, ureído, acilamino, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamino, y alquiltiol,; y

R_7 es un alquilo opcionalmente sustituido;

R_8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, OR_9 , amino, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, dialquilaminoalquenilo, dialquilaminoalquilamino, dialquilaminoalquenilamino, alquilaminoalquenilamino, hidroxiaminoalquenilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilamino, heterocicloalquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, y arilalquilamino, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos, dado que cuando R_8 no es OR_9 cuando R_1 es SO_2R_8 ; en donde

R_9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y un metal alcalino;

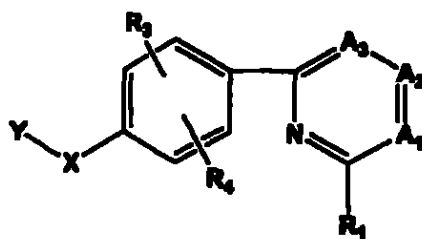
X es uno de O, S NH, o CH_2 cuando Y es diferente de R_7 ;

X es uno de O, S, NH, CH₂ o ausente cuando Y es R₇.

55. El método de la reivindicación 54, en donde el compuesto administrado es según se reivindica en una de las reivindicaciones 1 a 49.

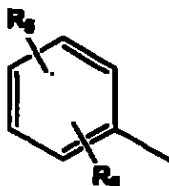
56. EL método de la reivindicación 54, en donde el método es para tratar, prevenir o mejorar dolor y dicho dolor es uno del dolor neuropático, dolor de cirugía o dolor crónico.

57. Un método para aliviar o prevenir actividad de daños en un sujeto animal, que comprende administrar a dicho animal en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula:



O una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvente de esta, en donde:

Y es



o R_7 ;

Dado que cuando Y es R_7 , R_1 es aminocarbonilo;

A_1 , A_2 , y A_3 son independientemente CR_2 o N, dado que A_1 , A_2 , y A_3 no son todos N al mismo tiempo;

R_1 se selecciona del grupo que consiste de un alquilo, amino, alquiltiol, $C(O)R_8$, SO_2R_8 , $OC(O)NH_2$, 2-imidazolinilo, 2-imidazolilo, 3-pirazolilo, 5-isoxazolilo, y 3-(1,2,4)-triazolilo;

Cada R_2 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, tal como aminoalquilo, aloalquilo e hidroxialquilo, alquenilo, o alquinilo, halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, aminocarbonilo,

alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo,
aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino,
arilcarbonilamino, y aralquilcarbonilamino; o R_1 , R_2 se toman juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos están unidos para formar un anillo heterocíclico;

R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, amida, carboxialquilo, alcoxialquilo, ureído, acilamino, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamino, y alquiltiol,; y

R_7 es un alquilo opcionalmente sustituido;

R_8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, OR_9 , amino, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, dialquilaminoalquenilo, dialquilaminoalquilamino, dialquilaminoalquenilamino, alquilaminoalquenilamino, hidroxiaminoalquenilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilamino, heterocicloalquilamino, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, y arilalquilamino, todos

los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos, dado que cuando R_8 no es OR_9 cuando R_1 es SO_2R_8 ; en donde

R_9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y un metal alcalino;

X es uno de O, S, NH, o CH_2 cuando Y es diferente de R_7 ;

X es uno de O, S, NH, CH_2 o ausente cuando Y es R_7 ;

58. El método de la reivindicación 57 en donde el compuesto administrado es uno de los reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49.



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Desarrollo Control y Mantenimiento de S.I.

293

Expediente No		02080440	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	✓	1
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Arte final



27Y

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02000440 00000000

Folios: 274

Fecha (AMB): 2002-09-09 16:54:22

Trámite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 50,698
FECHA : AGOSTO 1 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3344166	01/08/2002	19,980,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	\$ 378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

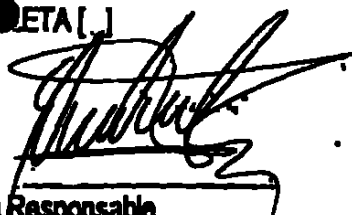
060 13416-041-001-4

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION []	MODELO DE UTILIDAD []	[] []
• Indicación de que se solicita la concesión de una patente	☒	☒
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	☒	☒
• Descripción de la invención	☒	☒
• Dibujos de ser estos pertinentes	☒	☒
• Comprobante de Pago de las tasas establecidas	☒	☒
COMPLETA []	INCOMPLETA []	[] []

DISEÑO INDUSTRIAL []	[] []
• Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	☐
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	☐
• Representación gráfica y foto gráfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño.	☐
• Comprobante de pago de las tasas establecidas.	☐
COMPLETA []	INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []	[] []
• Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado.	☐
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	☐
• Representación gráfica del esquema de trazado	☐
• Comprobante de pago de las tasas establecidas.	☐
COMPLETA []	INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fec Radicación: 2002-09-09 16:54:02 Folios: 274
Fecha (USD): 2002-09-09 16:54:02
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FIDE NRCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 2 mezzanina
Conmutador: 362 08 40
Fax 350 52 20 e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia