



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

07-20791

54. TÍTULO

DERIVADOS DE ANILINA SUSTITUIDOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/165
A61P 27/08

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

VALBY-CONPENHAGEN, DINAMARCA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

22. BOGOTÁ, D. C.,

C.C. 438.019 de Usaquén

Rev. 13-04-2003

1010A



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-020791- -00000-0000
Fec: 2007-03-01 17:11:21 Dep. 2020 NUECREACIONES:ón
T.R. 11 PATENTESYE
D.R. 376 FASENACIONALI
Ad 411 PRESENTACION Folio: 221

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

SOLICITUD DE:

- 1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 S LICITANTE (71)	Nombre: H. LUNDBECK A/S sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca. Dirección: 9 Ottilavej, 2500 Valby-Copenhagen, Dinamarca Domicilio: Valby-Copenhagen, Dinamarca	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____						
3 REPRESENTANTE AP DERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 38 11 Fax: 211 86 50 E-mail: <u>clientes@camvp.com.</u> Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>						
4 INVENTOR (ES) (72)	<table border="0"> <tr> <td>1. Christian Wenzel TORNØE Gammel Lundtoftevej 34E, 2800 Kgs. Lyngby, Dinamarca</td> <td>2. Marlo ROTTLÄNDER Svanemosen 10, 2670 Greve, Dinamarca</td> </tr> <tr> <td>3. Daniel RODRIGUEZ GREVE Komvænget 20, 3680 Stenløse, Dinamarca</td> <td>4. Nikolay KHANZHIN Teglgardsvej 545, 2. tv., 3050 Humlebæk, Dinamarca</td> </tr> <tr> <td>5. Andreas RITZÉN Hyttebjerg Alle 48B 3. tv., 2720 Vanløse, Dinamarca</td> <td>5. William Patrick WATSON Jyllingevej 81 St, 2720 Vanløse, Dinamarca</td> </tr> </table>		1. Christian Wenzel TORNØE Gammel Lundtoftevej 34E, 2800 Kgs. Lyngby, Dinamarca	2. Marlo ROTTLÄNDER Svanemosen 10, 2670 Greve, Dinamarca	3. Daniel RODRIGUEZ GREVE Komvænget 20, 3680 Stenløse, Dinamarca	4. Nikolay KHANZHIN Teglgardsvej 545, 2. tv., 3050 Humlebæk, Dinamarca	5. Andreas RITZÉN Hyttebjerg Alle 48B 3. tv., 2720 Vanløse, Dinamarca	5. William Patrick WATSON Jyllingevej 81 St, 2720 Vanløse, Dinamarca
1. Christian Wenzel TORNØE Gammel Lundtoftevej 34E, 2800 Kgs. Lyngby, Dinamarca	2. Marlo ROTTLÄNDER Svanemosen 10, 2670 Greve, Dinamarca							
3. Daniel RODRIGUEZ GREVE Komvænget 20, 3680 Stenløse, Dinamarca	4. Nikolay KHANZHIN Teglgardsvej 545, 2. tv., 3050 Humlebæk, Dinamarca							
5. Andreas RITZÉN Hyttebjerg Alle 48B 3. tv., 2720 Vanløse, Dinamarca	5. William Patrick WATSON Jyllingevej 81 St, 2720 Vanløse, Dinamarca							

5 **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/DK2005/000560 Fecha: 2 de septiembre de 2005
Publicación Internacional No. WO 2006/029623 A1 Fecha: 23 de marzo de 2006

6 **TÍTULO (54)**

DERIVADOS DE ANILINA SUSTITUIDOS

7 **Clasificación Internacional (51)** C07C 233/015

A61K 31/165
A61P 25/08

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DK</u>	(32) Fecha <u>13 de septiembre de 2004</u>	(31) Número de Solicitud <u>PA 2004 01394</u>
--	--	---	--

9

Comprobante de pago No.: 07-14,523Fecha: 19 de febrero de 2007

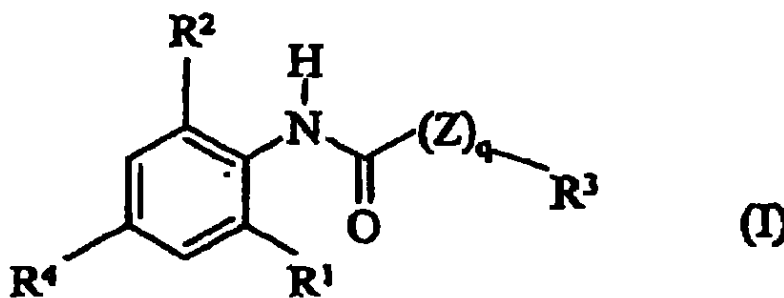
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
☒ Documento que acredita 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: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: *Emilio Ferrero*
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2006/029623 A1**

Descripción:

Páginas 84 en el idioma original

Páginas 94 en español

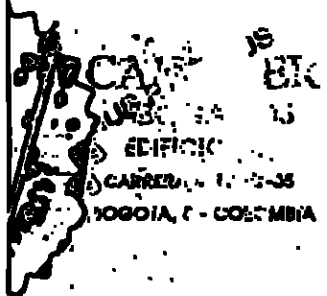
Reivindicaciones: Número (s) 20

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**

3. ☒ **Extracto de publicación.**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**



For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
H. LUNDBECK A/S
of/domiciliado (s) en 9. Ottiliavej. DK-2500.
Copenhagen, DENMARK

13.07.98
06.04.98

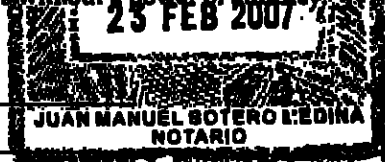
por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, así el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits connected with the above rights of me (us). And that in all the above-mentioned cases, they may substitute this Power of Attorney, compromise, transact, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, renunciate, ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy
11 June 1998



In/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Mejdahl Petersen

Signature
John Mejdahl Petersen
Patent Department

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

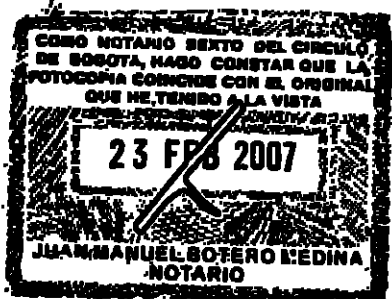
164033 06 0001.2101 12.06.98 RA
60100-02364/98 200.00 K

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Authority, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Authority is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

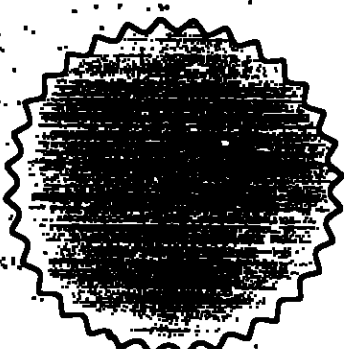
H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.

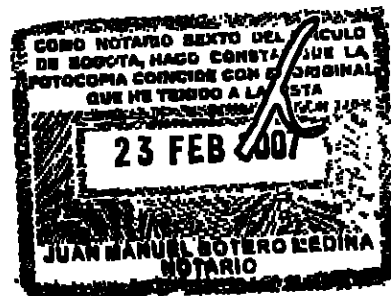


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

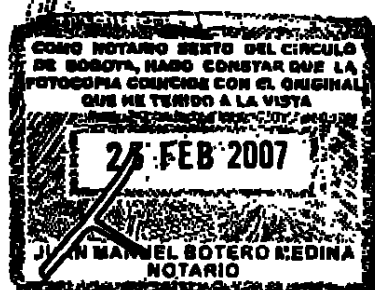
ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 10 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

J. H. H. H.
JESPER HJGAARD



Notary public of Co.
Dane County

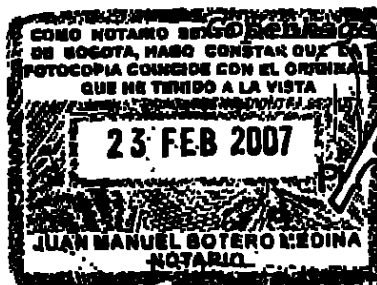




*The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that*

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

*of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.*



11th May 1998

Sedequist

P. A. SEDGQUIST

18 MAY 1998

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.

INGRE ELGAARD

7

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

C E R T I F I C A :

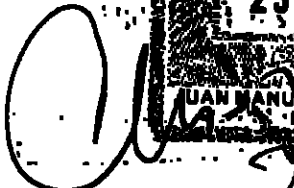
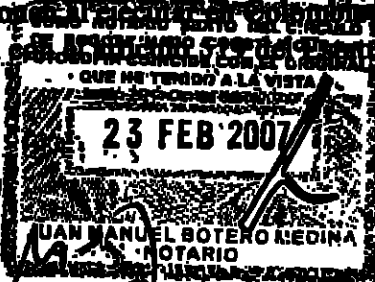
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al presentarse en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con la legislación tributaria."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.



CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

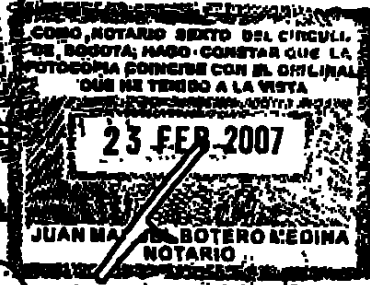
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

198 JUL 12 PM 4:40

TOP DE LEGALIZACIONES
JEF. DE LEGALIZACIONES
JEF. DE LEGALIZACIONES

651248

GUAYAMA PARA C. ENCL.
DOCUMENTO DESFECTUOSO
LAS FUNCIONES INDICADAS

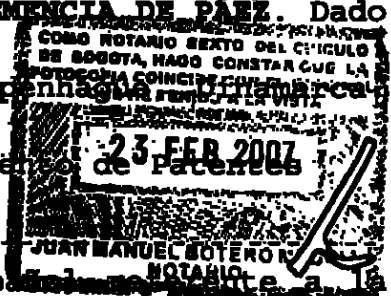


TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca (firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español de la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahl Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague, Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el 19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

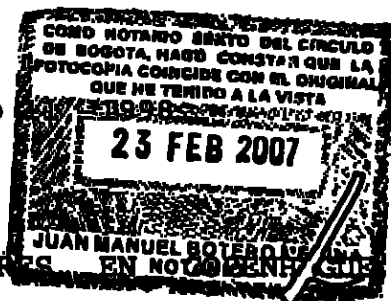
atestigua que

"H. LUNDBECK A/S"
Ottilliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el 14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472 en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida con responsabilidad limitada, existe legalmente como una Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente registrada y constituida bajo las disposiciones de la Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo
(firmado)
Pia Sødequist



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague, Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard, el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

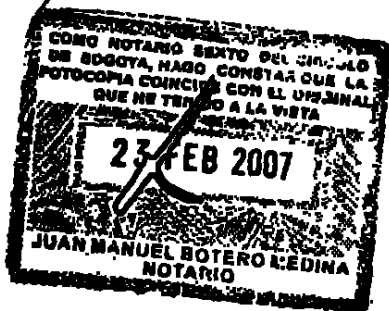
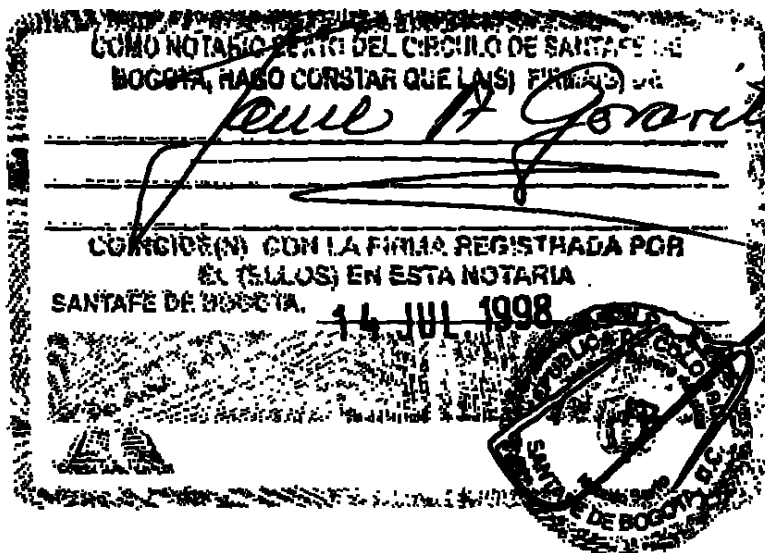
Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
05124833
EVA FURMA APTA DE ENT.
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Sen 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
23 FEB 2000
JUAN MANUEL BOTERO KEDINA
NOTARIO



NOTARIA
BOGOTA
BOGOTA

BOGOTA

BOGOTA

CAVELIER

ABOGAD S

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: caveller@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: H.LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

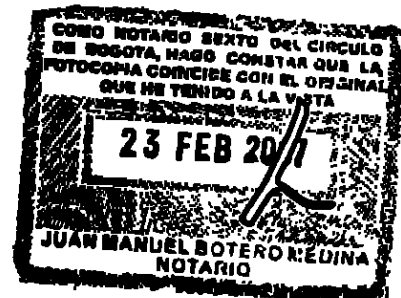
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

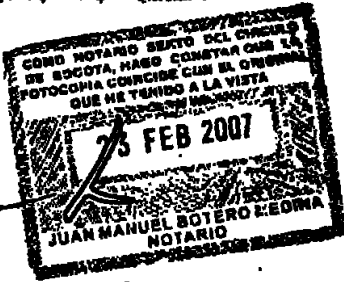
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL
14 AGO. 1998

Bogotá, D. C.
Ante MI, PABLO MENDEZ BARAJAS S.
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ.
Compareció(eron) [Firma]

que me(s) dio(ron) a la vista el documento
que se describe a continuación
C 38019 2897424

y a la vez me(s) dio(ron) a la vista el documento
que se describe a continuación
832-31929

El/los comparente(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.



[Firma]
[Firma]
[Firma]
PABLO MENDEZ BARAJAS S.
NOTARIO

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 March 2006 (23.03.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/029623 A1

(51) International Patent Classification: C07C 233/15,
C07D 333/24, 265/30, C07C 237/04, 271/28, 233/43,
C07D 207/22, 295/12, 215/12, C07C 311/08, 233/29,
255/60, A61K 31/165, A61P 25/08

(DK) WATSON, William Patrick [GB/DK]; Jyllingevej
81 St., DK-2720 Vanløse (DK).

(21) International Application Number:

PCT/DK2005/000560

(22) International Filing Date:

2 September 2005 (02.09.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/609,856 13 September 2004 (13.09.2004) US
PA 2004 01394 13 September 2004 (13.09.2004) DK

(71) Applicant (for all designated States except US): H.
LUNDBECK A/S [DK/DK]; 9, Ottilavej, DK-2500
Valby-Copenhagen (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): TORNØE, Chris-
tian, Wenzel [DK/DK]; Sverrigsgade 20, 2.th., DK-2300
Copenhagen (DK). RÖTTLÄNDER, Mario [DE/DK];
Svanemosen 10, DK-2670 Greve (DK). GREVE, Daniel,
Rodriguez [DK/DK]; Kornvænget 20, DK-3660 Stenløse
(DK). KHANZHIN, Nikolay [RU/DK]; Finsensvej 44A,
4.tv., DK-2000 Frederiksberg (DK). RITZÉN, Andreas
[SE/DK]; Hyltebjerg Allé 48B 3.tv., DK-2720 Vanløse

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

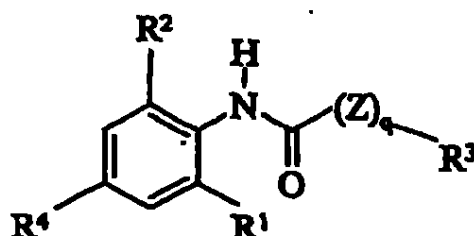
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search 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: SUBSTITUTED ANILINE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to aniline
derivatives of the general formula (I) or salts thereof and
their use, related to their KCNQ potassium ion channel
opening activity.

WO 2006/029623 A1

SUBSTITUTED ANILINE DERIVATIVES

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds, which are openers of the KCNQ family potassium ion channels. The compounds are useful in the treatment of disorders and diseases being responsive to opening of the KCNQ family potassium ion channels, one such disease is epilepsy.

10 BACKGROUND OF THE INVENTION

Ion channels are cellular proteins that regulate the flow of ions, including potassium, calcium, chloride and sodium into and out of cells. Such channels are present in all animal and human cells and affect a variety of processes including neuronal transmission, muscle contraction, and cellular secretion.

15

Humans have over 70 genes encoding potassium channel subtypes (Jentsch *Nature Reviews Neuroscience* 2000, 1, 21-30) with a great diversity with regard to both structure and function. Neuronal potassium channels, which are found in the brain, are primarily responsible for maintaining a negative resting membrane potential, as well as controlling membrane repolarisation following an action potential.

20

One subset of potassium channel genes is the KCNQ family. Mutations in four out of five KCNQ genes have been shown to underlie diseases including cardiac arrhythmias, deafness and epilepsy (Jentsch *Nature Reviews Neuroscience* 2000, 1, 21-30).

25

The KCNQ4 gene is thought to encode the molecular correlate of a potassium channel found in outer hair cells of the cochlea and in Type I hair cells of the vestibular apparatus, in which, mutations can lead to a form of inherited deafness.

30 KCNQ1 (KvLQT1) is co-assembled with the product of the KCNE1 (minimal K(+)-channel protein) gene in the heart to form a cardiac-delayed rectifier-like K(+) current. Mutations in this channel can cause one form of inherited long QT syndrome type 1 (LQT1), as well as being associated with a form of deafness (Robbins *Pharmacol Ther* 2001, 90, 1-19).

14

The genes KCNQ2 and KCNQ3 were discovered in 1988 and appear to be mutated in an inherited form of epilepsy known as benign familial neonatal convulsions (Rogawski *Trends in Neurosciences* 2000, 23, 393-398). The proteins encoded by the KCNQ2 and

5 KCNQ3 genes are localised in the pyramidal neurons of the human cortex and hippocampus, regions of the brain associated with seizure generation and propagation (Cooper et al. *Proceedings National Academy of Science U S A* 2000, 97, 4914-4919).

KCNQ2 and KCNQ3 are two potassium channel subunits that form "M-currents" when

10 expressed in vitro. The M-current is a non-inactivating potassium current found in many neuronal cell types. In each cell type, it is dominant in controlling membrane excitability by being the only sustained current in the range of action potential initiation (Marrion *Annual Review Physiology* 1997, 59, 483-504). Modulation of the M-current has dramatic effects on neuronal excitability, for example activation of the current will reduce neuronal excitability.

15 Openers of these KCNQ channels, or activators of the M-current, will reduce excessive neuronal activity and may thus be of use in the treatment of seizures and other diseases and disorders characterised by excessive neuronal activity, such as neuronal hyperexcitability including convulsive disorders, epilepsy and neuropathic pain.

20 Retigabine (D-23129; N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester) and analogues thereof are disclosed in EP554543. Retigabine is an anti-convulsive compound with a broad spectrum and potent anticonvulsant properties, both in vitro and in vivo. It is active after oral and intraperitoneal administration in rats and mice in a range of anticonvulsant tests including: electrically induced seizures, seizures induced chemically by

25 pentylenetetrazole, picrotoxin and N-methyl-D-aspartate (NMDA) and in a genetic animal model, the DBA/2 mouse (Rostock et al. *Epilepsy Research* 1996, 23, 211-223). In addition, retigabine is active in the amygdala kindling model of complex partial seizures, further indicating that this compound has potential for anti-convulsive therapy. In clinical trials, retigabine has recently shown effectiveness in reducing the incidence of seizures in epileptic

30 patients (Bialer et al. *Epilepsy Research* 2002, 51, 31-71).

Retigabine has been shown to activate a K(+) current in neuronal cells and the pharmacology of this induced current displays concordance with the published

15 pharmacology of the M-channel, which recently was correlated to the KCNQ2/3 K(+) channel heteromultimer. This suggests that activation of KCNQ2/3 channels may be responsible for some of the anticonvulsant activity of this agent (Wickenden et al. *Molecular Pharmacology* 2000, 58, 591-600) – and that other agents working by the same mechanism may have similar uses.

KCNQ 2 and 3 channels have also been reported to be upregulated in models of neuropathic pain (Wickenden et al. *Society for Neuroscience Abstracts* 2002, 454.7), and potassium channel modulators have been hypothesised to be active in both neuropathic pain and
10 epilepsy (Schroder et al. *Neuropharmacology* 2001, 40, 888-898).

Retigabine has also been shown to be beneficial in animal models of neuropathic pain (Blackburn-Munro and Jensen *European Journal of Pharmacology* 2003, 460, 109-116), and it is thus suggested that openers of KCNQ channels will be of use in treating pain
15 disorders including neuropathic pain.

The localisation of KCNQ channel mRNA is reported in brain and other central nervous system areas associated with pain (Goldstein et al. *Society for Neuroscience Abstracts* 2003, 53.8).

20 In addition to a role in neuropathic pain, the expression of mRNA for KCNQ 2-5 in the trigeminal and dorsal root ganglia and in the trigeminal nucleus caudalis implies that openers of these channels may also affect the sensory processing of migraine pain (Goldstein et al. *Society for Neuroscience Abstracts* 2003, 53.8).

25 Recent reports demonstrate that mRNA for KCNQ 3 and 5, in addition to that for KCNQ2, are expressed in astrocytes and glial cells. Thus KCNQ 2, 3 and 5 channels may help modulate synaptic activity in the CNS and contribute to the neuroprotective effects of KCNQ channel openers (Noda et al., *Society for Neuroscience Abstracts* 2003, 53.9).

30 Retigabine and other KCNQ modulators may thus exhibit protection against the neurodegenerative aspects of epilepsy, as retigabine has been shown to prevent limbic neurodegeneration and the expression of markers of apoptosis following kainic acid-induced

status epilepticus in the rat (Ebert et al. *Epilepsia* 2002, 43 Suppl 5, 86-95). This may have relevance for preventing the progression of epilepsy in patients, i.e. be anti-epileptogenic. Retigabine has also been shown to delay the progression of hippocampal kindling in the rat, a further model of epilepsy development (Tober et al. *European Journal Of Pharmacology* 5 1996, 303, 163-169).

It is thus suggested that these properties of retigabine and other KCNQ modulators may prevent neuronal damage induced by excessive neuronal activation, and such compounds may be of use in the treatment of neurodegenerative diseases, and be disease modifying (or 10 antiepileptogenic) in patients with epilepsy.

Given that anticonvulsant compounds such as benzodiazepines and chlormethiazole are used clinically in the treatment of the ethanol withdrawal syndrome and that other anticonvulsant compounds e.g. gabapentin, are very effective in animal models of this 15 syndrome (Watson et al. *Neuropharmacology* 1997, 36, 1369-1375), other anticonvulsant compounds such as KCNQ openers are thus expected to be effective in this condition.

mRNA for KCNQ 2 and 3 subunits are found in brain regions associated with anxiety and emotional behaviours such as bipolar disorder e.g. hippocampus and amygdala (Saganich et 20 al. *Journal of Neuroscience* 2001, 21, 4609-4624), and retigabine is reportedly active in some animal models of anxiety-like behaviour (Hartž et al. *Journal of Psychopharmacology* 2003, 17 suppl 3, A28,B16), and other clinically used anticonvulsant compounds are used in the treatment of bipolar disorder. Thus, KCNQ openers may be useful for the treatment of anxiety disorders and bipolar disorder.

25 WO 200196540 discloses the use of modulators of the M-current formed by expression of KCNQ2 and KCNQ3 genes for insomnia, while WO 2001092526 discloses that modulators of KCNQ5 can be utilized for the treatment of sleep disorders.

30 WO01/022953 describes the use of retigabine for prophylaxis and treatment of neuropathic pain such as allodynia, hyperalgesic pain, phantom pain, neuropathic pain related to diabetic neuropathy and neuropathic pain related to migraine.

WO02/049628 describes the use of retigabine for the treatment of anxiety disorders such as anxiety, generalized anxiety disorder, panic anxiety, obsessive compulsive disorder, social phobia, performance anxiety, post-traumatic stress disorder, acute stress reaction, adjustment disorders, hypochondriacal disorders, separation anxiety disorder, agoraphobia and specific phobias.

WO97/15300 describes the use of retigabine for the treatment of neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease; Huntington's chorea; sclerosis such as multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis; Creutzfeld-Jakob disease; Parkinson's disease; encephalopathies induced by AIDS or infection by rubella viruses, herpes viruses, borrelia and unknown pathogens; trauma-induced neurodegenerations; neuronal hyperexcitation states such as in medicament withdrawal or intoxication; and neurodegenerative diseases of the peripheral nervous system such as polyneuropathies and polyneuritides.

KCNQ channel openers have also been found to be effective in the treatment of stroke, therefore it can be expected that selective KCNQ openers are effective in the treatment of stroke (Schroder et al., Pflugers Arch., 2003;446(5):607-16; Cooper and Jan, Arch Neurol., 2003, 60(4):496-500; Jensen, CNS Drug Rev., 2002,8(4):353-60).

KCNQ channels have been shown to be expressed in dopaminergic and cholinergic circuits in the brain that are associated with the brain's reward system, particularly the ventral tegmental area (Cooper et al., J Neurosci, 2001, 21, 9529-9540). Therefore, KCNQ channel openers are expected to be effective in hyperexcitability disorders that involve the brain's reward system such as cocaine abuse, nicotine withdrawal and ethanol withdrawal.

25

Potassium channels comprised of the KCNQ4 subunits are expressed in the inner ear (Kubisch et al., Cell., 1999 Feb 5;96(3):437-46) and opening of these channels is therefore expected to treat tinnitus.

30 Hence, there is a great desire for novel compounds which are potent openers of the KCNQ family of potassium channels.

Also desired are novel compounds with improved properties relative to known compounds, which are openers of the KCNQ family potassium channels, such as retigabine.

Improvement of one or more of the following parameters is desired:

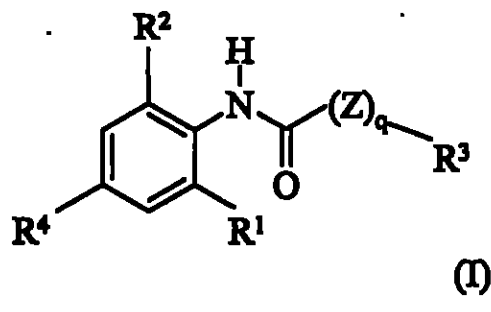
half-life, clearance, selectivity, interactions with other medications, bioavailability, potency, formulability, chemical stability, metabolic stability, membrane permeability, solubility and therapeutic index. The improvement of such parameters may lead to improvements such as:

- an improved dosing regime by reducing the number of required doses a day,
- ease of administration to patients on multiple medications,
- reduced side effects,
- enlarged therapeutic index,
- improved tolerability or
- improved compliance.

15 SUMMARY OF THE INVENTION

One object of the invention is the provision of compounds, which are potent openers of the KCNQ family potassium channels.

The compounds of the invention are substituted aniline derivatives of the below formula I or salts thereof



wherein

R¹, R², R³, R⁴, Z and q are as defined below.

The invention provides a compound of formula I for use as a medicament.

The invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The invention provides the use of a compound of formula I for the preparation of a
5 medicament for the treatment of seizure disorders, anxiety disorders, neuropathic pain and migraine pain disorders, neurodegenerative disorders, stroke, cocaine abuse, nicotine withdrawal, ethanol withdrawal or tinnitus.

The invention furthermore concerns the use of a compound of formula I in a method of
10 treatment of seizure disorders, anxiety disorders, neuropathic pain and migraine pain disorders, neurodegenerative disorders, stroke, cocaine abuse, nicotine withdrawal, ethanol withdrawal or tinnitus.

15 DEFINITION OF SUBSTITUENTS

The term heteroatom refers to a nitrogen, oxygen or sulphur atom.

Halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

20 Amino means NH_2 .

The expression " C_{1-6} -alk(en/yn)yl" means C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl or C_{2-6} -alkynyl. The term " C_{1-6} -alkyl" refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to six carbon atoms inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, prop-1-yl, prop-2-yl, 2-methyl-prop-1-yl, 2-methyl-prop-2-yl, 2,2-dimethyl-prop-1-yl, but-1-yl, but-2-yl, 3-methyl-but-1-yl, 3-methyl-but-2-yl, pent-1-yl, pent-2-yl, pent-3-yl, hex-1-yl, hex-2-yl and hex-3-yl. The term " C_{2-6} -alkenyl" designates such groups having from two to six carbon atoms and one double bond, including but not limited to ethenyl, propenyl, and butenyl. The term " C_{2-6} -alkynyl" designates such groups having from two to six carbon atoms and one triple bond,
25 including but not limited to ethynyl, propynyl and butynyl.
30

The expression " C_{1-8} -alk(en/yn)yl" means C_{1-8} -alkyl, C_{2-8} -alkenyl or C_{2-8} -alkynyl. The term " C_{1-8} -alkyl" refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to eight carbon

atoms inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, prop-1-yl, prop-2-yl, 2-methyl-prop-1-yl, 2-methyl-prop-2-yl, 2,2-dimethyl-prop-1-yl, but-1-yl, but-2-yl, 3-methyl-but-1-yl, 3-methyl-but-2-yl, pent-1-yl, pent-2-yl, pent-3-yl, hex-1-yl, hex-2-yl and hex-3-yl, 1-heptyl, 2-heptyl, 3-heptyl and 4-heptyl. The term "C₂₋₈-alkenyl" designates such groups

5 having from two to eight carbon atoms and one double bond, including but not limited to ethenyl, propenyl, and butenyl. The term "C₂₋₈-alkynyl" designates such groups having from two to eight carbon atoms and one triple bond, including but not limited to ethynyl, propynyl and butynyl.

10 The expression "C₃₋₈-cycloalk(en)yl" means C₃₋₈-cycloalkyl or C₃₋₈-cycloalkenyl. The term "C₃₋₈-cycloalkyl" designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms, including but not limited to cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, bicycloheptyl such as 2-bicyclo[2.2.1]heptyl. The term "C₃₋₈-cycloalkenyl" designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms and one double bond, including but not limited to
15 cyclopropenyl, cyclopentenyl and cyclohexenyl.

The term "C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl" means C₃₋₈-heterocycloalkyl or C₃₋₈-heterocycloalkenyl. The term "C₃₋₈-heterocycloalkyl" designates a monocyclic or bicyclic ring system wherein the ring is formed by 3 to 8 atoms selected from 2-7 carbon
20 atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from N, S, or O. Examples of C₃₋₈-heterocycloalkyles are pyrrolidine, azepan, morpholine and piperidine. The term "C₃₋₈-heterocycloalkenyl" designates a monocyclic or bicyclic ring system with one double bond, wherein the ring is formed by 3 to 8 atoms selected from 2-7 carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from N, S, or O.

25

The term Aryl refers to monocyclic or bicyclic aromatic systems of 5-10 carbon atoms, including but not limited to phenyl and naphthyl. Any Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is optionally substituted and may thus be substituted with one or more substituents such as with 0, 1, 2, 3 or 4 substituents. Any Aryl which is
30 mentioned either alone or as a part of a larger substituent may thus be substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of amino, halogen, cyano, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl,

- C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, C₁₋₆-alkyl-C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, hydroxy, C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yloxy, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylamino, di-(C₁₋₆-alk(en/yn)yl)amino,
- 5 C₁₋₆-alk(en/yn)yl-CO-NH- and C₁₋₆-alk(en/yn)yl-sulfonamide; or two adjacent substituents may together with the Aryl group to which they are attached form a 4-8 membered ring, which optionally contains one or two heteroatoms and which is optionally substituted with one or more C₁₋₆-alk(en/yn)yl groups. When two adjacent substituents together with the Aryl group to which they are attached form a 4-8 membered ring, which optionally contains
- 10 one or two heteroatoms, then a ring system is formed by 4-8 atoms selected from 3-8 carbon atoms and 0-2 heteroatoms independently selected from N, S, or O. Such two adjacent substituents may together form: -(CH₂)_n-O-, -O-(CH₂)_m-O-, -CH₂-O-(CH₂)_p-O-, -CH₂-O-CH₂-O-CH₂-, -O-C(CH₃)₂-(CH₂)_m-, -(CH₂)_n-S-, -S-(CH₂)_m-S-, -CH₂-S-(CH₂)_p-S- or -CH₂-S-CH₂-S-CH₂-, -S-C(CH₃)₂-(CH₂)_m-; wherein m is 1, 2 or 3, n is 2, 3 or 4 and p is 1 or
- 15 2.

- The term "Heteroaryl" refers to monocyclic or bicyclic heteroaromatic systems of 5-10 atoms selected from 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9 carbon atoms and 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from N, S, or O, including but not limited to pyridine, pyrrole,
- 20 pyrimidine, quinoline, indole, thiophene, furan, imidazoles such as 3H-imidazol and 1H-imidazol, triazoles such as [1,2,3]triazole and [1,2,4]triazole, tetrazoles such as 2H-tetrazole and oxazole. Any Heteroaryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is optionally substituted and may thus be substituted with one or more substituents such as with 0, 1, 2, 3 or 4 substituents. Any Heteroaryl which is mentioned
- 25 either alone or as a part of a larger substituent may thus be substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, amino, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl, Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₁₋₆-alk(en/yn)yl-phenoxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-phenoxy,
- 30 C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-phenoxy, amino-phenoxy, halo-phenoxy, cyano-phenoxy, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-phenoxy, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-phenoxy, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-phenoxy, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-phenoxy,

C₁₋₆-alkyl-C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-phenoxy, hydroxy-phenoxy, C₁₋₆-alk(en/yn)yl-
 phenoxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-oxo-phenoxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-
 phenoxy, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-oxo-phenoxy, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-oxo-phenoxy, halo-
 C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-oxo-phenoxy, C₁₋₆-alk(en/yn)yl-amino-phenoxy,
 5 di-(C₁₋₆-alk(en/yn)yl)-amino-phenoxy, C₁₋₆-alk(en/yn)yl-CO-NH-phenoxy and
 C₁₋₆-alk(en/yn)yl-sulfonamide-phenoxy.

The term "halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl" designates C₁₋₆-alk(en/yn)yl being substituted with one or
 more halogen atoms, including but not limited to trifluoromethyl and 3,3,3-trifluoro-
 10 1-propyl. Similarly, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl designates C₃₋₈-cycloalk(en)yl being
 substituted with one or more halogen atoms and "halo-phenoxy" designates phenoxy being
 substituted with one or more halogen atoms.

The term "amino-C₁₋₆-alk(en/yn)yl" designates C₁₋₆-alk(en/yn)yl being substituted with one
 15 amino group, including but not limited to 1-amino-2-methyl-prop-1-yl and 1-amino-3-
 methyl-but-1-yl. Similarly, amino-C₃₋₈-cycloalk(en)yl designates C₃₋₈-cycloalk(en)yl being
 substituted with one amino group and amino-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl
 designates C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl being wherein C₃₋₈-cycloalk(en)yl is
 substituted with one amino group.

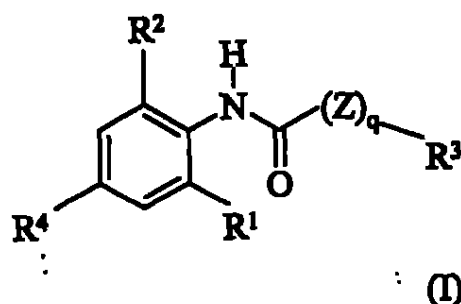
20 In the expressions C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-
 C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yl-C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-
 C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl,
 Aryl-C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, Heteroaryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-
 25 C₃₋₈-cycloalk(en)yl, Heteroaryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-
 C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-
 C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yl-oxo, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-oxo, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-
 C₁₋₆-alk(en/yn)yl-oxo, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-oxo, C₁₋₆-alk(en/yn)yl-oxo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl,
 C₃₋₈-cycloalk(en)yl-oxo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-oxo-
 30 C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-oxo, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-oxo, halo-
 C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-oxo, amino-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, amino-
 C₃₋₈-cycloalk(en)yl, amino-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, R⁷NH-C₁₋₆-alk(en/yn)yl,
 C₁₋₆-alk(en/yn)yl-amino, di-(C₁₋₆-alk(en/yn)yl)-amino, C₁₋₆-alk(en/yn)yl-CO-NH-,

- C₁₋₆-alk(en/yn)yl-sulfonamide C₁₋₆-alk(en/yn)yl-phenoxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-phenoxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-phenoxy, halo-phenoxy, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-phenoxy, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-phenoxy, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-phenoxy, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-phenoxy, C₁₋₆-alkyl-C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-phenoxy,
- 5 C₁₋₆-alk(en/yn)yl-oxy-phenoxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-oxy-phenoxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-oxy-phenoxy, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-oxy-phenoxy, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-oxy-phenoxy, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-oxy-phenoxy, C₁₋₆-alk(en/yn)yl-amino-phenoxy, di-(C₁₋₆-alk(en/yn)yl)-amino-phenoxy, C₁₋₆-alk(en/yn)yl-CO-NH-phenoxy and C₁₋₆-alk(en/yn)yl-sulfonamide-phenoxy
- 10 the terms "C₁₋₆-alk(en/yn)yl", "C₃₋₈-cycloalk(en)yl", "C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl", "Aryl", "Heteroaryl", "halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl", "halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl", "halo-phenoxy", "amino-C₁₋₆-alk(en/yn)yl", "amino-C₃₋₈-cycloalk(en)yl" and "amino-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl" are as defined above.
- 15 Any C₁₋₆-alk(en/yn)yl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent independently contains 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms.
- Any C₁₋₈-alk(en/yn)yl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent independently contains 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms.
- Any C₃₋₈-cycloalk(en)yl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent
- 20 independently contains 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms.
- Any C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent independently contains 2, 3, 4, 5, 6 or 7 carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms.
- Any Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent independently contains 5, 6, 7, 8, 9 or 10 carbon atoms.
- 25 Any Heteroaryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent independently contains 5, 6, 7, 8, 9 or 10 atoms selected from 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9 carbon atoms and 1, 2, 3 or 4 heteroatoms.

30 DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to substituted aniline derivatives which are potent openers of KCNQ potassium channels.

The present invention relates to a compound represented by the general formula I or salts thereof:



wherein

5

Z is O or S;

q is 0 or 1;

10 each of R¹ and R² is independently selected from the group consisting of halogen, cyano, amino, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yoxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy,
15 C₃₋₈-heterocycloalk(en)yoxy;

R³ is selected from the group consisting of C₁₋₈-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl,

20 C₁₋₆-alk(en/yn)yl-C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, Heteroaryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, amino-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, amino-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, amino-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)oxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)oxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)oxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-

25 C₃₋₈-cycloalk(en)yl and halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl;

R⁴ is selected from the group consisting of halogen, cyano, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, Aryl,

Heteroaryl, Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, NR⁵R⁶ and R⁷NH-C₁₋₆-alk(en/yn)yl; wherein

- 5 R⁵ and R⁶ are independently selected from the group consisting of hydrogen, Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl and Heteroaryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl with the proviso that R⁵ and R⁶ are not hydrogen at the same time; and R⁷
- 10 is selected from the group consisting of C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl and Heteroaryl.

- 15 In one embodiment of the compound of formula I R¹ is selected from the group consisting of C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl, Heteroaryl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and C₁₋₆-alk(en/yn)yl;

- in a further embodiment of the compound of formula I R¹ is selected from the group consisting of halogen, cyano, amino, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and C₁₋₆-alk(en/yn)yl;
- 20 C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and C₁₋₆-alk(en/yn)yl;

- in a further embodiment of the compound of formula I, R¹ is selected from the group consisting of halogen, amino, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and C₁₋₆-alk(en/yn)yl;
- 25 halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and C₁₋₆-alk(en/yn)yl.

Typically R¹ is selected from the group consisting of halogen, amino, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl and halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl.

- In one embodiment of the compound of formula I R² is selected from the group consisting of C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl, Heteroaryl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and C₁₋₆-alk(en/yn)yl;
- 30 of C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl, Heteroaryl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and C₁₋₆-alk(en/yn)yl;

in a further embodiment of the compound of formula I R² is selected from the group consisting of halogen, cyano, amino, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl, Heteroaryl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and C₁₋₆-alk(en/yn)yl;

C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and C₁₋₆-alk(en/yn)oxy;

- in a further embodiment of the compound of formula I, R² is selected from the group
- 5 consisting of halogen, amino, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and C₁₋₆-alk(en/yn)oxy.

Typically R² is selected from the group consisting of halogen, amino, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl and halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl.

- 10 To further illustrate without limiting the invention, an embodiment concerns such compounds wherein R¹ or R² is halogen such as chloro, bromo or fluoro;
- in a further embodiment R¹ and R² are independently selected halogen atoms such as chloro or bromo;
- in a further embodiment R¹ or R² is amino;
- 15 in a further embodiment R¹ or R² is C₁₋₆-alk(en/yn)yl such as methyl;
- in a further embodiment R¹ and R² are C₁₋₆-alk(en/yn)yl such as methyl;
- in a further embodiment R¹ or R² is C₁₋₆-alk(en/yn)yl such as methyl and the remainder of R¹ and R² is halogen such as chloro, or bromo;
- in a further embodiment R¹ or R² is C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl such as morpholinyl;
- 20 in a further embodiment R¹ or R² is optionally substituted Aryl such as optionally substituted phenyl;
- in a further embodiment R¹ or R² is C₁₋₆-alk(en/yn)yl such as methyl and the remainder of R¹ and R² is optionally substituted Aryl such as optionally substituted phenyl;
- in a further embodiment R¹ or R² is optionally substituted Heteroaryl such as optionally substituted quinolinyl;
- 25 in a further embodiment R¹ or R² is halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl such as trifluoromethyl.

In one embodiment of the compound of formula I q is 0; in a further embodiment q is 1.

- 30 In one embodiment of the compound of formula I q is 1 and Z is an oxygen atom; in a further embodiment q is 1 and Z is a sulphur atom.

In one embodiment of the compound of formula I R^3 is selected from the group consisting of C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl- C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yoxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yoxy-

- 5 C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yoxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{3-8} -cycloalk(en)yl and halo- C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl.

In a further embodiment of the compound of formula I R^3 is selected from the group

consisting of C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, Aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, Aryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl, Aryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl,

- 10 C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl- C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, Heteroaryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, Heteroaryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl, Heteroaryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, amino- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, amino- C_{3-8} -cycloalk(en)yl, amino- C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl and C_{1-6} -alk(en/yn)yoxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl.

In a further embodiment of the compound of formula I R^3 is selected from the group

- 15 consisting of C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, Aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, Aryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl- C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, Heteroaryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, amino- C_{1-6} -alk(en/yn)yl and C_{1-6} -alk(en/yn)yoxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl.

Typically, R^3 is selected from the group consisting of C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl,

- 20 C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, Aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, Aryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl, Heteroaryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl and amino- C_{1-6} -alk(en/yn)yl.

To further illustrate without limiting the invention, an embodiment concerns such compounds wherein R^3 is C_{1-6} -alk(en/yn)yl comprising 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms;

- 25 in a further embodiment R^3 is C_{3-8} -cycloalk(en)yl such as cyclohexyl;

in a further embodiment R^3 is C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl such as cyclopentyl-methyl, cyclohexyl-ethyl or bicycloheptyl-methyl;

in a further embodiment R^3 is Aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl wherein Aryl is optionally substituted, such as phenyl-methyl wherein phenyl is optionally substituted;

- 30 in a further embodiment R^3 is Aryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl wherein Aryl is optionally substituted, such as phenyl-cyclopropyl wherein phenyl is optionally substituted;

in a further embodiment R^3 is Heteroaryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl wherein Heteroaryl is optionally substituted, such as thiophenyl-methyl wherein thiophenyl is optionally substituted;

in a further embodiment R^3 is amino- C_{1-6} -alk(en/yn)yl such as 1-amino-2-methyl-prop-1-yl or 1-amino-3-methyl-but-1-yl.

To further illustrate without limiting the invention an embodiment concerns such

5 compounds of formula I wherein R^3 is not C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl such as C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl-methyl;

in a further embodiment R^3 is not halo-methyl wherein halo refers to eg. chloro or bromo;

in a further embodiment R^3 is not methyl;

in a further embodiment q is 1, Z is O and R^3 is different from 2-methyl-prop-2-yl.

10

In a further embodiment of the compound of formula I R^4 is selected from the group consisting of halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{3-8} -cycloalk(en)yl, halo- C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl and halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl- C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl;

in a further embodiment R^4 is selected from the group consisting of halogen, cyano,

15 C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, Aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, Aryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl, Aryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, Aryl- C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl- C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, NR^5R^6 and R^7NH-C_{1-6} -alk(en/yn)yl;

20 in a further embodiment R^4 is selected from the group consisting of halogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl, Heteroaryl, Aryl- C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl- C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, NR^5R^6 and R^7NH-C_{1-6} -alk(en/yn)yl.

Typically, R^4 is selected from the group consisting of halogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl,

25 C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl, Heteroaryl, Aryl- C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl, NR^5R^6 and R^7NH-C_{1-6} -alk(en/yn)yl.

To further illustrate without limiting the invention, an embodiment concerns such compounds wherein R^4 is halogen, such as bromo, chloro or fluoro;

30 in a further embodiment R^4 is C_{1-6} -alk(en/yn)yl, such as methyl;

in a further embodiment R^4 is C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl, such as azepanyl;

in a further embodiment R^4 is Heteroaryl, such as pyrrolyl;

in a further embodiment R^4 is Aryl- C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl wherein Aryl is optionally substituted, such as phenyl-pyrrolidinyl wherein phenyl is optionally substituted;

in a further embodiment R^4 is NR^5R^6 ;

in a further embodiment R^4 is R^7NH-C_{1-6} -alk(en/yn)yl.

5

To further illustrate without limiting the invention an embodiment concerns such compounds of formula I wherein no more than two of the three substituents R^1 , R^2 and R^4 are identical.

10 In a further embodiment of the compound of formula I R^5 and R^6 are independently selected from the group consisting of Aryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl, Aryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, Heteroaryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl and Heteroaryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl;

in a further embodiment R^5 or R^6 is selected from the group consisting of Aryl-

15 C_{3-8} -cycloalk(en)yl, Aryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, Heteroaryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl and Heteroaryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl and the remainder of R^5 and R^6 is selected from the group consisting of hydrogen, Aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl and Heteroaryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl.

20 Typically R^5 and R^6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, Aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl and Heteroaryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl with the proviso that R^5 and R^6 are not hydrogen at the same time.

To further illustrate without limiting the invention, an embodiment concerns such

25 compounds wherein R^5 or R^6 is hydrogen;

in a further embodiment R^5 or R^6 is Aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, such as phenyl-methyl;

in a further embodiment R^5 or R^6 is C_{1-6} -alk(en/yn)yl, such as methyl;

in a further embodiment R^5 or R^6 is Heteroaryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, such as thiophenyl-methyl, pyrimidinyl-methyl or pyridinyl-methyl;

30 in a further embodiment one of R^5 and R^6 is hydrogen or C_{1-6} -alk(en/yn)yl such as methyl and the remainder of R^5 and R^6 is Aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl such as phenyl-methyl or Heteroaryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl such as thiophenyl-methyl, pyrimidinyl-methyl or pyridinyl-methyl.

In a further embodiment of the compound of formula I R⁷ is selected from the group consisting of C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl,

5 Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl and Heteroaryl.

Typically, R⁷ is selected from the group consisting of Aryl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and Heteroaryl.

To further illustrate without limiting the invention, an embodiment concerns such
10 compounds wherein R⁷ is Aryl, such as phenyl.

In further embodiments of the compound of formula I any Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, C₁₋₆-alkyl-C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yloxy, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylamino.

Typically, any Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of amino, halogen, cyano, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, hydroxy, C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, di-(C₁₋₆-alk(en/yn)yl)amino, C₁₋₆-alk(en/yn)yl-CO-NH- and C₁₋₆-alk(en/yn)yl-sulfonamide; or two adjacent substituents may together with the Aryl group to which they are attached form a 4-8 membered ring, which optionally contains one or two heteroatoms and which is optionally substituted with one or more C₁₋₆-alk(en/yn)yl groups.

In further embodiments of the compound of formula I, any Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is unsubstituted;

30 in further embodiments, any Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is monosubstituted;

in further embodiments, any Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is disubstituted:

in further embodiments any Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is trisubstituted.

- In further embodiments of the compound of formula I, any Aryl which is mentioned either
- 5 alone or as a part of a larger substituent is phenyl which is optionally substituted;
in further embodiments, any phenyl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is unsubstituted;
in further embodiments, any phenyl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is monosubstituted such as in the ortho position or in the meta position or in the
- 10 para position;
in further embodiments, any phenyl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is disubstituted such as in the meta position and in the para position or in both meta positions;
in further embodiments, any phenyl which is mentioned either alone or as a part of a larger
- 15 substituent is trisubstituted.

- To further illustrate without limiting the invention, embodiments concern such compounds wherein any Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent in any of substituents R^1 or R^2 is optionally substituted with one or more substituents
- 20 independently selected from the group consisting of amino, halogen such as fluoro or cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl such as methyl, ethenyl or isopropyl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl such as trifluoromethyl, hydroxy, C_{1-6} -alk(en/yn)yl-oxy such as methoxy, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl-oxy such as trifluoromethoxy, di- $(C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl)amino such as dimethylamino, C_{1-6} -alk(en/yn)yl-CO-NH- such as CH_3 -CO-NH-, C_{1-6} -alk(en/yn)yl-sulfonamide such as
- 25 methylsulfonamide; or two adjacent substituents may together with the Aryl group to which they are attached form a 4-8 membered ring which optionally contains one or two heteroatoms and which is optionally substituted with one or more C_{1-6} -alk(en/yn)yl groups, such two adjacent substituents may together form eg. $-O-CH_2-CH_2-O-$ or $-O-C(CH_3)_2-CH_2-$.
- 30 To further illustrate without limiting the invention, embodiments concern such compounds wherein any Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent in R^3 is optionally substituted with one or more halogen atoms such as fluoro or chloro atoms.

To further illustrate without limiting the invention, embodiments concern such compounds wherein any Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent in R⁵ or R⁶ is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen such as fluoro and halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl such as

5 trifluoromethyl.

To further illustrate without limiting the invention, embodiments concerns such compounds wherein any Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent in R⁷ is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group

10 consisting of halogen such as fluoro or chloro, C₁₋₆-alk(en/yn)yl such as methyl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl such as trifluoromethyl and C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy such as methoxy.

In further embodiments of the compound of formula I any Heteroaryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is optionally substituted with one or more

15 substituents independently selected from the group consisting of cyano, amino, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-phenoxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-phenoxy, amino-phenoxy, halo-phenoxy, cyano-phenoxy, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-phenoxy, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-phenoxy, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-phenoxy, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-phenoxy, C₁₋₆-alkyl-C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-phenoxy, hydroxy-phenoxy, C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy-phenoxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yloxy-phenoxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy-phenoxy, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy-phenoxy, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yloxy-phenoxy, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-

20 C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy-phenoxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylamino-phenoxy, di-(C₁₋₆-alk(en/yn)yl)amino-phenoxy, C₁₋₆-alk(en/yn)yl-CO-NH-phenoxy and C₁₋₆-alk(en/yn)yl-sulfonamide-phenoxy.

Typically, any Heteroaryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the

30 group consisting of halogen, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl, C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy and C₁₋₆-alk(en/yn)yl-phenoxy.

To further illustrate without limiting the invention, embodiments of formula I concern such compounds wherein any Heteroaryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is unsubstituted;

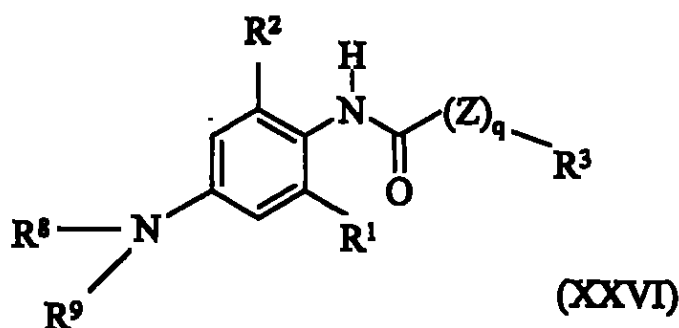
in further embodiments any Heteroaryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is monosubstituted;

in further embodiments any Heteroaryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is disubstituted;

in further embodiments any Heteroaryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is trisubstituted.

To further illustrate without limiting the invention, an embodiment concerns such compounds wherein any Heteroaryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent in R⁵ or R⁶ is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen such as chloro, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl such as trifluoromethyl, C₁₋₆-alk(en/yn)yl such as methyl, Aryl such as phenyl, C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy such as methoxy and C₁₋₆-alk(en/yn)yl-phenoxy such as methyl-phenoxy.

To further illustrate without limiting the invention, an embodiment of formula I relates to a compound having the general formula XXVI or salts thereof:



wherein Z, q, R¹, R² and R³ are as defined above;
and

R⁸ and R⁹ are independently selected from the group consisting of hydrogen, Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl and Heteroaryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl with the proviso that R⁸ and R⁹ are not hydrogen at the same time.

In one embodiment of the compound of formula XXVI R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of halogen, amino, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl and halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl.

5

In one embodiment of the compound of formula XXVI q is 0.

In one embodiment of the compound of formula XXVI q is 1.

10 In one embodiment of the compound of formula XXVI Z is an oxygen atom.

In one embodiment of the compound of formula XXVI R^3 is selected from the group consisting of C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, Aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, Aryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl, Heteroaryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl and amino- C_{1-6} -alk(en/yn)yl.

15

In one embodiment of the compound of formula XXVI any Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of amino, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy, C_{1-6} -alk(en/yn)yl-oxo, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl-oxo, di-(C_{1-6} -alk(en/yn)yl)amino, C_{1-6} -alk(en/yn)yl-CO-NH- and C_{1-6} -alk(en/yn)yl-sulfonamide; or two adjacent substituents may together with the Aryl group to which they are attached form a 4-8 membered ring, which optionally contains one or two heteroatoms and which is optionally substituted with one or more C_{1-6} -alk(en/yn)yl groups.

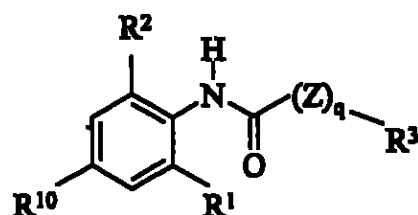
25

In one embodiment of the compound of formula XXVI any Heteroaryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, Aryl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl-oxo and C_{1-6} -alk(en/yn)yl-phenoxy.

30

To further illustrate without limiting the invention, an embodiment of formula I relates to a compound having the general formula XXVII or salts thereof:

23



(XXVII)

wherein Z, q, R¹, R² and R³ are as defined above;

and

R¹⁰ is selected from the group consisting of halogen, cyano, C₁₋₆-alk(en/yn)yl,

- 5 C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl.

10

In one embodiment of the compound of formula XXVII R¹ and R² are independently selected from the group consisting of halogen, amino, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl and halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl.

- 15 In one embodiment of the compound of formula XXVII q is 0.

In one embodiment of the compound of formula XXVII q is 1.

In one embodiment of the compound of formula XXVII Z is an oxygen atom.

20

In one embodiment of the compound of formula XXVII R³ is selected from the group consisting of C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, Heteroaryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and amino-C₁₋₆-alk(en/yn)yl.

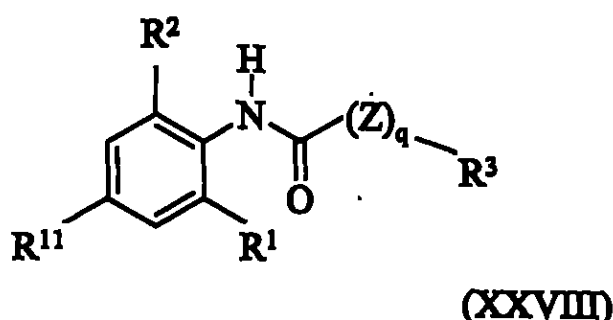
25

In one embodiment of the compound of formula XXVII R¹⁰ is selected from the group consisting of cyano, halogen, preferably bromo or chloro and C₁₋₆-alk(en/yn)yl, preferably methyl.

- In one embodiment of the compound of formula XXVII R^{10} is selected from the group consisting of C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, Aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, Aryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl, Aryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, Aryl- C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{3-8} -cycloalk(en)yl, halo- C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl and halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl- C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl.
- 10 In one embodiment of the compound of formula XXVII any Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of amino, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy, C_{1-6} -alk(en/yn)yl-oxo, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl-oxo, di- $(C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl)amino, C_{1-6} -alk(en/yn)yl-CO-NH- and C_{1-6} -alk(en/yn)yl-sulfonamide; or two adjacent substituents may together with the Aryl group to which they are attached form a 4-8 membered ring, which optionally contains one or two heteroatoms and which is optionally substituted with one or more C_{1-6} -alk(en/yn)yl groups.

- In one embodiment of the compound of formula XXVII any Heteroaryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, Aryl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl-oxo and C_{1-6} -alk(en/yn)yl-phenoxy.

- To further illustrate without limiting the invention, an embodiment of formula I relates to a compound having the general formula XXVIII or salts thereof:



wherein Z, q, R^1 , R^2 and R^3 are as defined above;

and

R^{11} is $R^7NH-C_{1-6}alk(en/yn)yl$; wherein R^7 is selected from the group consisting of $C_{1-6}alk(en/yn)yl$, $C_{3-8}cycloalk(en)yl$, $C_{3-8}cycloalk(en)yl-C_{1-6}alk(en/yn)yl$, Aryl, halo-
 5 $C_{1-6}alk(en/yn)yl$, halo- $C_{3-8}cycloalk(en)yl$, halo- $C_{3-8}cycloalk(en)yl-C_{1-6}alk(en/yn)yl$, Aryl-
 $C_{1-6}alk(en/yn)yl$, Aryl- $C_{3-8}cycloalk(en)yl$ and Heteroaryl.

In one embodiment of the compound of formula XXVIII R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of halogen, amino, $C_{1-6}alk(en/yn)yl$, $C_{3-8}heterocycloalk(en)yl$, Aryl, Heteroaryl and halo- $C_{1-6}alk(en/yn)yl$.

10

In one embodiment of the compound of formula XXVIII q is 0.

In one embodiment of the compound of formula XXVIII q is 1.

15 In one embodiment of the compound of formula XXVIII Z is an oxygen atom.

In one embodiment of the compound of formula XXVIII R^3 is selected from the group consisting of $C_{1-6}alk(en/yn)yl$, $C_{3-8}cycloalk(en)yl$, $C_{3-8}cycloalk(en)yl-C_{1-6}alk(en/yn)yl$, Aryl- $C_{1-6}alk(en/yn)yl$, Aryl- $C_{3-8}cycloalk(en)yl$, Heteroaryl- $C_{1-6}alk(en/yn)yl$ and amino-
 20 $C_{1-6}alk(en/yn)yl$.

In one embodiment of the compound of formula XXVIII R^7 is Aryl.

In one embodiment of the compound of formula XXVIII any Aryl which is mentioned
 25 either alone or as a part of a larger substituent is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of amino, halogen, cyano, $C_{1-6}alk(en/yn)yl$, halo- $C_{1-6}alk(en/yn)yl$, hydroxy, $C_{1-6}alk(en/yn)yl$ oxy, halo- $C_{1-6}alk(en/yn)yl$ oxy, di- $(C_{1-6}alk(en/yn)yl)amino$, $C_{1-6}alk(en/yn)yl-CO-NH-$ and $C_{1-6}alk(en/yn)yl-sulfonamide$; or two adjacent substituents may together with the Aryl group to
 30 which they are attached form a 4-8 membered ring, which optionally contains one or two heteroatoms and which is optionally substituted with one or more $C_{1-6}alk(en/yn)yl$ groups.

In one embodiment of the compound of formula XXVIII any Heteroaryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylloxy and C₁₋₆-alk(en/yn)yl-phenoxy.

5

In a further embodiment of the compound of formula I said compound is selected from the following list of compounds

Example no. Name

- 1a Hexanoic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide
- 1b N-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide
- 1c N-(2-Bromo-4,6-dimethyl-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide
- 1d N-(2-Bromo-4,6-dimethyl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide
- 1e N-(2-Bromo-4,6-dimethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide
- 1f N-(2-Bromo-4,6-dichloro-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide
- 1g N-(2-Bromo-4,6-dichloro-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide
- 1h N-(2-Bromo-4,6-dichloro-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide
- 1i Heptanoic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide
- 1j Cyclohexanecarboxylic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide
- 1k N-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-2-thiophen-2-yl-acetamide
- 1l 2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide
- 1m N-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-2-(4-chloro-phenyl)-acetamide
- 1n Pentanoic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide
- 1o Octanoic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide
- 1p N-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide
- 1q 2-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-N-(2,4-difluoro-6-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide
- 1r (S)-2-Amino-N-(2,6-dimethyl-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl)-3-methyl-butyramide
- 1s (S)-2-Amino-4-methyl-pentanoic acid {2,6-dimethyl-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl}-amide
- 1t (4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-carbamic acid ethyl ester
- 1u (4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-carbamic acid propyl ester

- 1v N-(2-Amino-4-bromo-6-methyl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide
- 1w (R)-2-Amino-4-methylpentanoic acid [2,6-dimethyl-4-(4-trifluoromethylbenzylamino)-phenyl]-amide
- 1x [2-Amino-6-methyl-4-(4-trifluoromethylbenzylamino)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester
- 2a 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dimethyl-4-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-acetamide
- 2b N-(4-Azepan-1-yl-2,6-dimethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide
- 2c 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-pyrrol-1-yl-phenyl)-acetamide
- 2d 3,3-Dimethyl-N-[2-methyl-6-morpholin-4-yl-4-(4-trifluoromethylbenzylamino)-phenyl]-butyramide
- 3a N-(3'-Amino-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide
- 3b N-(4'-Dimethylamino-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide
- 3c N-(2,4-Dimethyl-6-quinolin-3-yl-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide
- 3d 2-(4-Fluoro-phenyl)-N-(4'-hydroxy-3'-methoxy-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide
- 3e 2-(4-Fluoro-phenyl)-N-(3'-hydroxy-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide
- 3f 2-(4-Fluoro-phenyl)-N-(2'-methanesulfonylamino-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide
- 3g N-(4'-Isopropyl-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-3,3-dimethyl-butyramide
- 3h 2-Cyclopentyl-N-(3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide
- 3i N-(4'-Fluoro-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide
- 3j N-(3,5-Dimethyl-3',5'-bis-trifluoromethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide
- 3k N-(3'-Acetylamino-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide
- 3l 2-(4-Fluoro-phenyl)-N-(2'-methoxy-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide
- 3m N-(3,5-Dimethyl-4'-vinyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide
- 3n N-(3'-Cyano-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide
- 3o N-(3,5-Dimethyl-3'-trifluoromethoxy-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide
- 3p N-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-4,6-dimethyl-phenyl]-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide
- 3q N-[2,4-Dimethyl-6-(2,2,5-trimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yl)-phenyl]-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide
- 4a N-[2,6-Dimethyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-acetamide
- 4b N-{2,6-Dimethyl-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl}-acetamide
- 4c {4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester

- 4d [4-(4-Fluoro-benzylamino)-2,6-dimethyl-phenyl]-carbamic acid propyl ester
- 4e [2,6-Dimethyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid propyl ester
- 4f [4-(3-Fluoro-4-trifluoromethyl-benzylamino)-2,6-dimethyl-phenyl]-carbamic acid propyl ester
- 4g {2,6-Dimethyl-4-[(4-methyl-2-phenyl-pyrimidin-5-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester
- 4h {2,6-Dimethyl-4-[(6-p-tolyloxy-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester
- 4i {4-[(6-Methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester
- 4j {4-[(3-Fluoro-4-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amino]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester
- 4k 2-Cyclopentyl-N-[2,6-dimethyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-acetamide
- 4l 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dimethyl-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl}-acetamide
- 4m 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dimethyl-4-[(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-acetamide
- 4n N-{2,6-Dimethyl-4-[(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-3,3-dimethyl-butyramide
- 4o N-{2-Bromo-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-6-trifluoromethyl-phenyl}-3-cyclohexyl-propionamide
- 4p N-{2-Chloro-6-methyl-4-[(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-2-(3-fluoro-phenyl)-acetamide
- 4q N-[2-Chloro-6-trifluoromethyl-4-(4-trifluoromethylbenzylamino)-phenyl]-2-cyclopentylacetamide
- 5a {4-[(3-Fluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid ethyl ester
- 5b {2,6-Dimethyl-4-[(4-trifluoromethyl-phenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester
- 5c 2-Cyclopentyl-N-{4-[(3-fluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-acetamide
- 5d N-{4-[(3-Chloro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-2-cyclopentyl-acetamide
- 5e 2-Cyclopentyl-N-{4-[(3-methoxy-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-acetamide
- 5f N-{4-[(4-Chloro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-2-cyclopentyl-acetamide
- 5g 2-Cyclopentyl-N-{4-[(3,4-difluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-acetamide
- 5h 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dimethyl-4-[(4-trifluoromethyl-phenylamino)-methyl]-phenyl}-acetamide
- 5i 2-Cyclopentyl-N-[2,6-dimethyl-4-(p-tolylamino-methyl)-phenyl]-acetamide
- 5j 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dimethyl-4-[(3-trifluoromethyl-phenylamino)-methyl]-phenyl}-acetamide
- 5k 2-Cyclopentyl-N-{4-[(3,5-difluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-acetamide

- 5l {4-[(4-Fluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester
- 5m {4-[(4-Chloro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester
- 5n {2,6-Dimethyl-4-[(4-trifluoromethyl-phenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid propyl ester
- 5o {4-[(3,5-Difluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester
- 5p {4-[(3-Fluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester
- 5q {4-[(4-Methoxyphenylamino)-methyl]-2,6-dimethylphenyl}-carbamic acid propyl ester
- 5r Pentanoic acid {4-[(4-chlorophenylamino)-methyl]-2,6-dimethylphenyl}-amide
- 5s 2-(4-Chlorophenyl)-N-{4-[(4-chlorophenylamino)-methyl]-2,6-dimethylphenyl}-acetamide
- 5t {2,6-Dimethyl-4-[(4-trifluoromethylphenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid 2-methoxyethyl ester
- 5u N-{4-[(5-Chloro-pyridin-2-ylamino)-methyl]-2,6-dimethylphenyl}-2-cyclopentylacetamide
- 5v 2-Cyclopentyl-N-{4-[(2,6-dichloro-pyridin-4-ylamino)-methyl]-2,6-dimethylphenyl}-acetamide
- 5w 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dichloro-4-[(4-fluoro-phenylamino)-methyl]-phenyl}-acetamide
- 5x 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dichloro-4-[(5-trifluoromethylpyridin-2-ylamino)-methyl]-phenyl}-acetamide
- 6a N-(4-Bromo-2-methyl-6-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide

or a salt thereof. Each of these compounds is considered a specific embodiment and may be subjected to individual claims.

- 5 The present invention also comprises salts of the compounds of the invention, typically, pharmaceutically acceptable salts. The salts of the invention include acid addition salts, metal salts, ammonium and alkylated ammonium salts.

- 10 The salts of the invention are preferably acid addition salts. The acid addition salts of the invention are preferably pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the invention formed with non-toxic acids. Acid addition salts include salts of inorganic acids as well as organic acids. Examples of suitable inorganic acids include hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, phosphoric, sulfuric, sulfamic, nitric acids and the like. Examples of suitable organic acids include formic, acetic, trichloroacetic, trifluoroacetic, propionic, benzoic, cinnamic, citric, fumaric, glycolic, itaconic, lactic, methanesulfonic, maleic, malic,

malonic, mandelic, oxalic, picric, pyruvic, salicylic, succinic, methane sulfonic, ethanesulfonic, tartaric, ascorbic, pamoic, bis-methylene salicylic, ethanedisulfonic, gluconic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, EDTA, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfonic, p-toluenesulfonic acids, theophylline acetic acids, as well as the
5 8-halothephyllines, for example 8-bromothephylline and the like. Further examples of pharmaceutical acceptable inorganic or organic acid addition salts include the pharmaceutically acceptable salts listed in J. Pharm. Sci. 1977,66,2, which is incorporated herein by reference.

10 Also intended as acid addition salts are the hydrates, which the present compounds, are able to form.

⊙

Examples of metal salts include lithium, sodium, potassium, magnesium salts and the like.

15 Examples of ammonium and alkylated ammonium salts include ammonium, methyl-, dimethyl-, trimethyl-, ethyl-, hydroxyethyl-, diethyl-, n-butyl-, sec-butyl-, tert-butyl-, tetramethylammonium salts and the like.

Further, the compounds of this invention may exist in unsolvated as well as in solvated
20 forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol and the like. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of this invention.

⊙

The compounds of the present invention may have one or more asymmetric centre and it is
25 intended that any optical isomers (i.e. enantiomers or diastereomers), as separated, pure or partially purified optical isomers and any mixtures thereof including racemic mixtures, i.e. a mixture of stereoisomers, are included within the scope of the invention.

Racemic forms can be resolved into the optical antipodes by known methods, for example,
30 by separation of diastereomeric salts thereof with an optically active acid, and liberating the optically active amine compound by treatment with a base. Another method for resolving racemates into the optical antipodes is based upon chromatography on an optically active matrix. Racemic compounds of the present invention can also be resolved into their optical

antipodes, e.g. by fractional crystallization. The compounds of the present invention may also be resolved by the formation of diastereomeric derivatives. Additional methods for the resolution of optical isomers, known to those skilled in the art, may be used. Such methods include those discussed by J. Jaques, A. Collet and S. Wilen in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981). Optically active compounds can also be prepared from optically active starting materials, or by stereoselective synthesis.

Furthermore, when a double bond or a fully or partially saturated ring system is present in the molecule geometric isomers may be formed. It is intended that any geometric isomers, as separated, pure or partially purified geometric isomers or mixtures thereof are included within the scope of the invention. Likewise, molecules having a bond with restricted rotation may form geometric isomers. These are also intended to be included within the scope of the present invention.

Furthermore, some of the compounds of the present invention may exist in different tautomeric forms and it is intended that any tautomeric forms that the compounds are able to form are included within the scope of the present invention.

The invention also encompasses prodrugs of the present compounds, which on administration undergo chemical conversion by metabolic processes before becoming pharmacologically active substances. In general, such prodrugs will be functional derivatives of the compounds of the general formula I, which are readily convertible in vivo into the required compound of the formula I. Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrug derivatives are described, for example, in "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

The invention also encompasses active metabolites of the present compounds.

The compounds according to the invention have affinity for the KCNQ2 receptor subtype with an EC₅₀ of less than 15000nM such as less than 10000nM as measured by the test "Relative efflux through the KCNQ2 channel" which is described below. One embodiment concerns such compounds of formula I having affinity for the KCNQ2 receptor subtype with an EC₅₀ of less than 2000nM such as less than 1500nM as measured by the test

"Relative efflux through the KCNQ2 channel" which is described below. To further illustrate without limiting the invention an embodiment concerns such compounds having affinity for the KCNQ2 receptor subtype with an EC_{50} of less than 200nM such as less than 150nM as measured by the test "Relative efflux through the KCNQ2 channel" which is described below.

One embodiment concerns such compounds of formula I having an ED_{50} of less than 15 mg/kg in the test "Maximum electroshock" which is described below. To further illustrate without limiting the invention an embodiment concerns such compounds having an ED_{50} of less than 5 mg/kg in the test "Maximum electroshock" which is described below.

One embodiment concerns such compounds of formula I having an ED_{50} of less than 5 mg/kg in the "Electrical seizure -threshold test" and "Chemical seizure -threshold test" which is described below.

One embodiment concerns such compounds of formula I having few or clinically insignificant side effects. Some of the compounds according to the invention are thus tested in models of the unwanted sedative, hypothermic and ataxic actions.

One embodiment concerns such compounds of formula I having a large therapeutic index between anticonvulsant efficacy and side-effects such as impairment of locomotor activity or ataxic effects as measured by performance on a rotating rod. Such compounds will expectedly be well tolerated in patients permitting high doses to be used before side effects are seen. Thereby compliance with the therapy will expectedly be good and administration of high doses may be permitted making the treatment more efficacious in patients who would otherwise have side effects with other medications.

As already mentioned, the compounds according to the invention have effect on potassium channels of the KCNQ family, in particular the KCNQ2 subunit, and they are thus considered useful for increasing ion flow in a voltage-dependent potassium channel in a mammal such as a human. The compounds of the invention are considered applicable in the treatment of a disorder or disease being responsive to an increased ion flow in a potassium

channel such as the KCNQ family potassium ion channels. Such disorder or disease is preferably a disorder or disease of the central nervous system.

5 In one aspect, the compounds of the invention may be administered as the only therapeutically effective compound.

In another aspect the compounds of the invention may be administered as a part of a combination therapy, i.e. the compounds of the invention may be administered in combination with other therapeutically effective compounds having e.g. anti-convulsive properties. The effects of such other compounds having anti-convulsive properties may
10 include but not be limited to activities on:

- ion channels such as sodium, potassium, or calcium channels
- the excitatory amino acid systems e.g. blockade or modulation of NMDA receptors
- the inhibitory neurotransmitter systems e.g. enhancement of GABA release, or blockade of GABA-uptake or
15 • membrane stabilisation effects.

Current anti-convulsive medications include, but are not limited to, tiagabine, carbamazepine, sodium valproate, lamotrigine, gabapentin, pregabalin, ethosuximide, levetiracetam, phenytoin, topiramate, zonisamide as well as members of the benzodiazepine and barbiturate class.

20 An aspect of the invention provides a compound of formula I or a salt thereof for use as a medicament.

In one embodiment, the invention relates to the use of a compound of formula I or a salt thereof in a method of treatment.
25

An embodiment of the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I or a salt thereof and one or more pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The composition may comprise any of the embodiments of formula I as
30 described above.

A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of a

disease or disorder wherein a KCNQ potassium channel opener such as a KCNQ2 potassium channel opener is beneficial. Typically, such disorder or disease is selected from the group consisting of seizure disorders, anxiety disorders, neuropathic pain and migraine pain disorders or neurodegenerative disorders.

5

A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of seizure disorders.

Typically, the seizure disorders to be treated are selected from the group consisting of acute seizures, convulsions, status epilepticus and epilepsy such as epileptic syndromes and epileptic seizures.

A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of anxiety disorders.

Typically, the anxiety disorders to be treated are selected from the group consisting of anxiety and disorders and diseases related to panic attack, agoraphobia, panic disorder with agoraphobia, panic disorder without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobia, social phobia and other specific phobias, obsessive-compulsive disorder, posttraumatic stress disorder, acute stress disorders, generalized anxiety disorder, anxiety disorder due to general medical condition, substance-induced anxiety disorder, separation anxiety disorder, adjustment disorders, performance anxiety, hypochondriacal disorders, anxiety disorder due to general medical condition and substance-induced anxiety disorder and anxiety disorder not otherwise specified.

25

A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of neuropathic pain and migraine pain disorders.

Typically, the neuropathic pain and migraine pain disorders to be treated are selected from the group consisting of allodynia, hyperalgesic pain, phantom pain, neuropathic pain related to diabetic neuropathy, neuropathic pain related to trigeminal neuralgia and neuropathic pain related to migraines.

30

47

A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of neurodegenerative disorders.

Typically the neurodegenerative disorders to be treated are selected from the group consisting of Alzheimer's disease, Huntington's chorea, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, Creutzfeld-Jakob disease, Parkinson's disease, encephalopathies induced by AIDS or infection by rubella viruses, herpes viruses, borrelia and unknown pathogens, trauma-induced neurodegenerations, neuronal hyperexcitation states such as in medicament withdrawal or intoxication and neurodegenerative diseases of the peripheral nervous system such as polyneuropathies and polyneuritides.

A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of stroke, cocaine abuse, nicotine withdrawal, ethanol withdrawal or tinnitus.

The term "treatment" as used herein in connection with a disease or disorders includes also prevention, inhibition and amelioration as the case may be.

The invention provides compounds showing effect in one or more of the following tests:

- 20 • "Relative efflux through the KCNQ2 channel"
Which is a measure of the potency of the compound at the target channel
- "Maximum electroshock"
Which is a measure of seizures induced by non-specific CNS stimulation by electrical means
- 25 • "Pilocarpine induced seizures"
Seizures induced by pilocarpine are often difficult to treat with many existing antiseizure medications and so reflect a model of "drug resistant seizures"
- "Electrical seizure-threshold tests" and "Chemical seizure-threshold tests"
These models measure the threshold at which seizures are initiated, thus being models that detect whether compounds could delay seizure initiation.
- 30 • "Amygdala kindling"
Which is used as a measure of disease progression, as in normal animals the seizures in this model get more severe as the animal receives further stimulations.

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

The present invention also relates to a pharmaceutical composition. The compounds of the invention or salts thereof may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents, in either single or multiple doses. The pharmaceutical compositions according to the invention may be formulated with pharmaceutically acceptable carriers or diluents as well as any other known adjuvants and excipients in accordance with conventional techniques such as those disclosed in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

The pharmaceutical compositions may be specifically formulated for administration by any suitable route such as the oral, rectal, nasal, pulmonary, topical (including buccal and sublingual), transdermal, intracisternal, intraperitoneal, vaginal and parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intrathecal, intravenous and intradermal) route, the oral route being preferred. It will be appreciated that the preferred route will depend on the general condition and age of the subject to be treated, the nature of the disorder or disease to be treated and the active ingredient chosen.

The pharmaceutical compositions formed by combining the compound of the invention and the pharmaceutical acceptable carriers are then readily administered in a variety of dosage forms suitable for the disclosed routes of administration. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form by methods known in the art of pharmacy.

The compounds of this invention are generally utilized as the free substance or as a pharmaceutically acceptable salt thereof. One example is an acid addition salt of a compound having the utility of a free base. When a compound of the invention contains a free base such salts are prepared in a conventional manner by treating a solution or suspension of a free base of the invention with a chemical equivalent of a pharmaceutically acceptable acid. Representative examples are mentioned above.

Pharmaceutical compositions for oral administration may be solid or liquid. Solid dosage forms for oral administration include e.g. capsules, tablets, dragees, pills, lozenges, powders, granules and tablette e.g. placed in a hard gelatine capsule in powder or pellet form or e.g. in the form of a troche or lozenge. Where appropriate, pharmaceutical

5 compositions for oral administration may be prepared with coatings such as enteric coatings or they can be formulated so as to provide controlled release of the active ingredient such as sustained or prolonged release according to methods well known in the art. Liquid dosage forms for oral administration include e.g. solutions, emulsions, suspensions, syrups and elixirs.

10

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules or tablets, each containing a predetermined amount of the active ingredient, and which may include a suitable excipient. Furthermore, the orally available formulations may be in the form of a powder or granules, a solution or suspension
15 in an aqueous or non-aqueous liquid, or an oil-in-water or water-in-oil liquid emulsion.

Suitable pharmaceutical carriers include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solution and various organic solvents. Examples of solid carriers are lactose, terra alba, sucrose, cyclodextrin, talc, gelatine, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, stearic acid,
20 lower alkyl ethers of cellulose, corn starch, potato starch, gums and the like. Examples of liquid carriers are syrup, peanut oil, olive oil, phospho lipids, fatty acids, fatty acid amines, polyoxyethylene and water.

The carrier or diluent may include any sustained release material known in the art, such as
25 glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or mixed with a wax.

Any adjuvants or additives usually used for such purposes such as colourings, flavourings, preservatives etc. may be used provided that they are compatible with the active ingredients.

30 The amount of solid carrier may vary but will usually be from about 25 mg to about 1 g. If a liquid carrier is used, the preparation may be in the form of a syrup, emulsion, soft gelatine capsule or sterile injectable liquid such as an aqueous or non-aqueous liquid suspension or solution.

Tablets may be prepared by mixing the active ingredient with ordinary adjuvants or diluents and subsequently compressing the mixture in a conventional tableting machine.

- 5 Pharmaceutical compositions for parenteral administration include sterile aqueous and nonaqueous injectable solutions, dispersions, suspensions or emulsions as well as sterile powders to be reconstituted in sterile injectable solutions or dispersions prior to use. Depot injectable formulations are also contemplated as being within the scope of the present invention.

10

For parenteral administration, solutions of the compound of the invention in sterile aqueous solution, aqueous propylene glycol, aqueous vitamin E or sesame or peanut oil may be employed. Such aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. The aqueous solutions are particularly suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. The sterile aqueous media employed are all readily available by standard techniques known to those skilled in the art.

15

Solutions for injections may be prepared by dissolving the active ingredient and possible additives in a part of the solvent for injection, preferably sterile water, adjusting the solution to the desired volume, sterilising the solution and filling it in suitable ampoules or vials. Any suitable additive conventionally used in the art may be added, such as tonicity agents, preservatives, antioxidants, etc.

20

- 25 Other suitable administration forms include suppositories, sprays, ointments, cremes, gels, inhalants, dermal patches, implants, etc.

30

A typical oral dosage is in the range of from about 0.001 to about 100 mg/kg body weight per day, preferably from about 0.01 to about 50 mg/kg body weight per day, and more preferred from about 0.05 to about 10 mg/kg body weight per day administered in one or more dosages such as 1 to 3 dosages. The exact dosage will depend upon the frequency and mode of administration, the sex, age, weight and general condition of the subject treated, the

nature and severity of the disorder or disease treated and any concomitant diseases to be treated and other factors evident to those skilled in the art.

The formulations may conveniently be presented in unit dosage form by methods known to those skilled in the art. A typical unit dosage form for oral administration one or more times per day such as 1 to 3 times per day may contain from 0.01 to about 1000 mg, such as about 0.01 to 100 mg, preferably from about 0.05 to about 500 mg, and more preferred from about 0.5 mg to about 200 mg.

For parenteral routes such as intravenous, intrathecal, intramuscular and similar administration, typically doses are in the order of about half the dose employed for oral administration.

Typical examples of recipes for the formulation of the invention are as follows:

15

1) Tablets containing 5.0 mg of a compound of the invention calculated as the free base:

Compound of the invention	5.0 mg
Lactose	60 mg
20 Maize starch	30 mg
Hydroxypropylcellulose	2.4 mg
Microcrystalline cellulose	19.2 mg
Croscarmellose Sodium Type A	2.4 mg
Magnesium stearate	0.84 mg

25

2) Tablets containing 0.5 mg of a compound of the invention calculated as the free base:

Compound of the invention	0.5 mg
Lactose	46.9 mg
30 Maize starch	23.5 mg
Povidone	1.8 mg
Microcrystalline cellulose	14.4 mg
Croscarmellose Sodium Type A	1.8 mg

		Magnesium stearate	0.63 mg
	3)	Syrup containing per millilitre:	
		Compound of the invention	25 mg
5		Sorbitol	500 mg
		Hydroxypropylcellulose	15 mg
		Glycerol	50 mg
		Methyl-paraben	1 mg
		Propyl-paraben	0.1 mg
10		Ethanol	0.005 mL
		Flavour	0.05 mg
		Saccharin sodium	0.5 mg
		Water	ad 1 mL
15	4)	Solution for injection containing per millilitre:	
		Compound of the invention	0.5 mg
		Sorbitol	5.1 mg
		Acetic Acid	0.05 mg
		Saccharin sodium	0.5 mg
20		Water	ad 1mL

By the expression a compound of the invention is meant any one of the embodiments of formula I as described herein.

25

In a further aspect the present invention relates to a method of preparing a compound of the invention as described in the following.

30

METHODS OF PREPARATION OF THE COMPOUNDS OF THE INVENTION

The compounds of the invention of the general formula I, wherein q, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are as defined above may be prepared by the methods as represented in the schemes and as described below.

5

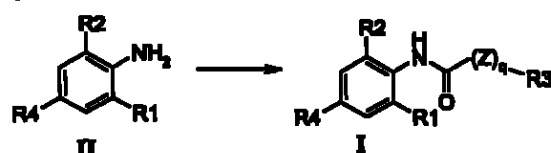
In the compounds of the general formulae I - XXV,

q, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are as defined under formula I.

Compounds of the general formulae II, III, V, VII, XV, XXI, XXII, XXIII, XXIV and
10 XXV are either obtained from commercial sources, or prepared by standard methods known to chemists skilled in the art.

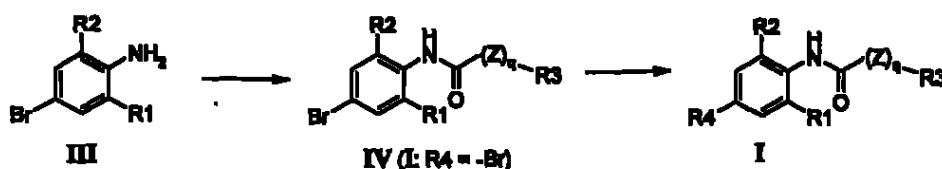
General Methods

Scheme 1.



15 Compounds of the general formula I (scheme 1) may be prepared by reacting compounds of the general formula II with suitable electrophilic reagents, such as, but not limited to, suitably substituted carboxylic acid fluorides, carboxylic acid chlorides, carboxylic acid bromides, carboxylic acid iodides, carboxylic acid anhydrides, activated esters, chloroformates, chloro thioformates, and with or without the addition of bases, such as pyridine,
20 trialkyl amines, potassium carbonate, sodium hydrogen carbonate, magnesium oxide or lithium-, sodium-, or potassium alcoholates, in a suitable solvent, such as ethyl acetate, dioxane, tetrahydrofuran, acetonitrile or diethyl ether, at suitable temperatures, such as room temperature or reflux temperature. Activated esters and carboxylic acid anhydrides can be prepared from suitably substituted carboxylic acids under conditions known to chemists
25 skilled in the art, as described by F. Albericio and L.A. Carpino, "Coupling reagents and activation" in *Methods in enzymology: Solid-phase peptide synthesis*, pp. 104-126, Academic Press, New York, 1997. Carboxylic acid halides can be prepared from suitably substituted carboxylic acids by activation with reagents such as, but not limited to, thionyl chloride, oxalyl chloride, phosphorus tribromide or phosphorus triiodide under conditions
30 well known to chemists skilled in the art.

Scheme 2.



Compounds of the general formula IV (scheme 2) may be prepared by reacting compounds of the general formula III with suitable electrophilic reagents as described under scheme 1
 5 for the preparation of compounds of the general formula I.

Compounds of the general formula I, wherein R⁴ is C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, Ar-C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, Het or NR⁵R⁶ (scheme 2), may be prepared by reacting compounds of the general formula IV with suitably substituted nitrogen-containing
 10 compounds in the presence of a palladium or copper catalyst, such as bis(dibenzylideneacetone)palladium or copper(II) trifluoromethanesulfonate with the addition of a suitable ligand, such as (2'-dicyclohexylphosphanyl-biphenyl-2-yl)-dimethylamine or 1,10-phenanthroline in the presence of a base, such as potassium carbonate or lithium-, sodium-, or potassium alcoholates, in a suitable solvent, such as toluene or
 15 tetrahydrofuran, at suitable temperatures, such as room temperature or reflux temperature as described by S. L. Buchwald et al. (M. C. Harris, X. Hang and S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, 2002, 4, 2885 and A. Kiyomori, J.F. Marcoux and S.L. Buchwald, *Tet. Lett.*, 1999, 40, 2657).

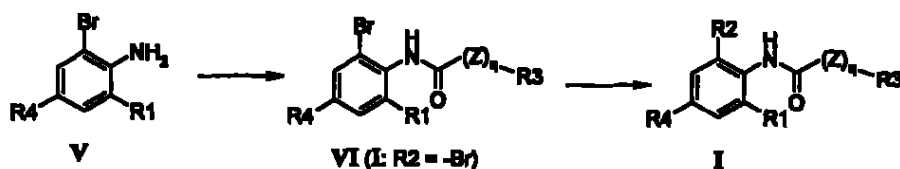
20 Additionally, compounds of the general formula I, wherein R⁴ is Ar or Het (scheme 2), can be prepared from compounds of the general formula IV, by means of cross-coupling reactions known to chemists skilled in the art, such as *Suzuki* coupling, *Stille* coupling, or other transition metal catalyzed cross-coupling reactions (D.W. Knight, "Coupling reactions between sp² carbon centers" in *Comprehensive Organic Synthesis*, v. 3, pp. 481-520,
 25 Pergamon Press, 1991).

Additionally, compounds of the general formula I, wherein R⁴ is C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Ar-C₁₋₆-alk(en/yn)yl,
 30 Ar-C₃₋₈-cycloalk(en)yl or Ar-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl (scheme 2), may be

prepared from compounds of the general formula IV, by means of cross-coupling reactions known to chemists skilled in the art, such as *Negishi* coupling (E.-I. Negishi, A.O. King and N. Okukado, *J.Org.Chem.*, 1977, 42, 1821), *Sonogashira* coupling (K. Sonogashira, Y. Tohda and N. Hagihara, *Tet.Lett.*, 1975, 16, 4467), or other transition metal catalyzed cross-coupling reactions such as copper catalyzed reactions (W. Dohle, D.M. Lindsay and P. Knochel, *Org.Lett.*, 2001, 3, 2871).

Additionally, compounds of the general formula I, wherein R⁴ is cyano (scheme 2), may be prepared from compounds of the general formula IV, by means of nickel-catalyzed cyanation reactions known to chemists skilled in the art as described by L. Cassar, *J.Organomet.Chem.*, 1973, 54, C57-C58.

Scheme 3.

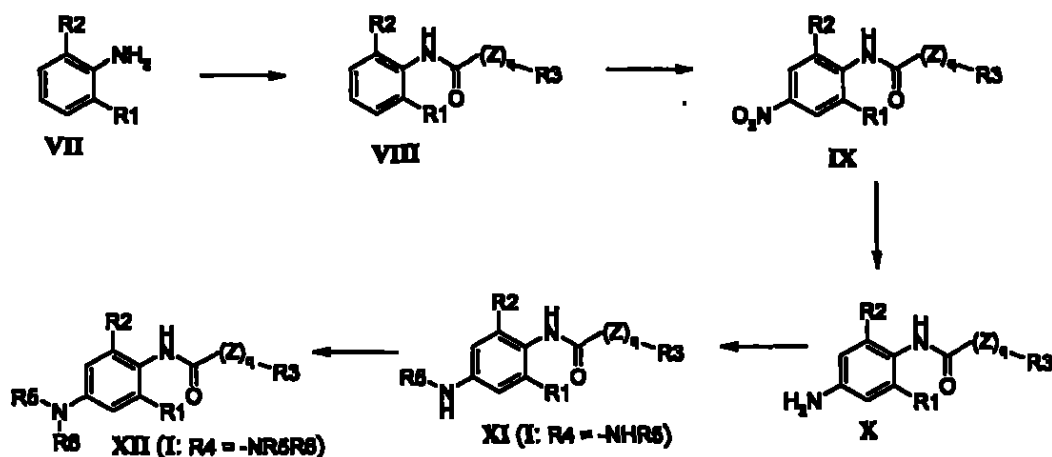


Compounds of the general formula VI (scheme 3) may be prepared by reacting compounds of the general formula V with suitable electrophilic reagents as described under scheme 1 for the preparation of compounds of the general formula I.

Compounds of the general formula I (scheme 3) may be prepared from compounds of the general formula VI, by means of cross-coupling reactions or cyanation reactions as described under scheme 2 for the preparation of compounds of the general formula I.

Compounds of the general formula I, wherein R¹ = R² (scheme 3), may be prepared from compounds of the general formula VI, wherein R¹ = R² = Br, by means of cross-coupling reactions or cyanation reactions as described under scheme 2 for the preparation of compounds of the general formula I.

Scheme 4.



Compounds of the general formula VIII (scheme 4) may be prepared by reacting compounds of the general formula VII with suitable electrophilic reagents as described under scheme 1 for the preparation of compounds of the general formula I.

5

Compounds of the general formula IX (scheme 4) may be prepared from compounds of the general formula VIII, by nitration reactions known to chemists skilled in the art, such as reaction with concentrated nitric acid or sodium nitrite, in a suitable solvent, such as glacial acetic acid, acetic anhydride, trifluoroacetic acid or mixtures thereof, at appropriate temperatures, as described by P.B.D. de la Mare and J.H. Ridd, "Preparative methods of nitration" in *Aromatic substitutions*, pp. 48-56, Butterworths Scientific Publications, London, 1959.

15

Compounds of the general formula X (scheme 4) may be prepared from compounds of the general formula IX, by reducing the nitro group to an amino group, with suitable reducing agents such as zinc or iron powder in the presence of acid such as acetic acid or aqueous hydrochloric acid, or by hydrogen gas or ammonium formate in the presence of a suitable hydrogenation catalyst such as palladium on activated carbon in suitable solvents such as methanol, ethanol or tetrahydrofuran, at suitable temperatures or under ultrasonic irradiation. Alternatively, tin (II) chloride or sodium dithionite can be used as reducing agents under conditions well known to chemists skilled in the art.

20

Compounds of the general formula XI (scheme 4) may be prepared from compounds of the general formula X, by means of reductive alkylation reactions, known to chemists skilled in

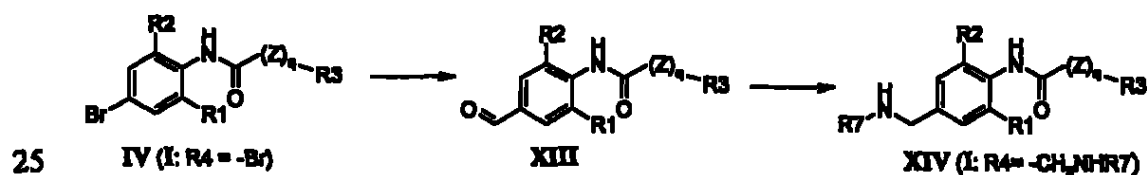
the art, with suitably substituted aldehydes or ketones using reducing agents, such as sodium borohydride, sodium cyanoborohydride or hydrogen gas in the presence of a suitable hydrogenation catalyst such as palladium on activated carbon in a suitable solvent, such as methanol, ethanol, THF, water, dioxane or mixtures thereof, with or without addition of
5 catalytic amounts of acid, such as acetic acid, at suitable temperatures.

Alternatively, compounds of the general formula X (scheme 4) may be reacted with suitably substituted aldehydes or ketones in a suitable solvent, such as methanol, ethanol, THF, dioxane, xylene, or mixtures thereof, with or without addition of catalytic amounts of acid,
10 such as acetic acid or acidic ion exchange resin, at suitable temperatures, to form imines, that can be isolated by crystallisation or by evaporation of the solvent. The imines can then be reduced using reducing reagents as described above, to form compounds of the general formula XI.

15 Compounds of the general formula XII (scheme 4) may be prepared from compounds of the general formula XI, by means of reductive alkylation reactions or imine formation followed by reduction as described above.

Alternatively, compounds of the general formula XII (scheme 4) may be prepared from
20 compounds of the general formula X, by means of reductive alkylation reactions with a suitably substituted aldehyde or ketone (to introduce R⁵) followed by addition of another suitably substituted aldehyde or ketone (to introduce R⁶) in the presence of excess reducing agent.

Scheme 5.



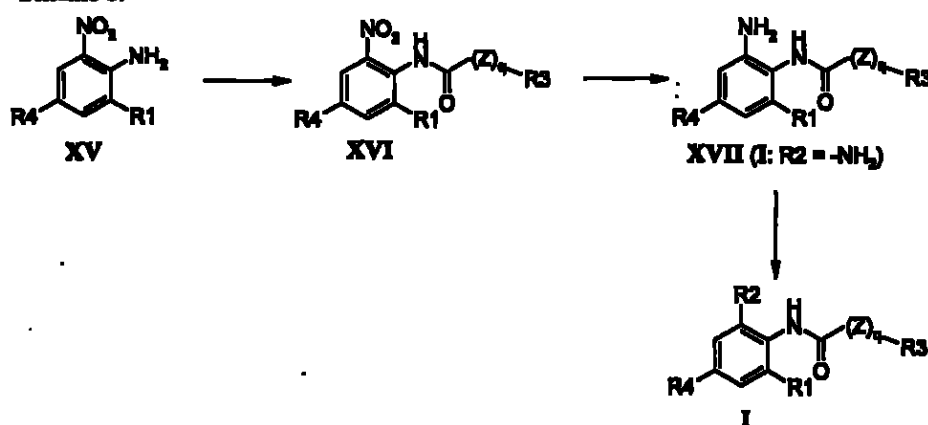
Compounds of the general formula XIII (scheme 5) may be prepared by reacting compounds of the general formula IV with a suitable base such as isopropylmagnesium chloride or methyl lithium followed by addition of an alkyl or aryl lithium derivative, such as *tert*-butyllithium and quenching with a suitable electrophile, such as

N,N-dimethylformamide at suitable temperatures as described by L.E. Overman and S.E. Angle, *J.Org.Chem.*, 1985, 50, 4021.

Compounds of the general formula XIV (scheme 5) may be prepared from compounds of the general formula XIII, by means of reductive alkylation reactions, known to chemists skilled in the art, with suitably substituted amines using reducing agents, such as sodium borohydride, sodium cyanoborohydride or hydrogen gas in the presence of a suitable hydrogenation catalyst such as palladium on activated carbon in a suitable solvent, such as methanol, ethanol, THF, water, dioxane or mixtures thereof, with or without addition of catalytic amounts of acid, such as acetic acid, at suitable temperatures.

Alternatively, compounds of the general formula XIII (scheme 5) may be reacted with suitably substituted amines in a suitable solvent, such as methanol, ethanol, THF, dioxane, xylene, or mixtures thereof, with or without addition of catalytic amounts of acid, such as acetic acid or acidic ion exchange resin, at suitable temperatures, to form imines, that can be isolated by crystallisation or by evaporation of the solvent. The imines can then be reduced using reducing reagents as described above, to form compounds of the general formula XIV.

Scheme 6.



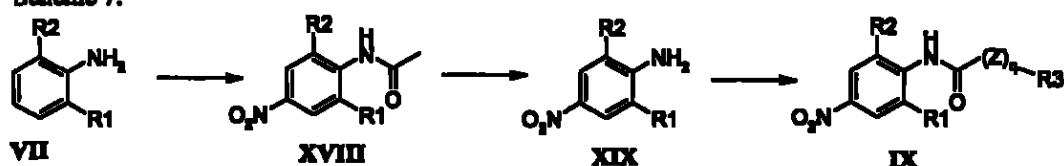
20

Compounds of the general formula XVI (scheme 6) may be prepared by reacting compounds of the general formula XV with suitable electrophilic reagents as described under scheme 1 for the preparation of compounds of the general formula I.

Compounds of the general formula XVII (scheme 6) may be prepared from compounds of the general formula XVI, by reducing the nitro group as described under scheme 4 for the preparation of compounds of the general formula X.

- 5 Compounds of the general formula I, wherein R² is 4-morpholinyl (scheme 6), may be prepared by reacting compounds of the general formula XVII with suitably substituted bis-(2-haloethyl)ethers and with or without the addition of bases, such as trialkyl amines, potassium carbonate or lithium-, sodium-, or potassium alcoholates, in a suitable solvent, such as dimethyl sulfoxide or *N,N*-dimethylformamide, at suitable temperatures, such as
- 10 reflux temperature.

Scheme 7.



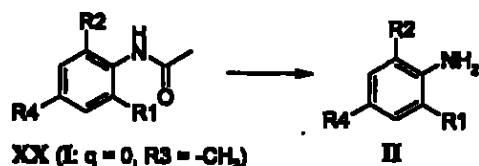
- Compounds of the general formula XVIII (scheme 7) may be prepared from compounds of the general formula VII, by means of nitration in acetic anhydride as described under
- 15 scheme 4 for the preparation of compounds of the general formula IX.

- Compounds of the general formula XIX (scheme 7) may be prepared from compounds of the general formula XVIII, by means of amide hydrolysis with a suitable strong acid, such as concentrated hydrochloric acid at suitable temperatures, such as room temperature or
- 20 reflux temperature.

- Compounds of the general formula IX (scheme 7) may be prepared by reacting compounds of the general formula XIX with suitable electrophilic reagents as described under scheme 1 for the preparation of compounds of the general formula I.

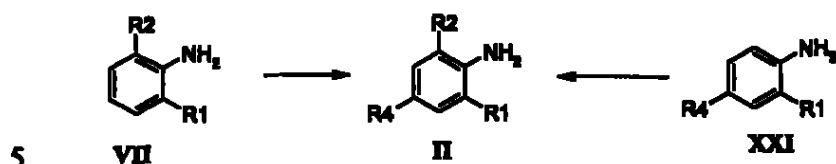
25

Scheme 8.



Compounds of the general formula II (scheme 8) may be prepared from compounds of the general formula XX, by means of amide hydrolysis with a suitable strong acid as described under scheme 7 for the preparation of compounds of the general formula XIX.

Scheme 9.



Compounds of the general formula II, wherein R^4 is Cl, Br or I (scheme 9), may be prepared from compounds of the general formula VII, by means of electrophilic aromatic substitution well known to chemists skilled in the art, with appropriate electrophiles such as *N*-chlorosuccinimide, *N*-bromosuccinimide, *N*-iodosuccinimide, chlorine, bromine, iodine or iodochloride in a suitable solvent such as acetic acid, as described by P.B.D. de la Mare and J.H. Ridd, "Preparative methods of aromatic halogenation" in *Aromatic substitutions*, pp. 105-115, Butterworths Scientific Publications, London, 1959.

10

Alternatively, compounds of the general formula II, wherein R^2 is Cl, Br or I (scheme 9) may be prepared from compounds of the general formula XXI, by means of electrophilic aromatic substitution as described above.

15

Scheme 10.



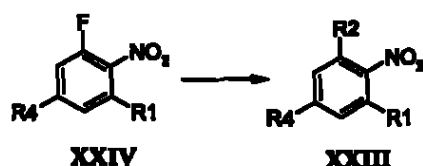
Compounds of the general formula XXIII (scheme 10) may be prepared from compounds of the general formula XXII, by means of nitration reactions as described under scheme 4 for the preparation of compounds of the general formula IX.

20

Compounds of the general formula II (scheme 10) may be prepared from compounds of the general formula XXIII, by reducing the nitro group as described under scheme 4 for the preparation of compounds of the general formula X.

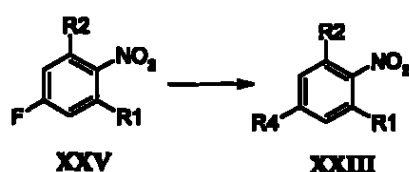
25

Scheme 11.



Compounds of the general formula XXIII, wherein R² is C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yoxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yoxy or C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl (scheme 11), may be prepared from compounds of the general formula XXIV, by means of nucleophilic aromatic substitution, with a suitable nucleophile such as alcohols, phenols, amines or anilines in their neutral or deprotonated form, and with or without the addition of bases, such as pyridine, trialkyl amines, potassium carbonate, magnesium oxide or lithium-, sodium-, or potassium alcoholates, in a suitable solvent, such as dimethyl sulfoxide or *N,N*-dimethylformamide, at suitable temperatures, such as room temperature or reflux temperature.

Scheme 12.



Compounds of the general formula XXIII, wherein R⁴ is C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yoxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yoxy or C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl (scheme 12), may be prepared from compounds of the general formula XXV, by means of nucleophilic aromatic substitution as described under scheme 11 for the preparation of compounds of the general formula XXIII.

Additionally, for further variation of R¹, R², Ar and Het-groups, compounds containing a methoxy-group, can be demethylated by methods known to chemists skilled in the art, such as treatment with boron tribromide in a suitable solvent, such as dichloromethane, at suitable temperatures, such as 0 °C or room temperature. The resulting phenols can then be alkylated or arylated by methods known to chemists skilled in the art. Such methods include: (a) the reaction with electrophiles, such as alkyl chlorides, alkyl bromides, alkyl

- iodides, benzyl chlorides, benzyl bromides, benzyl iodides, carbonic acid chlorides, carbonic acid bromides, or carbonic acid anhydrides in the presence of suitable bases, such as potassium carbonate, in a suitable solvent, such as tetrahydrofuran, *N,N*-dimethylformamide, or 1,2-dichloroethane, at suitable temperatures, such as room temperature or reflux temperature; (b) the reaction with alkyl, benzylic, or heteroarylalkyl alcohols under conditions known as the *Mitsunobu* reaction (O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1).

- Compounds containing functional groups, such as hydroxy and amino groups, not compatible with suggested reaction conditions, can be protected and deprotected by methods known to chemists skilled in the art, as described by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, 2nd edition, Wiley Interscience, 1991. In particular, amino groups can be protected by groups such as, but not limited to, *tert*-butoxycarbonyl, trifluoroacetyl, fluorenylmethoxycarbonyl or masked as a nitro group, and hydroxy groups can be protected as, but not limited to, methyl-, *tert*-butyl-, trialkylsilyl-, triarylsilyl-, allyl- or trityl ethers.

- Alkynes prepared by Sonogashira reactions may be reduced to alkenes or alkanes by reduction with hydrogen gas or ammonium formate in the presence of a suitable hydrogenation catalyst such as palladium on activated carbon or platinum on activated carbon in suitable solvents such as methanol, ethanol or tetrahydrofuran, at suitable temperatures as described by S. Siegel, "Heterogeneous catalytic hydrogenation of C=C and alkynes" in *Comprehensive Organic Synthesis*, v. 8, pp. 417-442, Pergamon Press, 1991.
- Suitably substituted aryl halides can be converted to boronic acids or boronic esters by methods known to chemists skilled in the art as described by W. Gerrard, *The chemistry of boron*, Academic Press, New York, 1961 and T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaure, *J.Org.Chem.*, 1995, 60, 7508.
- Suitably substituted carboxylic acids can be converted to aldehydes by methods known to chemists skilled in the art as described by R.A.W. Johnstone, "Reduction of carboxylic acids to aldehydes by metal hydrides" in *Comprehensive Organic Synthesis*, v. 8, pp. 259-281, Pergamon Press, 1991.

Suitably substituted carboxylic acids can be converted to alcohols by methods known to chemists skilled in the art as described by A.G.M. Barrett, "Reduction of carboxylic acid derivatives to alcohols, ethers and amines" in *Comprehensive Organic Synthesis*, v. 8, pp. 235-257, Pergamon Press, 1991.

Suitably substituted alcohols can be converted to aldehydes by methods known to chemists skilled in the art as described by T.V. Lee, "Oxidation adjacent to oxygen of alcohols by activated DMSO methods" in *Comprehensive Organic Synthesis*, v. 7, pp. 291-303, Pergamon Press, 1991.

Preperation of intermediates

Analytical LC-MS data were obtained on a PE Sciex API 150EX instrument equipped with atmospheric pressure photo ionisation and a Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC system. Column: 30 X 4.6 mm Waters Symmetry C18 column with 3.5 μ m particle size; Solventsystem: A = water/trifluoroacetic acid (100:0.05) and B = water/acetonitrile/trifluoroacetic acid (5:95:0.03); Method: Linear gradient elution with 90% A to 100% B in 4 minutes and with a flow rate of 2 mL/minute. Purity was determined by integration of the UV (254 nm) and ELSD trace. The retention times (t_R) are expressed in minutes.

Preparative LC-MS-purification was performed on the same instrument with atmospheric pressure chemical ionisation. Column: 50 X 20 mm YMC ODS-A with 5 μ m particle size; Method: Linear gradient elution with 80% A to 100% B in 7 minutes and with a flow rate of 22.7 mL/minute. Fraction collection was performed by split-flow MS detection.

Analytical LC-MS-TOF (TOF = time of flight) data were obtained on a micromass LCT 4-ways MUX equipped with a Waters 2488/Sedex 754 detector system. Column: 30 X 4.6 mm Waters Symmetry C18 column with 3.5 μ m particle size; Solventsystem: A = water/trifluoroacetic acid (100:0.05) and B = water/acetonitrile/trifluoroacetic acid (5:95:0.03); Method: Linear gradient elution with 90% A to 100% B in 4 minutes and with a flow rate of 2 mL/minute. Purity was determined by integration of the UV (254 nm) and ELSD trace. The retention times (t_R) are expressed in minutes.

GC-MS data were obtained on a Varian CP 3800 gaschromatograph fitted with a Phenomenex column (Zebtron ZB-5, length: 15 metres, internal diameter: 0.25 mm) coupled to a Varian Saturn 2000 iontrap mass spectrometer. Method: Duration 15 minutes, column flow 1.4 mL/minute (carrier gas was helium), oven gradient: 0-1 minute, 60 °C; 1-13 minutes, 60-300 °C; 13-15 minutes, 300 °C.

¹H NMR spectra were recorded at 500.13 MHz on a Bruker Avance DRX500 instrument. Deuterated chloroform (99.8%D) or dimethyl sulfoxide (99.8%D) were used as solvents. TMS was used as internal reference standard. Chemical shift values are expressed in ppm-values. The following abbreviations are used for multiplicity of NMR signals: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qui = quintet, h = heptet, dd = double doublet, ddd = double double doublet, dt = double triplet, dq = double quartet, tt = triplet of triplets, m = multiplet and b = broad singlet.

15

Preparation of intermediates

(4-Formyl-2,6-dimethyl-phenyl)-carbamic acid ethyl ester.

To (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-carbamic acid ethyl ester (1t, 1.0 g) dissolved in dry tetrahydrofuran (25 mL) under argon was added isopropylmagnesium chloride (2 M in tetrahydrofuran, 1.9 mL) over 5 minutes and then stirred for 30 minutes. The reaction mixture was cooled to -78 °C and *tert*-butyllithium (1.7 M in heptane, 4.5 mL) was added dropwise while keeping the internal temperature below -65 °C. The temperature of the reaction was raised to -10 °C after complete addition, and then cooled to -78 °C again followed by addition of *N,N*-dimethylformamide (0.6 mL). The reaction was stirred for 30 minutes at -78 °C, 30 minutes at 25 °C and then poured onto crushed ice mixed with acetic acid (25 mL). The mixture was stirred for 30 minutes, extracted with ethyl acetate (3x 100 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The crude product was subjected to flash chromatography to furnish 0.60 g (73% yield) of the title compound as a white solid. LC-MS (*m/z*) 222 (MH⁺); *t_R* = 2.14, (UV, ELSD) 86%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.30 (t, 3H), 2.34 (s, 6H), 4.21 (q, 2H), 6.28 (b, 1H), 7.59 (s, 2H), 9.92 (s, 1H).

30

The following compounds were prepared analogously:

(4-Formyl-2,6-dimethyl-phenyl)-carbamic acid propyl ester.

Yield: 60%. LC-MS (m/z) 236 (MH^+); t_R = 2.42, (UV, ELSD) 96%, 99%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0.92 (t, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 4.02 (t, 2H), 7.62 (s, 2H), 9.02 (b, 1H), 9.91 (s, 1H).

2-Cyclopentyl-N-(4-formyl-2,6-dimethyl-phenyl)-acetamids.

Yield: 66%. LC-MS (m/z) 260 (MH^+); t_R = 2.52, (UV, ELSD) 97%, 97%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.23 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.27 (m, 1H), 2.35 (d, 2H), 7.61 (s, 2H), 9.46 (s, 1H), 9.91 (s, 1H).

Pentanoic acid (4-formyl-2,6-dimethyl-phenyl)-amide.

Yield: 94%. LC-MS (m/z) 234 (MH^+); t_R = 2.27, (UV, ELSD) 95%, 99%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0.92 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.35 (t, 2H), 7.60 (s, 2H), 9.45 (s, 1H), 9.90 (s, 1H).

2-(4-Chloro-phenyl)-N-(4-formyl-2,6-dimethyl-phenyl)-acetamide.

Yield: 53%. LC-MS (m/z) 302 (MH^+); t_R = 2.72, (UV, ELSD) 96%, 95%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2.17 (s, 6H), 3.70 (s, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.60 (s, 2H), 9.75 (s, 1H), 9.90 (s, 1H).

(4-Formyl-2,6-dimethyl-phenyl)-carbamic acid 2-methoxy-ethyl ester.

Yield: 47%. LC-MS (m/z) 252 (MH^+); t_R = 1.81, (UV, ELSD) 93%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 2.35 (m, 6H), 3.35 (m, 3H), 3.65 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 6.35 (broad s, 1H), 7.60 (s, 2H), 9.95 (s, 1H).

2-Cyclopentyl-N-(2,6-dichloro-4-formyl-phenyl)-acetamide.

Yield: 85%. LC-MS (m/z) 300 (MH^+); t_R = 2.89, (UV, ELSD) 96%, 98%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.50 (d, 2H), 7.17 (broad, 1H), 7.83 (s, 2H), 9.90 (s, 1H).

(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-carbamic acid 2-methoxy-ethyl ester.

4-Bromo-2,6-dimethyl-aniline (2.00 g) and chloroformic acid 2-methoxyethyl ester (1.52 g) were dissolved in acetonitrile (25 mL) and heated to 130 °C for 15 minutes in a sealed microwave process vial. Water (25 mL) was added to the reaction mixture, and the product was collected by filtration and washed with water (25 mL) and heptane (25 mL) to furnish
5 2.48 g (82% yield) of the title compound as a white solid. LC-MS (m/z) 304 (MH^+); t_R = 2.93, (UV, ELSD) 96%, 97%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 2.36 (m, 6H), 3.40 (m, 3H), 3.60 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 6.55 (broad s, 1H), 7.45 (s, 2H).

N-(4-Bromo-2,6-dichloro-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide.

10 4-Bromo-2,6-dichloroaniline (12.1 g) and cyclopentylacetyl chloride (8.1 g) were dissolved in tetrahydrofuran (100 mL) and sodiumcarbonate (6.4 g) is added, followed by heating to reflux for 6 hours. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and filtered and diluted with water (250 mL). After extraction, the combined organic phase was concentrated in vacuo to furnish 14.0 g (80% yield) of the title compound as a white solid. LC-MS (m/z)
15 352 (MH^+); t_R = 3.47, (UV, ELSD) 96%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): 1.12 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.50 (d, 2H), 5.70 (broad s, 1H), 7.45 (s, 2H).

N-(2,6-Dimethyl-4-nitro-phenyl)-acetamide.

20 2,6-Dimethylaniline (30.2 g) was added slowly to acetic anhydride (200 mL) cooled to 0 °C over 10 minutes. After 30 minutes, acetic acid (40 mL) and fuming nitric acid (15 mL) were added to the reaction mixture and the cooling was removed. The reaction mixture was filtered after 1 hour and the crystals were washed with water and dried *in vacuo* to furnish
5.20 g (30% yield) of the title compound as a yellow solid. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$):
25 2.10 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 7.98 (s, 2H), 9.61 (s, 1H).

N-(4-Amino-2,6-dimethyl-phenyl)-acetamide.

Zinc dust (30 g) was added in portions over 10 minutes to *N*-(2,6-dimethyl-4-nitro-phenyl)-acetamide (5.09 g) in tetrahydrofuran (200 mL) and acetic acid (60 mL) cooled to 0 °C. The
30 reaction mixture was filtered after 30 minutes through silica (50 g), which was washed with methanol/ethyl acetate (20:80, 100 mL). The organic phase was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (100 mL) and treated with heptane until the title compound precipitated, which was collected, washed with heptane and dried *in vacuo* to furnish 1.20 g

(28% yield) of the title compound as a pale red solid. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.95 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 4.82 (s, 2H), 6.23 (s, 2H), 8.79 (s, 1H).

2,6-Dimethyl-4-nitro-phenylamine.

- 5 Concentrated hydrochloric acid (17.5 mL) was added to *N*-(2,6-dimethyl-4-nitro-phenyl)-acetamide (5.05 g) and heated to 140 °C for 30 minutes in a sealed microwave process vial. The reaction mixture was neutralized with solid sodium carbonate in water and the precipitated product was collected by filtration and washed with water (100 mL) to furnish 3.93 g (97% yield) of the title compound as a yellow solid. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆):
- 10 2.15 (s, 6H), 6.15 (b, 2H), 7.79 (s, 2H).

2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-nitro-phenyl)-acetamide.

- 2,6-Dimethyl-4-nitro-phenylamine (0.98 g) and cyclopentylacetyl chloride (0.99 mL) were dissolved in acetonitrile (10 mL) and heated to 150 °C for 5 minutes in a sealed microwave
- 15 process vial. Water (10 mL) was added to the reaction mixture, and the product was collected by filtration and washed with water (20 mL) and heptane (20 mL) to furnish 1.45 g (89% yield) of the title compound as a yellow solid. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.24 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.27 (m, 1H), 2.36 (d, 2H), 7.98 (s, 2H), 9.56 (s, 1H).

20

The following compound was prepared analogously:

N-(2,6-Dimethyl-4-nitro-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide.

Yield: 96%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.07 (s, 9H), 2.26 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 7.98 (s, 2H), 9.52 (s, 1H).

25

N-(2-Chloro-6-methyl-4-nitro-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide

LC-MS (*m/z*) 323 (MH⁺); t_R = 2.85, (UV, ELSD) 57%, 98%

N-(2-Chloro-4-nitro-6-trifluoromethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide

- 30 LC-MS (*m/z*) 351 (MH⁺); t_R = 3.10, (UV, ELSD) 97%, 98%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.20 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.50 (d, 2H), 7.1 (broad, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.55 (d, 1H).

N-(4-Amino-2,6-dimethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide.

Zinc dust (10 g) was added in portions over 10 minutes to 2-cyclopentyl-*N*-(2,6-dimethyl-4-nitro-phenyl)-acetamide (1.45 g) in tetrahydrofuran (40 mL) and acetic acid (10 mL) cooled to 0 °C. The reaction mixture was stirred 2 hours at 25 °C, neutralized with solid sodium carbonate and filtered through silica (50 g), which was washed with ethyl acetate (200 mL). The organic phase was concentrated *in vacuo* to furnish 1.15 g (89% yield) of the title compound as a light orange solid. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1.20 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.23 (d, 2H), 4.81 (b, 2H), 6.23 (s, 2H), 8.74 (s, 1H).

10

The following compound was prepared analogously:

N-(4-Amino-2,6-dimethyl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide.

Yield: 96%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1.04 (s, 9H), 1.98 (s, 6H), 2.13 (s, 2H), 4.81 (b, 2H), 6.24 (s, 2H), 8.69 (s, 1H).

15

N-(4-Amino-2-chloro-6-methyl-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide

LC-MS (*m/z*) 293 (MH⁺); *t_R* = 1.77, (UV, ELSD) 98%, 99%.

N-(4-Amino-2-chloro-6-trifluoromethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide

LC-MS (*m/z*) 321 (MH⁺); *t_R* = 2.52, (UV, ELSD) 92%, 96%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1.15 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 9.20 (s, 1H).

20

N-(4-Bromo-2-methyl-6-nitro-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide.

4-Bromo-2-methyl-6-nitro-phenylamine (2.22 g) and *tert*-butylacetyl chloride (1.30 g) were mixed in acetonitrile (3 mL) and heated to 140 °C for 40 minutes in a sealed microwave process vial. Water (5 mL) was added and the product was collected by filtration and washed with water and heptane to furnish 2.80 g (86% yield) of the title compound as a yellow solid. LC-MS (*m/z*) 329 (MH⁺); *t_R* = 3.07, (UV, ELSD) 96%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1.01 (s, 9H), 2.21 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 7.87 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 9.77 (s, 1H).

30

2,6,*N*¹-Trimethyl-*N*¹-(4-trifluoromethyl-benzyl)-benzene-1,4-diamine.

Concentrated aqueous hydrochloric acid (2 mL) was added to *N*-(2,6-dimethyl-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl)-acetamide (0.20 g) and heated to 130 °C for 80 minutes in a sealed microwave process vial. The crude mixture was poured onto solid potassium hydroxide (2 g) mixed with ice. The product was extracted with

- 5 1,2-dichloroethane (100 mL), and the organic phase was filtered through solid sodium carbonate (5 g), dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to furnish 0.10 g (57% yield) of the title compound as a pale brown oil. LC-MS (*m/z*) 309 (MH^+); t_R = 2.11, (UV, ELSD) 99%, 98%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2.03 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.94 (b, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.65 (d, 2H).

10

(2,6-Dimethyl-phenyl)-carbamic acid propyl ester.

- 2,6-Dimethyl-aniline (3.0 mL) and propyl chloroformate (4.1 mL) were dissolved in acetonitrile (15 mL) and heated to 150 °C for 10 minutes in a sealed microwave process vial. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to furnish 4.79 g (95% yield) of the
15 title compound as a brown solid. The crude product was used without further purification. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 0.98 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 4.10 (t, 2H), 6.02 (s, 1H), 7.07 (m, 3H).

(2,6-Dimethyl-4-nitro-phenyl)-carbamic acid propyl ester.

- 20 To a solution of concentrated nitric acid (6.4 mL) in water (30 mL) was added (2,6-dimethyl-phenyl)-carbamic acid propyl ester (2.72 g), acetic acid (30 mL) and sodium nitrite (1.0 g). The reaction mixture was refluxed for 16 hours, water (200 mL) was added and the mixture was cooled to 0 °C. The product was collected by filtration and dried *in vacuo* to furnish 1.40 g (42% yield) of the title compound as a yellow solid. The crude
25 product was used without further purification. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0.92 (t, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 4.04 (t, 2H), 7.98 (s, 2H), 9.11 (b, 1H).

(4-Amino-2,6-dimethyl-phenyl)-carbamic acid propyl ester.

- Aqueous hydrochloric acid (6 M, 8.3 mL) was added slowly to a mixture of zinc dust (4.9 g)
30 and (2,6-dimethyl-4-nitro-phenyl)-carbamic acid propyl ester (1.26 g) in tetrahydrofuran (50 mL) cooled to 0 °C. The reaction mixture was then stirred for 5 hours at 25 °C, and the pH adjusted to 10 with 25% aqueous ammonia. The product was extracted with ethyl acetate (3x 50 mL), the combined organic phases were dried over magnesium sulfate and

concentrated *in vacuo* to furnish 1.1 g (99% yield) of the title compound as a dark oil. The crude product was used without further purification. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0.91 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 3.95 (t, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.23 (s, 2H), 8.14 (s, 1H).

5 **4-(3,5-Difluoro-2-nitro-phenyl)-morpholine.**

2,4,6-Trifluoronitrobenzene (4.95 g) and potassium carbonate (4.63 g) were mixed in dry dimethyl sulfoxide (40 mL) and cooled to 10 °C under argon. Morpholine (2.56 mL) was added and the reaction mixture was allowed to warm to 25 °C and stirred under argon for 16 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, brine (50 mL) was added and the product was extracted with ethyl acetate (3x 50 mL), the combined organic phases were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by flash chromatography to furnish 3.69 g (54% yield) of the title compound as a yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 3.02 (t, 4H), 3.66 (t, 4H), 7.08 (dt, 1H), 7.22 (m, 1H).

15 **2,4-Difluoro-6-morpholin-4-yl-phenylamine.**

Concentrated hydrochloric acid (6.3 mL) was added slowly to a mixture of zinc dust (4.9 g) and 4-(3,5-difluoro-2-nitro-phenyl)-morpholine (3.69 g) in tetrahydrofuran (40 mL) cooled to 0 °C. The reaction mixture was then stirred for 1 hour at 0 °C and 2 hours at 25 °C. The reaction mixture was filtered through Celite (10 g), concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography to furnish 1.76 g (54% yield) of the title compound as an orange solid. GC-MS (*m/z*) 215 (M⁺); t_R = 5.11. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.81 (t, 4H), 3.76 (t, 4H), 4.52 (s, 2H), 6.66 (dt, 1H), 6.82 (m, 1H).

2-Bromo-4-nitro-6-trifluoromethyl-phenylamine.

25 Bromine (0.60 mL) dissolved in acetic acid (11 mL) was added dropwise to a solution of 4-nitro-2-trifluoromethyl-phenylamine (2.4 g) in acetic acid (12 mL). The reaction mixture was heated to 120 °C for 2½ hours, poured into water (400 mL) and filtered. The collected solid was washed with water (200 mL) and dried *in vacuo* to furnish 3.03 g (91% yield) of the title compound as a yellow solid. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7.08 (s, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.51 (d, 1H).

N-(2-Bromo-4-nitro-6-trifluoromethyl-phenyl)-3-cyclohexyl-propionamide.

2-Bromo-4-nitro-6-trifluoromethyl-phenylamine (2.0 g) and cyclohexylpropionyl chloride (1.30 mL) were mixed in acetonitrile (10 mL) and heated to 150 °C for 10 minutes in a sealed microwave process vial. The reaction was cooled to 0 °C, the product filtered off and washed with cold acetonitrile (50 mL) affording 0.97 g (33% yield) of the title compound as a yellow solid. The crude product was used without further purification. LC-MS (m/z) 424 (MH^+); t_R = 3.53, (UV, ELSD) 95%, 99%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0.88 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.68 (m, 5H), 2.38 (t, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 10.17 (s, 1H).

10 *N*-(4-Amino-2-bromo-6-trifluoromethyl-phenyl)-3-cyclohexyl-propionamide.

Acetic acid (3.70 mL) was added slowly to a mixture of zinc dust (7.88 g) and *N*-(2-bromo-4-nitro-6-trifluoromethyl-phenyl)-3-cyclohexyl-propionamide (1.99 g) in tetrahydrofuran (40 mL). The reaction mixture was then stirred for 1½ hours at 25 °C. The reaction mixture was filtered, diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate (400 mL) and extracted with ethyl acetate (3x 100 mL). The combined organic phases were washed with water (100 mL), brine (100 mL), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to furnish 1.85 g (100% yield) of the title compound as a yellow solid. LC-MS (m/z) 394 (MH^+); t_R = 3.22, (UV, ELSD) 92%, 99%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0.86 (q, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.46 (q, 2H), 1.67 (m, 5H), 2.40 (t, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 9.27 (s, 1H).

[2-Methyl-6-nitro-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester (4-Amino-2-methyl-6-nitro-phenyl)-carbamic acid ethyl ester (0.50 g) and 4-trifluoromethyl-benzaldehyde (0.29 mL) were dissolved in ethanol (10 mL) and refluxed for 16 h. The reaction mixture was poured into water (75 mL) and the precipitate collected by filtration. Sodium cyanoborohydride (0.3 g) and acetic acid (0.5 mL) were added to the precipitate dispersed in methanol (10 mL) and stirred for 60 minutes. The reaction mixture was filtered, water (50 mL) was added and the organic solvent was removed *in vacuo*. The product was allowed to precipitate at 25 °C and collected by filtration and washed with water (100 mL) to furnish 0.47 g (75% yield) of the title compound as a yellow solid. LC-MS (m/z) 398 (MH^+); t_R = 3.18, (UV, ELSD) 86%, 94%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.20 (t, 3H), 2.10 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 8.75 (s, 1H).

(4-Amino-3,5-dimethyl-phenyl)-(4-trifluoromethyl-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester

To (3,5-Dimethyl-4-nitro-phenyl)-(4-trifluoromethyl-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester (9.5 g) in ethanol (150 mL) was added zinc dust (22 g) and acetic acid (13 mL). The
5 reaction mixture was stirred 3 hours and then filtered. The solution was concentrated *in vacuo*, redissolved in ethyl acetate (100 mL) and extracted with water (2x50 mL). The organic phase was dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound as an off white compound. Yield. 6.5 g (78%). LC-MS (*m/z*) 395 (MH⁺); *t_R* = 3.06, (UV, ELSD) 89%, 96%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.40 (s, 9H), 2.10 (s, 6H), 3.50
10 (broad, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.55 (d, 2H).

(3,5-Dimethyl-4-nitro-phenyl)-(4-trifluoromethyl-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester

To (3,5-Dimethyl-4-nitro-phenyl)-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amine (7.7 g) in acetonitrile (150 mL) was added 4-dimethylaminopyridine (1.45 g), triethylamine (4.95 mL) and di-tert-
15 butyl dicarbonate (5.71 g). The reaction mixture was stirred for 12 hours, and purified by flash chromatography to furnish 9.6 g (95% yield) of the title compound as a white solid. LC-MS (*m/z*) 299 (MH⁺); *t_R* = 3.09, (UV, ELSD) 100%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.93 (t, 3H), 1.39 (m, 4H), 1.76 (qui, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.40 (t, 2H), 6.57 (b, 1H), 7.23 (s, 2H).

20

(3,5-Dimethyl-4-nitro-phenyl)-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amine

3,5-Dimethyl-4-nitro-phenylamine (3.95 g) and 4-trifluoromethyl-benzaldehyde (4.87 mL) were dissolved in ethanol (50 mL) and refluxed for 16 h. The reaction mixture was poured into water (75 mL) and the precipitate collected by filtration. Sodium cyanoborohydride (3.1
25 g) and acetic acid (7.0 mL) were added to the precipitate dispersed in methanol (130 mL) and stirred for 60 minutes. The reaction mixture was filtered, water (350 mL) was added and the organic solvent was removed *in vacuo*. The product was allowed to precipitate at 25 °C and collected by filtration and washed with water (300 mL) to furnish 6.7 g (85% yield) of the title compound as a yellow solid. LC-MS (*m/z*) 325 (MH⁺); *t_R* = 2.00, (UV, ELSD)
30 92%, 93%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.30 (s, 6H), 4.45 (broad, 3H), 6.25 (s, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.60 (d, 2H).

2-Chloro-4-nitro-6-trifluoromethylaniline

4-Nitro-2-trifluoromethylaniline (15 g) and N-chlorosuccinimide (10.7 g) dissolved in acetonitril (100 ml) was heated to 150 °C for 15 minutes in a sealed microwave process vial. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and poured into 5% sodium hydroxide (500 ml) and ethylacetate (400 ml). After separation the organic phase was dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*, followed by purification by flash chromatography to furnish 17.0 g (97% yield) of the title compound as a yellow solid. LC-MS (*m/z*) 240 (MH⁺); t_R = 4.76, (UV, ELSD) 97%, 96%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7.15 (s, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.40 (d, 1H).

10 The following compound was prepared analogously:

2-Chloro-6-methyl-4-nitro-phenylamine

LC-MS (*m/z*) 186 (MH⁺); t_R = 6.40, (UV, ELSD) 97%, 98%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.20 (s, 3H), 6.55 (s, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.00 (d, 1H).

15 **Compounds of the invention**

Acid addition salts of the compounds of the invention may easily be formed by methods known to the person skilled in the art.

Example 1

20 *1a Hexanoic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide.*

4-Bromo-2,6-dimethyl-aniline (0.50 g) and hexanoyl chloride (0.45 mL) were dissolved in acetonitrile (4 mL) and heated to 150 °C for 10 minutes in a sealed microwave process vial. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography to furnish 0.37 g (50% yield) of the title compound as a white solid. LC-MS (*m/z*) 299 (MH⁺); t_R = 3.09, (UV, ELSD) 100%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.93 (t, 3H), 1.39 (m, 4H), 1.76 (qui, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.40 (t, 2H), 6.57 (b, 1H), 7.23 (s, 2H).

The following compound was prepared analogously:

1b N-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide.

30 Yield: 24%. LC-MS (*m/z*) 337 (MH⁺); t_R = 3.04, (UV, ELSD) 97%, 98%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.05 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.27 (t, 2H), 7.38 (t, 2H), 9.46 (s, 1H).

1c N-(2-Bromo-4,6-dimethyl-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide.

2-Bromo-4,6-dimethyl-aniline (600 mg) and (4-fluoro-phenyl)-acetyl chloride (543 mg) were dissolved in acetonitrile (6 mL) and heated to 150 °C for 10 minutes in a sealed microwave process vial. The reaction was cooled to 0 °C, the product filtered off and

- 5 washed with cold acetonitrile (50 mL) affording 665 mg (66% yield) of the title compound as a white solid. LC-MS (m/z) 337 (MH^+); t_R = 2.93, (UV, ELSD) 90%, 98%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2.05 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 7.05 (b, 1H), 7.15 (dt, 2H), 7.32 (b, 1H), 7.40 (dt, 2H), 9.67 (s, 1H).

- 10 The following compounds were prepared analogously:

1d N-(2-Bromo-4,6-dimethyl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide.

Yield: 98%. LC-MS (m/z) 299 (MH^+); t_R = 3.06, (UV, ELSD) 77%, 97%.

1e N-(2-Bromo-4,6-dimethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide.

- 15 Yield: 75%. LC-MS (m/z) 311 (MH^+); t_R = 3.08, (UV, ELSD) 77%, 99%.

1f N-(2-Bromo-4,6-dichloro-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide.

Yield: 70%. LC-MS (m/z) 340 (MH^+); t_R = 3.17, (UV, ELSD) 82%, 98%.

- 20 **1g N-(2-Bromo-4,6-dichloro-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide.**

Yield: 80%. LC-MS (m/z) 378 (MH^+); t_R = 3.07, (UV, ELSD) 99%, 98%.

1h N-(2-Bromo-4,6-dichloro-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide.

Yield: 66%. LC-MS (m/z) 352 (MH^+); t_R = 3.18, (UV, ELSD) 94%, 99%.

25

1i Heptanoic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide.

Heptanoyl chloride (16 mg) was added to 4-bromo-2,6-dimethyl-aniline (20 mg) dissolved in acetonitrile and heated to 70 °C for 16 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, redissolved in dimethyl sulfoxide/methanol (1:1, 0.5 mL) and subjected to

- 30 preparative LC-MS purification to furnish 10 mg (33% yield) of the title compound as an oil. LC-MS (m/z) 313 (MH^+); t_R = 3.33, (UV, ELSD) 93%, 100%.

The following compounds were prepared analogously:

1j Cyclohexanecarboxylic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide.

Yield: 22%. LC-MS (m/z) 311 (MH^+); t_R = 3.06, (UV, ELSD) 97%, 100%.

1k N-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-2-thiophen-2-yl-acetamide.

5 Yield: 14%. LC-MS (m/z) 325 (MH^+); t_R = 2.85, (UV, ELSD) 97%, 100%.

1l 2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide.

Yield: 15%. LC-MS (m/z) 345 (MH^+); t_R = 3.22, (UV, ELSD) 97%, 100%.

10 *1m N-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-2-(4-chloro-phenyl)-acetamide.*

Yield: 49%. LC-MS (m/z) 353 (MH^+); t_R = 3.16, (UV, ELSD) 99%, 100%.

1n Pentanoic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide.

Yield: 54%. LC-MS (m/z) 285 (MH^+); t_R = 2.81, (UV, ELSD) 99%, 100%.

15

1o Octanoic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide.

Yield: 44%. LC-MS (m/z) 327 (MH^+); t_R = 3.58, (UV, ELSD) 100%, 100%.

1p N-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide.

20 4-Bromo-2,6-dimethyl-aniline (4.3 g) and cyclopentylacetyl chloride (3.46 g) were mixed in acetonitrile (50 mL) and tetrahydrofuran (20 mL) and the reaction mixture was heated to reflux for 1 hour. Potassium carbonate (4.5 g) was added and the reaction mixture was refluxed for 1 hour and then poured onto crushed ice and saturated aqueous potassium carbonate (50 mL). The product was collected by filtration and washed with water (100 mL)

25 to furnish 6.6 g (100% yield) of the title compound as a solid. LC-MS (m/z) 311 (MH^+); t_R = 3.07, (UV, ELSD) 100%, 100%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.21 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 2.25 (m, 1H), 2.31 (d, 2H), 7.27 (s, 2H), 9.23 (s, 1H).

30 *1q 2-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-N-(2,4-difluoro-6-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide.*

Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-acetic acid (0.20 mL), *N,N*-diisopropyl-ethylamine (0.50 mL) and *N*-[(dimethylamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]pyridin-1-yl-methylene]-*N*-methyl-methanaminium hexafluoro-phosphate *N*-oxide (0.55 g) were mixed in dry

N,N-dimethylformamide (3 mL) and stirred under argon for 2 minutes. 2,4-Difluoro-6-morpholin-4-yl-phenylamine (0.20 g) dissolved in dry *N,N*-dimethylformamide (2 mL) was added to the reaction mixture, which was stirred at 60 °C under argon for 16 hours. Ethyl acetate (20 mL) was added and the organic phase was washed with saturated aqueous ammonium chloride/water (1:1, 20 mL), water (20 mL), brine/water (1:1, 20 mL), dried over magnesium sulfate, concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography to furnish 0.17 g (51% yield) of the title compound as a white solid. LC-MS (*m/z*) 351 (MH^+); t_R = 2.94, (UV, ELSD) 96%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1.12 (m, 4H), 1.41 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 1.99 (d, 2H), 2.13 (dd, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.27 (dd, 1H), 2.88 (t, 4H), 3.70 (t, 4H), 6.72 (m, 1H), 6.89 (dt, 1H), 9.10 (s, 1H).

1r (S)-2-Amino-N-{2,6-dimethyl-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl}-3-methyl-butamide.

Tert-butyloxycarbonyl-L-valine (21.7 mg), *N,N*-diisopropyl-ethylamine (35 μ L), *N*-[(dimethylamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]pyridin-1-yl-methylene]-*N*-methyl-methanaminium hexafluoro-phosphate *N*-oxide (0.38 g) and 2,6,*N'*-trimethyl-*N'*-(4-trifluoromethyl-benzyl)-benzene-1,4-diamine (15.4 mg) were mixed in dry *N,N*-dimethylformamide (0.2 mL) and stirred under argon for 2 hours. Brine (2 mL) was added and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate (2x 2 mL). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography. 15.4 mg (61% yield) of the *N*-Boc-protected title compound was isolated and it was dissolved in trifluoroacetic acid/dichloromethane (1:1, 2 mL) and stirred at 25 °C for 30 minutes. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to furnish 18 mg (96% yield) of the title compound. LC-MS-TOF (*m/z*) 408 (MH^+); t_R = 2.19, (UV, ELSD) 93%, 98%.

The following compound was prepared analogously:

1s (S)-2-Amino-4-methyl-pentanoic acid {2,6-dimethyl-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl}-amide.

Yield: 59%. LC-MS-TOF (*m/z*) 422 (MH^+); t_R = 2.34, (UV, ELSD) 97%, 99%.

1w (R)-2-Amino-4-methylpentanoic acid [2,6-dimethyl-4-(4-trifluoromethylbenzylamino)-phenyl]-amide

Yield: 43 %. LC-MS-TOF (*m/z*) 408 (MH^+); t_R = 2.14, (UV, ELSD) 96%, 97%.

It (4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-carbamic acid ethyl ester.

4-Bromo-2,6-dimethyl-aniline (10 g), ethyl chloroformate (5.4 g) and potassium carbonate (10.4 g) were mixed in tetrahydrofuran (100 mL) and heated to reflux for 16 hours, cooled, 5 filtered and concentrated *in vacuo*. Heptane (200 mL) was added to the crude product, which was stirred for 30 minutes at 70 °C. The mixture was filtered and concentrated *in vacuo* to furnish 12 g (88% yield) of the title compound as a solid. LC-MS (*m/z*) 273 (MH^+); t_R = 2.95, (UV, ELSD) 99%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1.31 (t, 3H), 2.24 (s, 6H), 4.19 (q, 2H), 5.92 (b, 1H), 7.22 (s, 2H).

10

Iu (4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-carbamic acid propyl ester.

4-Bromo-2,6-dimethyl-aniline (4.3 g) and propyl chloroformate (2.70 mL) were mixed in acetonitrile (50 mL) and tetrahydrofuran (20 mL) and the reaction mixture was heated to reflux for 1 hour. Potassium carbonate (4.5 g) was added and the reaction mixture was 15 refluxed for 1 hour and then poured onto crushed ice and saturated aqueous potassium carbonate (50 mL). The product was collected by filtration and washed with water (100 mL) to furnish 5.26 g (86% yield) of the title compound as a solid. LC-MS (*m/z*) 287 (MH^+); t_R = 3.18, (UV, ELSD) 99%, 95%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 0.93 (t, 3H), 1.62 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 4.00 (t, 2H), 7.28 (s, 2H), 8.74 (b, 1H).

20

Iv N-(2-Amino-4-bromo-6-methyl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide.

Zinc dust (16 g) was added in portions over 2 hours to *N*-(4-bromo-2-methyl-6-nitro-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide (2.74 g) in tetrahydrofuran (50 mL) and acetic acid (12 mL) cooled to 0 °C, and then stirred 30 minutes at 25 °C. The reaction mixture was poured 25 into a suspension of sodium carbonate (16 g) in tetrahydrofuran and filtered through silica (50 g), which was washed with ethyl acetate (100 mL). The organic phase was concentrated *in vacuo* to furnish 2.47 g (100% yield) of the title compound as a pale red solid. LC-MS (*m/z*) 300 (MH^+); t_R = 2.54, (UV, ELSD) 96%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): 1.04 (s, 9H), 2.05 (s, 3H), 2.21 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 8.85 (s, 1H).

30

Ix [2-Amino-6-methyl-4-(4-trifluoromethylbenzylamino)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester

To [2-Methyl-6-nitro-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester (0.45 g) in tetrahydrofuran (5 mL) was added sodiumdithionite (1.8 g) in water (5 mL). The

reaction mixture was stirred 3 hours at 50 °C. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography, to furnish the title compounds as a pale yellow solid. LC-MS (*m/z*) 368 (MH⁺); *t_R* = 2.39, (UV, ELSD) 95%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1.20 (t, 3H), 1.90 (s, 3H), 4.00 (m, 2H), 4.30 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 5.75 (s, 2H),
5 6.00 (t, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.85 (s, 1H).

Example 2

2a 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-acetamide.

- 10 Bis(dibenzylideneacetone)palladium (3.6 mg) and (2'-dicyclohexylphosphanyl-biphenyl-2-yl)-dimethyl-amine (3.7 mg) were mixed in dry toluene (2 mL) under argon for 5 minutes. To this mixture were added cesium carbonate (41 mg),
2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrrolidine (15 mg) and *N*-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide (1p, 20 mg) and the reaction was heated to 110 °C in a sealed 4
15 mL vial under argon for 48 hours. Aqueous sodium bicarbonate (5 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (3x 3 mL). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by vacuum liquid chromatography to furnish 7.6 mg (27% yield) of the title compound as an oil. LC-MS-TOF (*m/z*) 445 (MH⁺); *t_R* = 3.91, (UV, ELSD) 98%, 99%.

20

2b N-(4-Azepan-1-yl-2,6-dimethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide.

- Bis(dibenzylideneacetone)palladium (2.8 mg) and (2'-dicyclohexylphosphanyl-biphenyl-2-yl)-dimethyl-amine (3.8 mg) were mixed in dry toluene (2.5 mL) under argon for 5 minutes. To this mixture were added sodium *tert*-butoxide (6 mg), azacycloheptane (7.5
25 mg) and *N*-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide (1p, 15 mg) and the reaction was heated to 110 °C in a sealed 4 mL vial under argon for 48 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, sodium hydroxide (2 M, 1.5 mL) was added and the product was extracted with isopropyl acetate (3x 1.5 mL). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, concentrated *in vacuo* and purified by flash
30 chromatography to furnish 7.9 mg (50% yield) of the title compound as an oil. LC-MS-TOF (*m/z*) 329 (MH⁺); *t_R* = 2.08, (UV, ELSD) 90%, 99%.

2c 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-pyrrol-1-yl-phenyl)-acetamide.

2A

Dibenzylideneacetone (1.1 mg) and 1,10-phenanthroline (17 mg) were mixed in dry toluene (1 mL) under argon for 5 minutes, followed by addition of copper(II) trifluoromethanesulfonate (1.8 mg), cesium carbonate (35 mg), pyrrole (10 mg) and *N*-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide (1p, 30 mg) and the reaction was heated to 110 °C in a sealed 4 mL vial under argon for 48 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, sodium hydroxide (2 M, 1.5 mL) was added and the product was extracted with isopropyl acetate (3x 1.5 mL). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, concentrated *in vacuo* and redissolved in dimethyl sulfoxide (0.50 mL) of which 0.25 mL was subjected to preparative LC-MS purification to furnish 1.3 mg (9% yield) of the title compound as an oil. LC-MS-TOF (*m/z*) 297 (MH^+); t_R = 3.11, (UV, ELSD) 97%, 99%.

2d 3,3-Dimethyl-*N*-[2-methyl-6-morpholin-4-yl-4-(4-trifluoromethylbenzylamino)-phenyl]-butyramide
15 *N*-(4-Bromo-2-methyl-6-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide (0.030 g, 6a), 4-trifluorobenzylamine (0.056 g), palladium(II)acetate (0.009 g), rac-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0.0028 g) and potassium tert-butoxide (0.010 g) were dissolved in dry dimethylformamide (2 mL) and heated to 180 °C for 15 minutes in a sealed microwave process vial. Saturated aqueous sodium bicarbonate (20 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (3x10 mL), the combined organic phases were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography to furnish 0.014 g (37% yield) of the title compound as a yellow solid. LC-MS (*m/z*) 464 (MH^+); t_R = 3.02, (UV, ELSD) 89%, 99%.

25 Example 3

3a *N*-(3'-Amino-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide.
N-(2-Bromo-4,6-dimethyl-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide (1e, 15.1 mg), 3-aminobenzenboronic acid (30.8 mg), aqueous potassium carbonate (5 M, 90 uL) and palladium(II) acetate (1 mg) were mixed in acetone (2 mL) and heated to 125 °C for 15 minutes in a sealed microwave process vial. The reaction mixture was filtered through silica (500 mg), concentrated *in vacuo*, redissolved in dimethyl sulfoxide (0.5 mL) and subjected to preparative LC-MS purification to furnish 14.9 mg (95% yield) of the title compound as an oil. LC-MS (*m/z*) 349 (MH^+); t_R = 1.92, (UV, ELSD) 98%, 99%.

The following compounds were prepared analogously:

3b *N*-(4'-Dimethylamino-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide.

Yield: 12%. LC-MS (*m/z*) 377 (MH^+); t_R = 2.00, (UV, ELSD) 99%, 99%.

5 **3c** *N*-(2,4-Dimethyl-6-quinolin-3-yl-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide.

Yield: 34%. LC-MS (*m/z*) 384 (MH^+); t_R = 1.95, (UV, ELSD) 97%, 99%.

3d 2-(4-Fluoro-phenyl)-*N*-(4'-hydroxy-3'-methoxy-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide.

Yield: 15%. LC-MS (*m/z*) 380 (MH^+); t_R = 2.71, (UV, ELSD) 91%, 78%.

10

3e 2-(4-Fluoro-phenyl)-*N*-(3'-hydroxy-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide.

Yield: 52%. LC-MS (*m/z*) 350 (MH^+); t_R = 2.73, (UV, ELSD) 94%, 90%.

3f 2-(4-Fluoro-phenyl)-*N*-(2'-methanesulfonylamino-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide.

15 Yield: 22%. LC-MS (*m/z*) 427 (MH^+); t_R = 2.90, (UV, ELSD) 93%, 99%.

3g *N*-(4'-Isopropyl-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-3,3-dimethyl-butyramide.

Yield: 19%. LC-MS (*m/z*) 338 (MH^+); t_R = 3.81, (UV, ELSD) 99%, 99%.

20 **3h** 2-Cyclopentyl-*N*-(3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide.

Yield: 35%. LC-MS (*m/z*) 308 (MH^+); t_R = 3.32, (UV, ELSD) 98%, 99%.

3i *N*-(4'-Fluoro-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide.

Yield: 23%. LC-MS (*m/z*) 352 (MH^+); t_R = 3.20, (UV, ELSD) 99%, 96%.

25

3j *N*-(3,5-Dimethyl-3',5'-bis-trifluoromethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide.

Yield: 9%. LC-MS (*m/z*) 470 (MH^+); t_R = 3.79, (UV, ELSD) 99%, 99%.

3k *N*-(3'-Acetylamino-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide.

30 Yield: 23%. LC-MS (*m/z*) 391 (MH^+); t_R = 2.60, (UV, ELSD) 95%, 99%.

3l 2-(4-Fluoro-phenyl)-*N*-(2'-methoxy-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide.

Yield: 12%. LC-MS (*m/z*) 364 (MH^+); t_R = 3.20, (UV, ELSD) 95%, 99%.

3m *N*-(3,5-Dimethyl-4'-vinyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide.

Yield: 20%. LC-MS (*m/z*) 360 (MH^+); t_R = 3.41, (UV, ELSD) 99%, 99%.

5 **3n** *N*-(3'-Cyano-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide.

Yield: 6%. LC-MS (*m/z*) 359 (MH^+); t_R = 3.01, (UV, ELSD) 81%, 95%.

3o *N*-(3,5-Dimethyl-3'-trifluoromethoxy-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide.

Yield: 20%. LC-MS (*m/z*) 418 (MH^+); t_R = 3.55, (UV, ELSD) 99%, 99%.

10

3p *N*-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-4,6-dimethyl-phenyl]-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide.

Yield: 58%. LC-MS (*m/z*) 392 (MH^+); t_R = 3.06, (UV, ELSD) 99%, 99%.

15 **3q** *N*-[2,4-Dimethyl-6-(2,2,5-trimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yl)-phenyl]-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide.

Yield: 9%. LC-MS (*m/z*) 418 (MH^+); t_R = 3.80, (UV, ELSD) 99%, 99%.

Example 4

20 **4a** *N*-[2,6-Dimethyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-acetamide.

N-(4-Amino-2,6-dimethyl-phenyl)-acetamide (1.2 g) and 4-trifluoromethyl-benzaldehyde (1.3 g) were dissolved in ethanol (100 mL) and refluxed for 16 h. The reaction mixture was poured into water (3 L) and the precipitate collected by filtration. Sodium cyanoborohydride (2 g) and acetic acid (2 mL) were added to the precipitate dispersed in methanol (50 mL)

25 and stirred for 15 minutes. The reaction mixture was filtered, water (100 mL) was added and the organic solvent was removed *in vacuo*. The product was allowed to precipitate at 25 °C and collected by filtration and washed with water (200 mL) to furnish 0.68 g (30% yield) of the title compound as a pale yellow solid. LC-MS (*m/z*) 337 (MH^+); t_R = 2.39, (UV, ELSD) 99%, 99%. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.95 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 4.34 (d, 2H),
30 6.18 (t, 1H), 6.25 (s, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 8.81 (s, 1H).

4b *N*-(2,6-Dimethyl-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl)-acetamide.

To a stirred solution of *N*-[2,6-dimethyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-acetamide (4a, 1.0 g) and formaldehyde (1 mL) in methanol (20 mL) and acetic acid (1 mL) was slowly added sodium cyanoborohydride (0.30 g). After 15 minutes, the reaction mixture was cooled to 5 °C for 16 hours to precipitate the product, which was collected by
5 filtration and washed with water (100 mL) to furnish 0.63 g (60% yield) of the title compound as a pale yellow solid. LC-MS-TOF (*m/z*) 351 (MH^+); t_R = 2.58, (UV, ELSD) 99%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1.97 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.97 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.88 (s, 1H).

10 **4c** {4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester.

(4-Amino-2,6-dimethyl-phenyl)-carbamic acid propyl ester (84 mg) and 5-chloro-thiophene-2-carbaldehyde (48 uL) were dissolved in methanol (3 mL) and heated to 130 °C for 5 minutes in a sealed microwave process vial. Sodium cyanoborohydride (95 mg) was
15 added and the reaction mixture was heated to 130 °C for 5 minutes in a sealed microwave process vial, followed by addition of water/brine (1:1, 3 mL). The product was extracted with ethyl acetate (3x 3 mL) and the combined organic phases were washed with brine (5 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography to furnish 66 mg (49% yield) of the title compound as an
20 oil. LC-MS (*m/z*) 353 (MH^+); t_R = 3.06, (UV, ELSD) 87%, 87%.

The following compounds were prepared analogously:

4d [4-(4-Fluoro-benzylamino)-2,6-dimethyl-phenyl]-carbamic acid propyl ester.

Yield: 71%. LC-MS (*m/z*) 331 (MH^+); t_R = 2.57, (UV, ELSD) 97%, 99%. ¹H NMR (500
25 MHz, DMSO-*d*₆): 0.91 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 3.96 (t, 2H), 4.11 (b, 1H), 4.28 (b, 2H), 6.47 (s, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.41 (t, 2H), 8.32 (s, 1H).

4e [2,6-Dimethyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid propyl ester.

Yield: 73%. LC-MS (*m/z*) 381 (MH^+); t_R = 3.17, (UV, ELSD) 98%, 95%. ¹H NMR (500
30 MHz, DMSO-*d*₆): 0.91 (t, 3H), 1.59 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 3.95 (t, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.48 (b, 1H), 6.36 (s, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.25 (s, 1H).

4f [4-(3-Fluoro-4-trifluoromethyl-benzylamino)-2,6-dimethyl-phenyl]-carbamic acid propyl ester.

Yield: 61%. LC-MS (m/z) 399 (MH^+); t_R = 3.46, (UV, ELSD) 95%, 95%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0.91 (t, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 3.57 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.35 (b, 1H), 6.26 (s, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 8.19 (s, 1H).

4g {2,6-Dimethyl-4-[(4-methyl-2-phenyl-pyrimidin-5-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester.

(4-Amino-2,6-dimethyl-phenyl)-carbamic acid propyl ester (22 mg) and 4-methyl-2-phenyl-5-pyrimidinecarbaldehyde (20 mg) were dissolved in methanol (0.5 mL) and heated to 170 °C for 10 minutes in a sealed microwave process vial. Sodium cyanoborohydride (2 M in methanol, 250 uL) and acetic acid (100 uL) were added and the reaction mixture was heated to 50 °C for 2 hours. Aqueous sodium carbonate (10%, 1 mL) was added, the product was extracted with ethyl acetate (2x 1 mL), and the combined organic phases were concentrated *in vacuo*. The crude product was redissolved in dimethyl sulfoxide (0.5 mL) of which 0.25 mL was subjected to preparative LC-MS purification to furnish 6.6 mg (33% yield) of the title compound as an oil. LC-MS (m/z) 405 (MH^+); t_R = 3.12, (UV, ELSD) 84%, 99%.

The following compounds were prepared analogously:

4h {2,6-Dimethyl-4-[(6-*p*-tolyl-oxy-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester.

Yield: 25%. LC-MS (m/z) 420 (MH^+); t_R = 2.90, (UV, ELSD) 83%, 99%.

4i {4-[(6-Methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester.

Yield: 22%. LC-MS (m/z) 344 (MH^+); t_R = 2.02, (UV, ELSD) 66%, 95%.

4j {4-[(3-Fluoro-4-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amino]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester.

[4-(3-Fluoro-4-trifluoromethyl-benzylamino)-2,6-dimethyl-phenyl]-carbamic acid propyl ester (**4f**, 22 mg) and formaldehyde (0.1 mL) were refluxed in methanol (1 mL) for 3 hours. Sodium cyanoborohydride (35 mg) was added and the reaction mixture was stirred for 16 hours at 25 °C, followed by addition of water (3 mL). The product was extracted with ethyl

acetate (3x 3 mL) and the combined organic phases were washed with brine (5 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude product was subjected to preparative LC-MS purification to furnish 9.7 mg (43% yield) of the title compound as a solid. LC-MS (*m/z*) 413 (MH^+); t_R = 3.68, (UV, ELSD) 88%, 96%.

5

4k 2-Cyclopentyl-N-[2,6-dimethyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-acetamide.

N-(4-Amino-2,6-dimethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide (207 mg) and

4-trifluoromethyl-benzaldehyde (125 μ L) were dissolved in acetonitrile (2 mL) and heated to 150 °C for 5 minutes in a sealed microwave process vial. Sodium cyanoborohydride (0.7

- 10 M in methanol, 5 mL) and acetic acid (500 μ L) were added and the reaction mixture was stirred at 25 °C for 16 hours. Aqueous sodium carbonate (10%, 25 mL) was added, and the product was collected by filtration to furnish 0.31 g (91% yield) of the title compound as a white solid. LC-MS (*m/z*) 405 (MH^+); t_R = 3.19, (UV, ELSD) 97%, 99%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.19 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.96 (s, 6H),
15 2.22 (m, 3H), 4.34 (d, 2H), 6.18 (t, 1H), 6.25 (s, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 8.76 (s, 1H).

4l 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl)-acetamide.

- 20 To 2-cyclopentyl-N-[2,6-dimethyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-acetamide (4k, 150 mg) dissolved in methanol (20 mL) and acetic acid (2 mL) were added sodium cyanoborohydride (175 mg) and formaldehyde (200 μ L) and the reaction mixture was stirred at 25 °C for 70 minutes. The reaction was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate and the product collected by filtration to furnish 151 mg (97% yield) of the title
25 compound as a white solid. LC-MS (*m/z*) 419 (MH^+); t_R = 3.39, (UV, ELSD) 99%, 99%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.20 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.24 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.42 (s, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.83 (s, 1H).

- 30 **4m 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-[(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl)-acetamide.**

N-(4-Amino-2,6-dimethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide (204 mg) and

6-trifluoromethyl-pyridine-3-carbaldehyde (163 mg) were dissolved in acetonitrile (3 mL)

and heated to 150 °C for 10 minutes in a sealed microwave process vial. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, redissolved in methanol (5 mL) followed by addition of acetic acid (0.5 mL) and sodium cyanoborohydride (244 mg) and stirred at 25 °C for 16 hours. Aqueous sodium carbonate (10%, 25 mL) was added, and the product was collected
5 by filtration to furnish 0.311 g (92% yield) of the title compound as a white solid. LC-MS (*m/z*) 406 (MH^+); t_R = 2.90, (UV, ELSD) 98%, 99%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.20 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 2.22 (m, 3H), 4.39 (d, 2H), 6.20 (t, 1H), 6.28 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.77 (s, 1H).

10 The following compound was prepared analogously:

4n N-{2,6-Dimethyl-4-[(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-3,3-dimethyl-butamide.

Yield: 91%. LC-MS (*m/z*) 394 (MH^+); t_R = 2.87, (UV, ELSD) 98%, 99%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.03 (s, 9H), 1.99 (s, 6H), 2.13 (s, 2H), 4.39 (d, 2H), 6.21 (t, 1H), 6.29 (s,
15 2H), 7.85 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.75 (s, 1H).

4o N-{2-Bromo-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-6-trifluoromethyl-phenyl}-3-cyclohexyl-propionamide.

N-(4-Amino-2-bromo-6-trifluoromethyl-phenyl)-3-cyclohexyl-propionamide (1.03 g) and
20 5-chloro-thiophene-2-carbaldehyde (310 μ L) were dissolved in methanol (16 mL) and heated to 130 °C for 8 minutes in a sealed microwave process vial. Sodium cyanoborohydride (800 mg) was added and the reaction mixture was heated to 130 °C for 5 minutes in a sealed microwave process vial. Saturated aqueous sodium bicarbonate (100 mL) was added, the product was extracted with ethyl acetate (3x 50 mL) and the combined
25 organic phases were washed with water (2x 100 mL) and brine (100 mL), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography to furnish 517 mg (33% yield) of the title compound as a yellow solid. LC-MS (*m/z*) 524 (MH^+); t_R = 4.09, (UV, ELSD) 99%, 99%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0.86 (q, 2H), 1.15 (m, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.46 (q, 2H), 1.65 (m, 5H), 2.24 (t, 2H), 4.89 (d, 2H), 6.94 (d,
30 1H), 6.95 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 9.32 (s, 1H).

The following compound was prepared analogously:

4p *N*-[2-Chloro-6-methyl-4-[(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl]-2-(3-fluoro-phenyl)-acetamide

LC-MS (*m/z*) 452 (MH^+); t_R = 3.06, (UV, ELSD) 96%, 98%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.95 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 7.05

5 (m, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.35 (s, 1H).

4q *N*-[2-Chloro-6-trifluoromethyl-4-(4-trifluoromethylbenzylamino)-phenyl]-2-cyclopentylacetamide

LC-MS (*m/z*) 481 (MH^+); t_R = 3.52, (UV, ELSD) 99%, 99%. 1H NMR (500 MHz, DMSO-

10 d_6): 1.15 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 4.55 (d, 2H), 6.90 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.75 (d, 2H).

Example 5

5a {4-[(3-Fluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid ethyl ester.

15 To (4-formyl-2,6-dimethyl-phenyl)-carbamic acid ethyl ester (230 mg) and 3-fluoroaniline (122 mg) dissolved in dry ethanol (25 mL) was added 3Å molecular sieves (0.5 g) and the reaction mixture was refluxed for 16 hours under argon. Upon cooling to 25 °C, sodium cyanoborohydride (320 mg) and acetic acid (3 mL) were added and stirred for 1 hour. A second batch of sodium cyanoborohydride (320 mg) was added and the mixture stirred for 1

20 additional hour. Saturated aqueous sodium carbonate (5 mL) was added and the mixture stirred for 1 hour, water (50 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (3x 25 mL). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography to furnish 95 mg (29% yield) of the title compound as a white solid. LC-MS-TOF (*m/z*) 317 (MH^+); t_R = 3.37, (UV,

25 ELSD) 99%, 96%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1.31 (b, 3H), 2.25 (s, 6H), 4.20 (m, 5H), 5.98 (b, 1H), 6.30 (dt, 1H), 6.39 (m, 2H), 7.06 (s, 2H), 7.08 (q, 1H).

The following compounds were prepared analogously:

5b {2,6-Dimethyl-4-[(4-trifluoromethyl-phenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester.

30 Yield: 20%. LC-MS-TOF (*m/z*) 367 (MH^+); t_R = 3.62, (UV, ELSD) 98%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1.31 (b, 3H), 2.25 (s, 6H), 4.21 (d, 2H), 4.25 (b, 2H), 4.37 (b, 1H), 5.99 (b, 1H), 6.61 (d, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.38 (d, 2H).

5c 2-Cyclopentyl-N-(4-[(3-fluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl)-acetamide.

Yield: 33%. LC-MS (m/z) 355 (MH^+); t_R = 3.22, (UV, ELSD) 99%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.36 (m, 1H), 2.40 (d, 2H), 4.14 (b, 1H), 4.18 (b, 2H), 6.29 (dt, 1H), 6.38 (dt, 2H), 6.77 (b, 1H),
5 7.04 (s, 2H), 7.08 (q, 1H).

5d N-(4-[(3-Chloro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide.

Yield: 46%. LC-MS (m/z) 371 (MH^+); t_R = 3.43, (UV, ELSD) 99%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1.24 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.35
10 (m, 1H), 2.38 (d, 2H), 4.11 (b, 1H), 4.16 (b, 2H), 6.46 (dd, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.84 (b, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.05 (m, 1H).

5e 2-Cyclopentyl-N-(4-[(3-methoxy-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl)-acetamide.

Yield: 32%. LC-MS (m/z) 367 (MH^+); t_R = 2.73, (UV, ELSD) 96%, 99%. 1H NMR (500
15 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.35 (m, 1H), 2.39 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.99 (b, 1H), 4.19 (b, 2H), 6.18 (m, 1H), 6.25 (dq, 2H), 6.76 (b, 1H), 7.06 (s, 2H), 7.07 (m, 1H).

5f N-(4-[(4-Chloro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide.

Yield: 25%. LC-MS (m/z) 371 (MH^+); t_R = 3.31, (UV, ELSD) 98%, 99%. 1H NMR (500
20 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.36 (m, 1H), 2.40 (d, 2H), 4.03 (b, 1H), 4.18 (b, 2H), 6.53 (d, 2H), 6.72 (b, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.09 (d, 2H).

25 *5g 2-Cyclopentyl-N-(4-[(3,4-difluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl)-acetamide.*

Yield: 31%. LC-MS (m/z) 373 (MH^+); t_R = 3.27, (UV, ELSD) 97%, 99%. 1H NMR (500
MHz, $CDCl_3$): 1.25 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.36 (m, 1H), 2.39 (d, 2H), 4.02 (b, 1H), 4.14 (b, 2H), 6.26 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.78 (b, 1H),
30 6.92 (q, 1H), 7.03 (s, 2H).

5h 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-[(4-trifluoromethyl-phenylamino)-methyl]-phenyl)-acetamide.

Yield: 22%. LC-MS (m/z) 405 (MH^+); t_R = 3.56, (UV, ELSD) 96%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.37 (m, 1H), 2.40 (d, 2H), 4.24 (d, 2H), 4.38 (t, 1H), 6.61 (d, 2H), 6.72 (b, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.38 (d, 2H).

5

5i 2-Cyclopentyl-N-[2,6-dimethyl-4-(p-tolylamino-methyl)-phenyl]-acetamide.

Yield: 10%. LC-MS (m/z) 351 (MH^+); t_R = 2.23, (UV, ELSD) 78%, 91%.

5j 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dimethyl-4-[(3-trifluoromethyl-phenylamino)-methyl]-phenyl}-acetamide.

10

Yield: 10%. LC-MS (m/z) 405 (MH^+); t_R = 3.60, (UV, ELSD) 75%, 99%.

5k 2-Cyclopentyl-N-{4-[(3,5-difluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-acetamide.

15

Yield: 10%. LC-MS (m/z) 373 (MH^+); t_R = 3.44, (UV, ELSD) 73%, 99%.

5l {4-[(4-Fluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester.

Yield: 86%. LC-MS (m/z) 331 (MH^+); t_R = 2.53, (UV, ELSD) 95%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 0.99 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 3.95 (b, 1H), 4.11 (t, 2H), 4.19 (s, 2H), 5.97 (b, 1H), 6.56 (m, 2H), 6.88 (dt, 2H), 7.07 (s, 2H).

20

5m {4-[(4-Chloro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester.

Yield: 64%. LC-MS (m/z) 347 (MH^+); t_R = 3.43, (UV, ELSD) 98%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 0.99 (b, 3H), 1.70 (b, 2H), 2.25 (s, 6H), 4.11 (m, 3H), 4.20 (b, 2H), 5.97 (b, 1H), 6.54 (d, 2H), 7.06 (s, 2H), 7.10 (d, 2H).

25

5n {2,6-Dimethyl-4-[(4-trifluoromethyl-phenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid propyl ester.

Yield: 61%. LC-MS (m/z) 381 (MH^+); t_R = 3.56, (UV, ELSD) 97%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 0.99 (b, 3H), 1.70 (b, 2H), 2.26 (s, 6H), 4.12 (m, 3H), 4.27 (b, 2H), 5.98 (b, 1H), 6.62 (d, 2H), 7.06 (s, 2H), 7.39 (d, 2H).

30

5o {4-[(3,5-Difluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester.

Yield: 42%. LC-MS (m/z) 349 (MH^+); t_R = 3.39, (UV, ELSD) 94%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 0.99 (b, 3H), 1.70 (b, 2H), 2.26 (s, 6H), 4.11 (m, 3H), 4.19 (b, 2H), 5.99 (b, 1H), 6.11 (m, 3H), 7.04 (s, 2H).

5p {4-[(3-Fluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester.

Yield: 62%. LC-MS (m/z) 331 (MH^+); t_R = 3.22, (UV, ELSD) 96%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 0.99 (b, 3H), 1.70 (b, 2H), 2.26 (s, 6H), 4.11 (m, 3H), 4.21 (b, 2H), 5.97 (b, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 7.09 (m, 1H).

5q {4-[(4-Methoxyphenylamino)-methyl]-2,6-dimethylphenyl}-carbamic acid propyl ester

Yield: 41%. LC-MS (m/z) 341 (MH^+); t_R = 1.94, (UV, ELSD) 89%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1.00 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.80 (broad, 1H), 4.10 (broad s, 2H), 4.35 (s, 2H), 5.95 (broad, 1H), 6.60 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.10 (s, 2H).

5r Pentanoic acid {4-[(4-chlorophenylamino)-methyl]-2,6-dimethylphenyl}-amide

Yield: 64%. LC-MS (m/z) 345 (MH^+); t_R = 3.10, (UV, ELSD) 98%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1.00 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.43 (t, 2H), 4.20 (s, 2H), 6.51 (d, 2H), 6.65 (b, 1H), 7.06 (s, 2H), 7.15 (d, 2H).

5s 2-(4-Chlorophenyl)-N-{4-[(4-chlorophenylamino)-methyl]-2,6-dimethylphenyl}-acetamide

Yield: 43%. LC-MS (m/z) 415 (MH^+); t_R = 3.52, (UV, ELSD) 97%, 98%. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): 2.00 (s, 6H), 4.15 (broad, 5H), 6.62 (d, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.40 (m, 4H).

5t {2,6-Dimethyl-4-[(4-trifluoromethylphenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid 2-methoxyethyl ester

Yield: 42%. LC-MS (m/z) 397 (MH^+); t_R = 3.22, (UV, ELSD) 97%, 96%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 2.25 (s, 6H), 3.40 (b, 3H), 3.65 (b, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.35 (b, 3H), 6.10 (b, 1H), 6.60 (d, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.40 (d, 2H).

5u N-{4-[(5-Chloro-pyridin-2-ylamino)-methyl]-2,6-dimethylphenyl}-2-cyclopentylacetamide

5 Yield: 63%. LC-MS (m/z) 372 (MH^+); t_R = 1.93, (UV, ELSD) 97%, 100%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.35 (m, 1H), 2.45 (d, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.95 (broad t, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.35 (d, 1H), 8.05 (s, 1H).

10 **5v 2-Cyclopentyl-N-{4-[(2,6-dichloro-pyridin-4-ylamino)-methyl]-2,6-dimethylphenyl}-acetamide**

Yield: 47%. LC-MS (m/z) 406 (MH^+); t_R = 3.18, (UV, ELSD) 96%, 96%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.35 (m, 1H), 2.45 (d, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.60 (s, 1H), 6.40 (s, 2H), 6.85 (broad, 1H), 7.10 (s, 2H).

20 **5w 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dichloro-4-[(4-fluoro-phenylamino)-methyl]-phenyl}-acetamide**

Yield: 52%. LC-MS (m/z) 395 (MH^+); t_R = 3.31, (UV, ELSD) 96%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1.25 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.45 (d, 2H), 4.05 (broad, 1H), 4.25 (broad, 2H), 6.50 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 7.40 (s, 2H).

25 **5x 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dichloro-4-[(5-trifluoromethylpyridin-2-ylamino)-methyl]-phenyl}-acetamide**

Yield: 47%. LC-MS (m/z) 446 (MH^+); t_R = 3.10, (UV, ELSD) 95%, 98%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1.30 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.45 (d, 2H), 4.50 (broad, 1H), 4.65 (broad, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.60 (d, 1H), 8.40 (s, 1H).

Example 6

6a N-(4-Bromo-2-methyl-6-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide.

35 N-(2-Amino-4-bromo-6-methyl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide (1v, 1.01 g), N,N-diisopropyl-ethylamine (1.80 mL) and bis(2-bromoethyl)ether (0.50 mL) were dissolved in dry N,N-dimethylformamide (5 mL) and heated to 180 °C for 50 minutes in a sealed microwave process vial. Saturated aqueous sodium bicarbonate (20 mL) was added

and the mixture was extracted with ethyl acetate (3x 20 mL), the combined organic phases were dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography to furnish 0.740 g (60% yield) of the title compound as a white solid. LC-MS (m/z) 370 (MH⁺); t_R = 3.05, (UV, ELSD) 95%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.05 (s, 9H), 2.09 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 2.80 (t, 4H), 3.69 (t, 4H), 7.03 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 8.99 (s, 1H).

Table 1. Reagents used for the preparation of compounds in Example 1-6

Name	Supplier	CAS no.	Cat.no.
(2'-dicyclohexylphosphonyl)-biphenyl-2-yl)-dimethyl-amines	STREM	213697-53-1	15-1145
(3-acetylamino)phenylboronic acid	Lancaster	78887-39-5	14023
[(2-methylsulfonyl)aminophenyl]boronic acid pinacol ester	Combiblocks 2000		BB-2172-300
1,10-phenanthroline	Avocado	66-71-7	13163
2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylboronic acid	Maybridge	164014-95-3	CC01312
2,4,6-Trifluorotrobenzene	Aldrich	315-14-0	26,180-7
2,6-dimethylaniline	Fluka	87-62-7	39520
2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrrolidine	Array		2AAX-Q07-0
2-Amino-5-chloropyridine	Aldrich	1072-98-6	A4,680-3
2-Amino-5-(trifluoromethyl)pyridine	Acros	74784-70-6	RF04702DA
2-Bromo-4,6-dichloroaniline	Aldrich	697-86-9	29,769-0
2-Amino-5-nitrobenzotrifluoride	Aldrich	121-01-7	19,657-6
2-Bromo-4,6-dimethylaniline	Aldrich	41825-73-4	52,886-2
2-methoxy-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol	Aldrich		51,878-6
2-methoxyphenylboronic acid	Aldrich	5720-06-9	44,523-1
2-Methoxypyridine-5-carboxaldehyde	Aldrich	65873-72-5	53,306-8
2-Methyl-4-nitroaniline	Aldrich	99-52-5	14,643-9
3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol	Aldrich	214360-76-6	52,256-2
3-(trifluoromethoxy)benzeneboronic acid	Frontier Scientific	179113-90-7	T3636
3,4-difluoroaniline	Aldrich	3863-11-4	27,023-7
3,5-bis(trifluoromethyl)benzeneboronic acid	Aldrich	73852-19-4	47,107-0
3,5-difluoroaniline	Aldrich	372-39-4	26,353-2
3-aminobenzeneboronic acid	ABCR	30418-59-8	AV18189
3-chloroaniline	Aldrich	108-42-9	C2,240-7
3-cyanophenylboronic acid	Aldrich	150255-96-2	51,301-6
3-fluoro-4-trifluoromethylbenzaldehyde	ABCR	204339-72-0	AV20008
3-fluoroaniline	Fluorochem	372-19-0	1438
3-methoxy-aniline	Fluka	536-90-3	10480
3-quinolineboronic acid	Frontier Scientific	191162-39-7	Q5061
3-trifluoromethylaniline	Fluka	98-16-8	07060
4-(dimethylamino)phenylboronic acid	Aldrich	28611-39-4	48,353-2
4-(trifluoromethyl)benzylamine	Aldrich	3300-51-4	26,350-8

4-Amino-2,6-dichloropyridine	Aldrich	2587-02-2	56,534-2
4-Bromo-2,6-dichloroaniline	Avocado	697-88-1	A14884.14
4-Bromo-2,6-dimethylaniline	Aldrich	24596-19-8	19,237-6
4-Bromo-2-methyl-6-nitro-phenylamine	Maybridge	77811-44-0	BTB 07466
4-chloroaniline	Aldrich	106-47-8	C2,241-5
4-Chlorophenylacetyl chloride	Lancaster	25026-34-0	6317
4-fluoroaniline	Fluorochem	371-40-4	P03410
4-fluorobenzaldehyde	Aldrich	459-57-4	12,837-6
4-Fluorophenylacetyl chloride	Aldrich	459-04-1	46,695-6
4-fluorophenylboronic acid	Aldrich	1765-93-1	41,755-6
4-isopropylphenylboronic acid	Lancaster	16152-51-5	17459
4-methyl-2-phenyl-5-pyrimidin-carbaldehyde	Maybridge	342405-36-1	CC20204
4-methylaniline	Fluka	106-49-0	89632
4-nitro-2-trifluoromethyl-phenylamine	Aldrich	121-01-7	19,657-6
4-trifluoromethylaniline	Aldrich	455-14-1	22,493-6
4-trifluoromethylbenzaldehyde	Aldrich	455-19-6	22,494-4
4-vinylphenylboronic acid	Aldrich	2156-04-9	41,758-0
5-chloro-2-thiophenecarboxaldehyde	Aldrich	7283-96-7	44,323-9
6-(4-methylphenoxy)nicotinaldehyde	Blonet Research		5L-355S
6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carboxaldehyde	Fluorochem		9397
azacycloheptane	Aldrich	111-49-9	H1,040-1
Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-acetic acid	Aldrich	1007-01-8	12,726-4
Bis-(2-bromoethyl)ether	Aldrich	5414-19-7	38,220-5
Bis(dibenzylideneacetone)palladium	Acros	32005-36-0	29197-0050
Bromine	Aldrich	7726-95-6	20,788-8
cesium carbonate	Aldrich	534-17-8	44,190-2
Chloroformic acid 2-methoxyethyl ester	Aldrich	628-12-6	59,229-3
copper(II) trifluoromethanesulfonate	Aldrich	34946-82-2	28,367-3
Cyclohexanecarbonyl chloride	Aldrich	2719-27-9	15,696-5
3-cyclohexylpropionyl chloride	Acros	39098-75-4	35071-0250
Cyclopentylacetyl chloride	Lancaster	1122-99-2	14562
Dibenzylideneacetone	Lancaster	35225-79-7	2181
ethyl chloroformate	Merck	541-41-3	8,00881.2500
Heptanoyl chloride	Aldrich	2528-61-2	14,724-9
Hexanoyl chloride	Aldrich	142-61-0	29,465-9
isopropylmagnesium chloride (2 M in THF)	Aldrich	1068-55-9	23,011-1
Morpholine	Aldrich	110-91-8	25,236-0
N-[(Dimethylamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-1-ylmethyl]-N-methylmethanaminium hexafluorophosphate N-oxide	Fluka	148893-10-1	11373
n-Propyl chloroformate	Aldrich	109-61-5	24,946-7
Octanoyl chloride	Fluka	111-64-8	21700
p-Anilidine	Aldrich	104-94-9	A8,825-5
palladium(II) acetate	Aldrich	3375-31-3	20,586-9
Pentanoyl chloride	Aldrich	638-29-9	15,714-7
phenylboronic acid	Aldrich	98-80-6	P2,000-9

pyrrole	Aldrich	109-97-7	13,170-9
tert-butyl lithium (1.7 M in heptane)	Aldrich	594-19-4	18,619-8
Tert-butylacetyl chloride	Aldrich	7065-46-5	B8,880-2
Tert-butyloxycarbonyl-L-leucine	Aldrich	13139-15-6	13,454-6
Tert-butyloxycarbonyl-L-valine	Aldrich	13734-41-3	35,972-6
thiophene-2-acetyl chloride	Aldrich	39098-97-0	19,599-5
Trans-2-phenyl-1-cyclopropanecarbonyl chloride	Aldrich	939-87-7	13,430-9

In vitro and in vivo testing

The compounds of the invention have been tested and shown effect in one or more of the
5 below models:

Relative efflux through the KCNQ2 channel.

This exemplifies a KCNQ2 screening protocol for evaluating compounds of the present invention. The assay measures the relative efflux through the KCNQ2 channel, and was
10 carried out according to a method described by Tang et al. (Tang, W. et. al., *J. Biomol. Screen.* 2001, 6, 325-331) for hERG potassium channels with the modifications described below.

An adequate number of CHO cells stably expressing voltage-gated KCNQ2 channels were
15 plated at a density sufficient to yield a mono-confluent layer on the day of the experiment. Cells were seeded on the day before the experiment and loaded with 1 µCi/ml [⁸⁶Rb] over night. On the day of the experiment cells were washed with a HBSS-containing buffer. Cells were pre-incubated with drug for 30 minutes and the ⁸⁶Rb⁺ efflux was stimulated by a submaximal concentration of 15 mM KCl in the continued presence of drug for additional
20 30 minutes. After a suitable incubation period, the supernatant was removed and counted in a liquid scintillation counter (Tricarb). Cells were lysed with 2 mM NaOH and the amount of ⁸⁶Rb⁺ was counted. The relative efflux was calculated ((CPM_{super}/(CPM_{super}+ CPM_{cell}))_{Control} / (CPM_{super}/(CPM_{super}+ CPM_{cell}))_{15mM KCl})*100-100.

25 The compounds of the invention have an EC₅₀ of less than 20000nM, in most cases less than 2000 nM and in many cases less than 200 nM. Accordingly, the compounds of the invention are considered to be useful in the treatment of diseases associated with the KCNQ family potassium channels.

Electrophysiological patch-clamp recordings.

- Voltage-activated KCNQ2 currents were recorded from mammalian CHO cells by use of conventional patch-clamp recordings techniques in the whole-cell patch-clamp configuration (Hamill OP et.al. *Pflügers Arch* 1981; 391: 85-100). CHO cells with stable expression of voltage-activated KCNQ2 channels were grown under normal cell culture conditions in CO₂ incubators and used for electrophysiological recordings 1-7 days after plating. KCNQ2 potassium channels were activated by voltage steps up to + 80 mV in increments of 5-20 mV (or with a ramp protocol) from a membrane holding potential between - 100 mV and - 40 mV (Tatulian L et al. *J Neuroscience* 2001; 21 (15): 5535-5545). The electrophysiological effects induced by the compounds were evaluated on various parameters of the voltage-activated KCNQ2 current. Especially effects on the activation threshold for the current and on the maximum induced current were studied.
- 15 Some of the compounds of the invention have been tested in this test. A left-ward shift of the activation threshold or an increase in the maximum induced potassium current is expected to decrease the activity in neuronal networks and thus make the compounds useful in diseases with increased neuronal activity - like epilepsy.
- 20 **Maximum electroshock**
The test was conducted in groups of male mice using corneal electrodes and administering a square wave current of 26mA for 0.4 seconds in order to induce a convulsion characterised by a tonic hind limb extension (Wlaz et al. *Epilepsy Research* 1998, 30, 219-229).
- 25 **Pilocarpine induced seizures**
Pilocarpine induced seizures are induced by intraperitoneal injection of pilocarpine 250mg/kg to groups of male mice and observing for seizure activity resulting in loss of posture within a period of 30 minutes (Starr et al. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1993, 45, 321-325).
- 30 **Electrical seizure -threshold test**
A modification of the up-and-down method (Kimball et al. *Radiation Research* 1957, 1-12) was used to determine the median threshold to induce tonic hind-limb extension in response

to corneal electroshock in groups of male mice. The first mouse of each group received an electroshock at 14 mA, (0.4 s, 50 Hz) and was observed for seizure activity. If a seizure was observed the current was reduced by 1 mA for the next mouse, however, if no seizure was observed then the current was increased by 1 mA. This procedure was repeated for all 15 mice in the treatment group.

Chemical seizure -threshold test

The threshold dose of pentylenetetrazole required to induce a clonic convulsion was measured by timed infusion of pentylenetetrazole (5mg / mL at 0.5 mL/minute) into a lateral tail vein of groups of male mice (Nutt et al. *J Pharmacy and Pharmacology* 1986, 38, 697-698).

Amygdala kindling

Rats underwent surgery to implantation of tri-polar electrodes into the dorsolateral amygdala. After surgery the animals were allowed to recover before the groups of rats received either varying doses of test compound or the drug's vehicle. The animals were stimulated with their initial after discharge threshold + 25 μ A daily for 3-5 weeks and on each occasion seizure severity, seizure duration, and duration of electrical after discharge were noted. (Racine. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1972, 32, 281-294).

Side effects

Central nervous system side-effects were measured by measuring the time mice would remain on rotarod apparatus (Capacio et al. *Drug and Chemical Toxicology* 1992, 15, 177-201); or by measuring their locomotor activity by counting the number of infra-red beams crossed in a test cage (Watson et al. *Neuropharmacology* 1997, 36, 1369-1375).

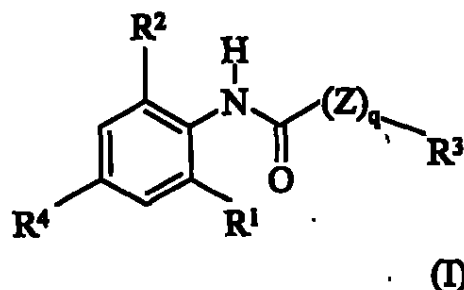
Hypothermic actions on the animals core body temperature of the compound were measured by either rectal probe or implanted radiotelemetry transmitters capable of measuring temperature (Keeney et al. *Physiology and Behaviour* 2001, 74, 177-184).

Pharmacokinetics

The pharmacokinetic properties of the compounds were determined via i.v. and p.o. dosing to Sprague Dawley rats, and, thereafter, drawing blood samples over 20 hours. Plasma concentrations were determined with LC/MS/MS.

CLAIMS

1. A compound having the general formula I or salts thereof



wherein

5

Z is O or S;

and

q is 0 or 1;

and

10

each of R¹ and R² is independently selected from the group consisting of halogen, cyano, amino, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-

C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl,

C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-

15

C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl;

and

R³ is selected from the group consisting of C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl,

C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl,

Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-

20

C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yl-C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl,

Heteroaryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, Heteroaryl-

C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, amino-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, amino-

C₃₋₈-cycloalk(en)yl, amino-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl,

C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-

25

C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl and halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl;

halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl and halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl;

and

- R⁴ is selected from the group consisting of halogen, cyano, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, NR⁵R⁶ and R⁷NH-C₁₋₆-alk(en/yn)yl; wherein R⁵ and R⁶ are independently selected from the group consisting of hydrogen, Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl and Heteroaryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl with the proviso that R⁵ and R⁶ are not hydrogen at the same time; and R⁷ is selected from the group consisting of C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl and Heteroaryl.
2. A compound according to claim 1 wherein R¹ and R² are independently selected from the group consisting of halogen, amino, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl and halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl.
 3. A compound according to any one of claims 1 and 2 wherein q is 0.
 4. A compound according to any one of claims 1 and 2 wherein q is 1.
 5. A compound according to claim 4 wherein Z is an oxygen atom.
 6. A compound according to any one of claims 1-5 wherein R³ is selected from the group consisting of C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, Heteroaryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and amino-C₁₋₆-alk(en/yn)yl.

7. A compound according to any one of claims 1-6 wherein R^4 is selected from the group consisting of halogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl, Heteroaryl, Aryl- C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl, NR^5R^6 and R^7NH-C_{1-6} -alk(en/yn)yl.
- 5 8. A compound according to claim 7 wherein R^4 is NR^5R^6 wherein R^5 and R^6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, Aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl and Heteroaryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl with the proviso that R^5 and R^6 are not hydrogen at the same time.
- 10 9. A compound according to claim 7 wherein R^4 is R^7NH-C_{1-6} -alk(en/yn)yl wherein R^7 is Aryl.
10. A compound according to any one of claims 1-9 wherein any Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is optionally substituted with one or
15 more substituents independently selected from the group consisting of amino, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy, C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy, di- $(C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl)amino, C_{1-6} -alk(en/yn)yl-CO-NH- and C_{1-6} -alk(en/yn)yl-sulfonamide; or two adjacent substituents may together with the Aryl group to which they are attached form a 4-8 membered ring, which optionally contains
20 one or two heteroatoms and which is optionally substituted with one or more C_{1-6} -alk(en/yn)yl groups
11. A compound according to any one of claims 1-9 wherein any Heteroaryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is optionally substituted with
25 one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, Aryl, C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy and C_{1-6} -alk(en/yn)yl-phenoxy.
12. A compound according to any one of Claims 1-11, said compounds being selected
30 from the group consisting of:
Hexanoic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide,
N-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide,

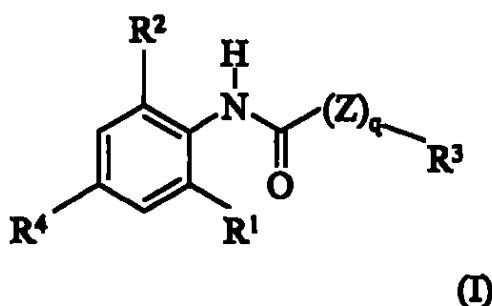
N-(2-Bromo-4,6-dimethyl-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide,
 N-(2-Bromo-4,6-dimethyl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide,
 N-(2-Bromo-4,6-dimethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide,
 N-(2-Bromo-4,6-dichloro-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide,
 N-(2-Bromo-4,6-dichloro-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide,
 N-(2-Bromo-4,6-dichloro-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide,
 Heptanoic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide,
 Cyclohexanecarboxylic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide,
 N-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-2-thiophen-2-yl-acetamide,
 2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide,
 N-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-2-(4-chloro-phenyl)-acetamide,
 Pentanoic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide,
 Octanoic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide,
 N-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide,
 2-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-N-(2,4-difluoro-6-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide,
 (S)-2-Amino-N-{2,6-dimethyl-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl}-3-methyl-butyramide,
 (S)-2-Amino-4-methyl-pentanoic acid {2,6-dimethyl-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl}-amide,
 (4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-carbamic acid ethyl ester,
 (4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-carbamic acid propyl ester,
 N-(2-Amino-4-bromo-6-methyl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide,
 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dimethyl-4-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-acetamide,
 N-(4-Azapan-1-yl-2,6-dimethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide,
 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-pyrrol-1-yl-phenyl)-acetamide,
 N-(3'-Amino-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide,
 N-(4'-Dimethylamino-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide,
 N-(2,4-Dimethyl-6-quinolin-3-yl-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide,
 2-(4-Fluoro-phenyl)-N-(4'-hydroxy-3'-methoxy-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide,
 2-(4-Fluoro-phenyl)-N-(3'-hydroxy-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide,
 2-(4-Fluoro-phenyl)-N-(2'-methanesulfonylamino-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide,

N-(4'-Isopropyl-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-3,3-dimethyl-butyramide,
2-Cyclopentyl-N-(3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide,
N-(4'-Fluoro-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide,
N-(3,5-Dimethyl-3',5'-bis-trifluoromethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-
acetamide,
N-(3'-Acetylamino-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide,
2-(4-Fluoro-phenyl)-N-(2'-methoxy-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide,
N-(3,5-Dimethyl-4'-vinyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide,
N-(3'-Cyano-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide,
N-(3,5-Dimethyl-3'-trifluoromethoxy-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-
acetamide,
N-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-4,6-dimethyl-phenyl]-2-(4-fluoro-
phenyl)-acetamide,
N-[2,4-Dimethyl-6-(2,2,5-trimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yl)-phenyl]-2-(4-
fluoro-phenyl)-acetamide,
N-[2,6-Dimethyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-acetamide,
N-{2,6-Dimethyl-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl}-acetamide,
{4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid
propyl ester,
[4-(4-Fluoro-benzylamino)-2,6-dimethyl-phenyl]-carbamic acid propyl ester,
[2,6-Dimethyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid propyl
ester,
[4-(3-Fluoro-4-trifluoromethyl-benzylamino)-2,6-dimethyl-phenyl]-carbamic acid
propyl ester,
{2,6-Dimethyl-4-[(4-methyl-2-phenyl-pyrimidin-5-ylmethyl)-amino]-phenyl}-
carbamic acid propyl ester,
{2,6-Dimethyl-4-[(6-p-tolyloxy-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid
propyl ester,
{4-[(6-Methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid
propyl ester,
{4-[(3-Fluoro-4-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amino]-2,6-dimethyl-phenyl}-
carbamic acid propyl ester,
2-Cyclopentyl-N-[2,6-dimethyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-
acetamide,
2-Cyclopentyl-N-{2,6-dimethyl-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-
phenyl}-acetamide,
2-Cyclopentyl-N-{2,6-dimethyl-4-[(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-
phenyl}-acetamide,
N-{2,6-Dimethyl-4-[(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-3,3-
dimethyl-butyramide,
N-{2-Bromo-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-6-trifluoromethyl-phenyl}-
3-cyclohexyl-propionamide,

{4-[(3-Fluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid ethyl ester,
 {2,6-Dimethyl-4-[(4-trifluoromethyl-phenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester,
 2-Cyclopentyl-N-{4-[(3-fluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-acetamide,
 N-{4-[(3-Chloro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-2-cyclopentyl-acetamide,
 2-Cyclopentyl-N-{4-[(3-methoxy-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-acetamide,
 N-{4-[(4-Chloro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-2-cyclopentyl-acetamide,
 2-Cyclopentyl-N-{4-[(3,4-difluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-acetamide,
 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dimethyl-4-[(4-trifluoromethyl-phenylamino)-methyl]-phenyl}-acetamide,
 2-Cyclopentyl-N-[2,6-dimethyl-4-(p-tolylamino-methyl)-phenyl]-acetamide,
 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dimethyl-4-[(3-trifluoromethyl-phenylamino)-methyl]-phenyl}-acetamide,
 2-Cyclopentyl-N-{4-[(3,5-difluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-acetamide,
 {4-[(4-Fluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester,
 {4-[(4-Chloro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester,
 {2,6-Dimethyl-4-[(4-trifluoromethyl-phenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid propyl ester,
 {4-[(3,5-Difluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester,
 {4-[(3-Fluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester,
 N-(4-Bromo-2-methyl-6-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide,
 {4-[(4-Methoxyphenylamino)-methyl]-2,6-dimethylphenyl}-carbamic acid propyl ester,
 (R)-2-Amino-4-methylpentanoic acid [2,6-dimethyl-4-(4-trifluoromethylbenzylamino)-phenyl]-amide,
 Pentanoic acid {4-[(4-chlorophenylamino)-methyl]-2,6-dimethylphenyl}-amide,
 2-(4-Chlorophenyl)-N-{4-[(4-chlorophenylamino)-methyl]-2,6-dimethylphenyl}-acetamide,
 {2,6-Dimethyl-4-[(4-trifluoromethylphenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid 2-methoxyethyl ester,
 N-{4-[(5-Chloro-pyridin-2-ylamino)-methyl]-2,6-dimethylphenyl}-2-cyclopentylacetamide,
 2-Cyclopentyl-N-{4-[(2,6-dichloro-pyridin-4-ylamino)-methyl]-2,6-dimethylphenyl}-acetamide,
 N-{2-Chloro-6-methyl-4-[(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-2-(3-fluoro-phenyl)-acetamide,

N-[2-Chloro-6-trifluoromethyl-4-(4-trifluoromethylbenzylamino)-phenyl]-2-cyclopentylacetamide,
[2-Amino-6-methyl-4-(4-trifluoromethylbenzylamino)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester,
3,3-Dimethyl-N-[2-methyl-6-morpholin-4-yl-4-(4-trifluoromethylbenzylamino)-phenyl]-butyramide,
2-Cyclopentyl-N-{2,6-dichloro-4-[(4-fluoro-phenylamino)-methyl]-phenyl}-acetamide,
2-Cyclopentyl-N-{2,6-dichloro-4-[(5-trifluoromethylpyridin-2-ylamino)-methyl]-phenyl}-acetamide
or
a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. A pharmaceutical composition comprising one or more pharmaceutically acceptable
5 carriers or diluents and a compound of the general formula I or salts thereof:



wherein

- Z is O or S;
10 and
q is 0 or 1;
and
each of R¹ and R² is independently selected from the group consisting of halogen,
cyano, amino, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-
15 C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl,
halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl,
C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-
C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yloxy;
and
20 R³ is selected from the group consisting of C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl,
C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl,

- Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, Heteroaryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, amino-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, amino-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, amino-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl and halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl; and
- 10 R⁴ is selected from the group consisting of halogen, cyano, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, NR⁵R⁶ and R⁷NH-C₁₋₆-alk(en/yn)yl; wherein R⁵ and R⁶ are independently selected from the group consisting of hydrogen, Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl and Heteroaryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl with the proviso that R⁵ and R⁶ are not hydrogen at the same time; and R⁷ is selected from the group consisting of C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl and Heteroaryl.
14. Use of a pharmaceutical according to claim 13 for increasing ion flow in a potassium channel of a mammal such as a human.
15. Use according to Claim 14 for the treatment of a disorder or disease being responsive to an increased ion flow in a potassium channel, such disorder or disease is preferably a disorder or disease of the central nervous system.

- 105
16. Use according to Claim 15 wherein the disorder or disease to be treated is selected from the group consisting of seizure disorders, anxiety disorders, neuropathic pain and migraine pain disorders, neurodegenerative disorders, stroke, cocaine abuse, nicotine withdrawal, ethanol withdrawal and tinnitus.
- 5
17. Use according to Claim 16 wherein the seizure disorders are selected from the group consisting of acute seizures, convulsions, status epilepticus, epilepsy such as epileptic syndromes and epileptic seizures.
- 10
18. Use according to Claim 16 wherein the anxiety disorders are selected from the group consisting of anxiety and disorders and diseases related to panic attack, agoraphobia, panic disorder with agoraphobia, panic disorder without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobia, social phobia and other specific phobias, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, acute stress disorders, generalized anxiety disorder, anxiety disorder due to general medical condition, substance-induced anxiety disorder, separation anxiety disorder, adjustment disorders, performance anxiety, hypochondriacal disorders, anxiety disorder due to general medical condition and substance-induced anxiety disorder and anxiety disorder not otherwise specified.
- 15
- 20
19. Use according to Claim 16 wherein the neuropathic pain and migraine pain disorders are selected from the group consisting of allodynia, hyperalgesic pain, phantom pain, neuropathic pain related to diabetic neuropathy, neuropathic pain related to trigeminal neuralgia and neuropathic pain related to migraine.
- 25
20. Use according to Claim 16 wherein the neurodegenerative disorders are selected from the group consisting of Alzheimer's disease, Huntington's chorea, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, Creutzfeld-Jakob's disease, Parkinson's disease, encephalopathies induced by AIDS or infection by rubella viruses, herpes viruses, borrelia or unknown pathogens, trauma-induced neurodegenerations, neuronal hyperexcitation states such as in medicament withdrawal or intoxication and neurodegenerative diseases of the peripheral nervous system such as polyneuropathies and polyneuritides.
- 30
-

DERIVADOS DE ANILINA SUSTITUIDOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos, que son abridores de los canales de iones de potasio de la familia KCNQ. Los compuestos son útiles en el tratamiento de cuadros y enfermedades que responden a la apertura de los canales iónicos de potasio de la familia KCNQ, como por ejemplo la epilepsia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los canales iónicos son proteínas celulares que regulan el flujo de iones, incluyendo potasio, calcio, cloruro y sodio hacia las células y desde ellas. Tales canales están presentes en todas las células animales y humanas y afectan una diversidad de procesos incluyendo la transmisión neuronal, la contracción muscular y la secreción celular.

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

Un subconjunto de genes del canal de potasio es la familia KCNQ. Se ha probado que las mutaciones en cuatro de los cinco genes KCNQ son causantes de enfermedades incluyendo arritmias cardíacas, sordera y epilepsia (Jentsch "Nature Reviews Neuroscience" 2000, 1, 21-30).

Se cree que el gen KCNQ4 codifica el correlato molecular de un canal de potasio encontrado en células filamentosas externas de la cóclea y en células de pelo Tipo I del aparato vestibular, en las cuales, las mutaciones pueden conducir a una forma de sordera hereditaria.

KCNQ1 (KvLQT1) está asociado con el producto del gen de KCNE1 (minima proteína del canal K(+)) en el corazón para formar una corriente K(+) rectificadora del retraso cardíaco. Las mutaciones en este canal pueden causar una forma hereditaria

del síndrome QT largo tipo 1 (LQT1), así como estar asociadas con una forma de sordera (Robbins "Pharmacol Ther" 2001, 90, 1-19).

Los genes KCNQ2 y KCNQ3 fueron descubiertos en 1988 y parecen haber mutado en una forma hereditaria de epilepsia conocida como convulsiones neonatales benignas de familia (Rogawski "Trends in Neurosciences" (Tendencias en las Neurociencias) 2000, 23, 393-398). Las proteínas codificadas por los genes KCNQ2 y KCNQ3 están localizadas en las neuronas piramidales de la corteza y del hipocampo humano, regiones del cerebro asociadas con la generación y la propagación de los ataques súbitos (Cooper y ot. "Proceedings National Academy of Science U S A" (Procedimientos Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos) 2000, 97, 4914-4919).

KCNQ2 y KCNQ3 son dos subunidades del canal de potasio que forman "corrientes M" cuando se expresan in vitro. La corriente M es una corriente de potasio anti-inactivadora encontrada en muchos tipos de células neuronales. En cada tipo de célula, tienen el dominio del control de la excitabilidad de la membrana por ser la única corriente sostenida en el rango de la iniciación del potencial de acción (Marrion "Annual Review Physiology" (Resumen Anual de Fisiología) 1997, 59, 483-504). La modulación de la corriente M tiene efectos dramáticos en la excitabilidad neuronal, por ejemplo la activación de la corriente reduce la excitabilidad neuronal. Los abridores de estos canales KCNQ, o activadores de la corriente M, reducen la actividad neuronal excesiva y por ello pueden resultar útiles en el tratamiento de ataques súbitos y otros cuadros y enfermedades caracterizados por la excesiva actividad neuronal, tal como hiperexcitabilidad neuronal incluyendo cuadros convulsivos, epilepsia y dolor neuropático.

La retigabina (D-23129; etil éster de ácido N-(2-amino-4-(4-fluorbenzilamino)-fenil) carbámico) y análogos de la misma están publicados en la EP554543. La retigabina es un compuesto anti-convulsivo con un amplio espectro y potentes propiedades anticonvulsivos, tanto in vitro como in vivo. Es activa después de la administración oral e intraperitoneal en ratas y ratones en un rango de ensayos anticonvulsivos incluyendo ataques inducidos eléctricamente, ataques inducidos químicamente mediante pentilentetrazol, picrotoxin y N-metil-D-aspartato (NMDA) y

en un modelo animal genético, el ratón DBA/2 (Rostock y ot. "Epilepsy Research" (Investigación en Epilepsia) 1996, 23, 211-223). Además, la retigabina es activa en el modelo de inflamación de amígdala de ataques parciales complejos, indicando además que este compuesto tiene potencial en una terapia anti-convulsiva. En ensayos clínicos, la retigabina ha demostrado recientemente ser efectiva para reducir la incidencia de ataques en pacientes epilépticos (Bialer y ot. "Epilepsy Research" (Investigación en Epilepsia) 2002, 51, 31-71).

Se ha comprobado que la retigabina activa una corriente K(+) en células neuronales y la farmacología de esta corriente inducida demuestra concordancia con la farmacología publicada del canal M, que recientemente fue correlacionada con el heteromultímero del canal K(+) KCNQ2/3. Esto sugiere que la activación de los canales KCNQ2/3 pueden ser los responsables de algunas de las actividades anticonvulsivos de este agente (Wickenden y ot. "Molecular Pharmacology" (Farmacología Molecular) 2000, 58, 591-600) – y que otros agentes que trabajan mediante el mismo mecanismo pueden tener usos similares.

También se ha informado que los canales KCNQ 2 y 3 están regulados en modelos de dolor neuropático (Wickenden y ot. "Society for Neuroscience Abstracts" (Sociedad para Resúmenes en Neurociencia) 2002, 454.7), y se ha formulado la hipótesis de que los moduladores del canal de potasio son activos tanto en el dolor neuropático como en la epilepsia (Schroder y ot. "Neuropharmacology" (Neurofarmacología) 2001, 40, 888-898).

También se ha demostrado que la retigabina es beneficiosa en modelos animales de dolor neuropático (Blackburn-Munro y Jensen "European Journal of Pharmacology" (Informe Europeo de Farmacología) 2003, 460, 109-116), y, en consecuencia, se sugiere que los abridores de los canales KCNQ son útiles en el tratamiento de cuadros de dolor incluyendo dolor neuropático.

Se sabe que mRNA del canal KCNQ se localiza en el cerebro y otras áreas del sistema nervioso central asociadas con el dolor (Goldstein y ot. "Society for Neuroscience Abstracts" (Sociedad para Resúmenes en Neurociencia) 2003, 53.8).

Además de su papel en el dolor neuropático, la expresión de mRNA para KCNQ 2-5 en los ganglios raquídeos de la columna dorsal y del trigémino y en el

nucleus caudalis del trigémino implica que los abridores de estos canales pueden también afectar el procesamiento sensorial del dolor de migraña (Goldstein y ot. Society for "Neuroscience Abstracts" (Sociedad para Resúmenes en Neurociencia) 2003, 53.8).

Los Informes recientes demuestran que mRNA para KCNQ 3 y 5, además de KCNQ2, se expresa en células astrocitos y glías. Por ello, los canales KCNQ 2, 3 y 5 pueden ayudar a modular la actividad sináptica en el SNC (Sistema Nervioso Central) y contribuir a los efectos neuroprotectores de los abridores del canal KCNQ (Noda y ot., "Society for Neuroscience Abstracts" (Sociedad para Resúmenes en Neurociencia) 2003, 53.9).

La retigabina y otros moduladores de KCNQ pueden así presentar protección contra los aspectos neurodegenerativos de la epilepsia, dado que la retigabina ha demostrado prevenir la neurodegeneración límbica y la expresión de marcadores de apoptosis luego de un status epilepticus inducido por ácido kainico en ratas (Ebert y ot. "Epilepsia" 2002, 43 Supl 5, 86-95).

Esto puede ser de suma importancia para la prevención de la progresión de la epilepsia en pacientes, o sea, ser anti-epileptogénica. La retigabina también ha probado retardar la progresión de la inflamación del hipocampo en la rata, otro modelo de desarrollo de epilepsia (Tober y ot. "European Journal of Pharmacology" (Informe Europeo de Farmacología) 1996, 303, 163-169).

Por lo tanto, se sugiere que estas propiedades de la retigabina y otros moduladores de KCNQ pueden prevenir el daño neuronal inducido por una activación neuronal excesiva, y tales compuestos pueden resultar útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, y modificar la enfermedad (o ser anti-epileptogénica) en pacientes con epilepsia.

Dado que los compuestos anticonvulsivos tales como las benzodiazepinas y los clorometazoles se usan clínicamente en el tratamiento del síndrome por abstinencia al etanol y que otros compuestos anticonvulsivos, por ejemplo, el gabapentin, son muy efectivos en modelos animales de este síndrome (Watson y ot. "Neuropharmacology" (Neurofarmacología) 1997, 36, 1369-1375), se cree que otros

compuestos anticonvulsivos tales como los abridores de KCNQ serán efectivos en estos cuadros.

El mRNA para las subunidades KCNQ 2 y 3 se encuentra en regiones del cerebro asociadas con la ansiedad y los comportamientos emocionales tales como desorden bipolar, por ejemplo, hipocampo y amígdala (Saganich y ot. "Journal of Neuroscience" (Diario de Neurociencia) 2001, 21, 4609-4624), y la retigabina es comprobablemente activa en algunos modelos animales con comportamientos de tipo ansioso (Hartz y ot. "Journal of Psychopharmacology" (Diario de psicofarmacología) 2003, 17 supl 3, A28, B16), y otros compuestos anticonvulsivos usados clínicamente se usan en el tratamiento del desorden bipolar. Así, los abridores de KCNQ pueden resultar útiles para el tratamiento de cuadros de ansiedad y desorden bipolar.

La WO 200196540 da a conocer el uso de moduladores de la corriente M formada por la expresión de genes KCNQ2 y KCNQ3 en el insomnio, mientras que la WO 2001092526 da a conocer que los moduladores de KCNQ5 pueden aplicarse en el tratamiento de desórdenes del sueño.

La WO01/022953 describe el uso de la retigabina para la profilaxis y el tratamiento del dolor neuropático tal como alodinia, dolor hiperalgésico, dolor del miembro amputado, dolor neuropático relacionado con la neuropatía diabética y el dolor neuropático relacionado con la migraña.

La WO02/049628 describe el uso de la retigabina para el tratamiento de cuadros de ansiedad tales como ansiedad, cuadro de ansiedad generalizado, ansiedad por pánico, desorden obsesivo compulsivo, fobia social, ansiedad por rendimiento, desorden por estrés post-traumático, reacción de estrés agudo, desórdenes de ajuste, cuadros hipocondríacos, cuadro de ansiedad por separación, agorafobia y fobias específicas.

La WO97/15300 describe el uso de la retigabina para el tratamiento de desórdenes neurodegenerativos tales como Mal de Alzheimer, Corea de Huntington; esclerosis tal como esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Creutzfeld-Jakob; Mal de Parkinson; encefalopatías inducidas por SIDA o infección por virus de rubéola, virus herpes, borrella y patógenos desconocidos,

neurodegeneraciones inducidas por trauma; estados de hiperexcitación neuronal tales como en la abstinencia a medicamentos o intoxicación con ellos; y enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso periférico tales como polineuropatías y polineuritis.

También se ha descubierto que los abridores del canal de KCNQ son efectivos en el tratamiento de la apoplejía, por lo tanto, es de esperarse que los abridores selectivos de KCNQ sean efectivos en el tratamiento de la apoplejía (Schroder y ot., "Pflugers Arch"., 2003; 446(5):607-16; Cooper y Jan, Arch Neurol., 2003, 60(4):496-500; Jensen, "CNS Drug Rev"., 2002,8(4):353-60).

Se ha comprobado que los canales de KCNQ aparecen expresados en los circuitos dopaminérgicos y colinérgicos del cerebro que están asociados al sistema de compensación del cerebro, particularmente el área tegmental ventral (Cooper y ot., J Neurosci, 2001, 21, 9529-9540). Por lo tanto, los abridores del canal de KCNQ podrían resultar efectivos en cuadros de hiperexcitabilidad relacionados con el sistema de compensación del cerebro tal como el abuso de cocaína, la abstinencia a la nicotina y la abstinencia al etanol.

Los canales de potasio que comprenden las subunidades KCNQ4 se expresan en el oído interno (Kubisch y ot., "Cell"., 1999 Feb 5; 96(3):437-46) y se cree que la apertura de estos canales podrían tratar el tinnitus, por consiguiente.

De todo esto surge una gran necesidad de disponer de nuevos compuestos que sean abridores potentes de los canales de potasio de la familia KCNQ.

También es necesario disponer de nuevos compuestos con propiedades mejoradas con respecto a los compuestos conocidos, que son abridores de los canales de potasio de la familia KCNQ, tales como la retigabina. Lo ideal es conseguir un avance en uno o más de los siguientes parámetros:

vida promedio, eliminación, selectividad, interacciones con otros medicamentos, biodisponibilidad, potencia, formulabilidad, estabilidad química, estabilidad metabólica, permeabilidad de la membrana, solubilidad e índice terapéutico. La mejora de tales parámetros pueden conducir a mejoras tales como:

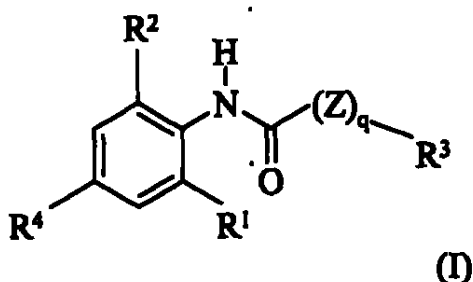
- Una mejora en el régimen de dosificación haciendo reducir el número de dosis necesarias por día,

- Facilidad de administración en pacientes con medicación múltiple,
- Reducción de los efectos colaterales,
- Aumento del índice terapéutico,
- Mejor tolerancia o
- Mejor resultado.

RESUMEN LA INVENCIÓN

Un objeto de la presente invención es proveer compuestos que son abridores potentes de los canales de potasio de la familia KCNQ.

Los compuestos de la invención son derivados de anilina sustituidos de la siguiente fórmula I o sales de los mismos



en donde

R¹, R², R³, R⁴, Z y q son como se los define más adelante.

La invención proporciona un compuesto de fórmula I para ser utilizado como medicamento.

La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.

La invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de: ataques súbitos, cuadros de ansiedad, dolor neuropático y cuadros de dolor de migraña, desórdenes neurodegenerativos, apoplejía, abuso de cocaína, abstinencia a la nicotina, abstinencia al etanol o tinnitus.

La invención además se refiere al uso de un compuesto de fórmula I en un método de tratamiento en el caso de ataques súbitos, cuadros de ansiedad, dolor neuropático y desórdenes por dolor de migraña, desórdenes neurodegenerativos, apoplejía, abuso de cocaína, abstinencia a la nicotina, abstinencia al etanol o tinnitus.

DEFINICION DE LOS SUSTITUYENTES

El término heteroátomo se refiere a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Halógeno se refiere a fluor, cloro, bromo o yodo.

Amino se refiere a NH_2 .

La expresión " C_{1-6} -alqu(en/in)ilo" se refiere a C_{1-6} -alquilo, C_{2-6} -alquenilo o C_{2-6} -alquinilo. El término " C_{1-6} -alquilo" se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene desde uno a seis átomos de carbono inclusive, incluyendo, pero no limitado a, metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo, 2-metil-prop-1-ilo, 2-metil-prop-2-ilo, 2,2-dimetil-prop-1-ilo, but-1-ilo, but-2-ilo, 3-metil-but-1-ilo, 3-metil-but-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo y hex-3-ilo. El término " C_{2-6} -alquenilo" designa grupos que tienen desde dos a seis átomos de carbono y un doble enlace, incluyendo, pero no limitados a, etenilo, propenilo, y butenilo. El término " C_{2-6} -alquinilo" designa grupos que tienen desde dos a seis átomos de carbono y un triple enlace, incluyendo, pero no limitados a, etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión " C_{1-8} -alqu(en/in)ilo" se refiere a C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo o C_{2-8} -alquinilo. El término " C_{1-8} -alquilo" se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene desde uno a ocho átomos de carbono inclusive, incluyendo, pero no limitados a, metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo, 2-metil-prop-1-ilo, 2-metil-prop-2-ilo, 2,2-dimetil-prop-1-ilo, but-1-ilo, but-2-ilo, 3-metil-but-1-ilo, 3-metil-but-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo y hex-3-ilo, 1-heptilo, 2-heptilo, 3-heptilo y 4-heptilo. El término " C_{2-8} -alquenilo" designa grupos que tienen desde dos a ocho átomos de carbono y un doble enlace, incluyendo, pero no limitados a, etenilo, propenilo, y butenilo. El término " C_{2-8} -alquinilo" designa grupos que tienen desde dos a ocho átomos de carbono y un triple enlace, incluyendo, pero no limitados a, etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión "C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo" se refiere a C₃₋₈-cicloalquilo o C₃₋₈-cicloalquenilo. El término "C₃₋₈-cicloalquilo" designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene tres a ocho átomos de carbono, incluyendo, pero no limitados a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bicicloheptilo tal como 2-biciclo[2.2.1]heptilo. El término "C₃₋₈-cicloalquenilo" designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene tres a ocho átomos de carbono y un doble enlace, incluyendo, pero no limitados a, ciclopropenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

El término "C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo" se refiere a C₃₋₈-heterocicloalquilo o C₃₋₈-heterocicloalquenilo. El término "C₃₋₈-heterocicloalquilo" designa un sistema anular monocíclico o bicíclico en donde el anillo está formado por 3 a 8 átomos seleccionados entre 2 a 7 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S, u O. Ejemplos de C₃₋₈-heterocicloalquilos son pirrolidina, azepan, morfolina y piperidina. El término "C₃₋₈-heterocicloalquenilo" designa un sistema anular monocíclico o bicíclico con un doble enlace, en donde el anillo está formado por 3 a 8 átomos seleccionados entre 2 a 7 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S, u O.

El término "Ariilo" se refiere a sistemas aromáticos monocíclicos o bicíclicos de 5 a 10 átomos de carbono, incluyendo, pero no limitados a, fenilo y naftilo. Cualquier ariilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor puede estar opcionalmente sustituido y puede entonces estar sustituido con uno o más sustituyentes como, por ejemplo, 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Cualquier ariilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor puede entonces estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en amino, halógeno, clano, C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo, C₁₋₆-alquil-C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo, hidroxi, C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, C₁₋₆-alqu(en/in)ilamino, di-(C₁₋₆-alqu(en/in)il)amino, C₁₋₆-alqu(en/in)il-CO-NH- y C₁₋₆-alqu(en/in)il-sulfonamida;

o dos sustituyentes adyacentes pueden, junto con el grupo arilo al cual están ligados, formar un anillo de 4 a 8 miembros, que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos C₁₋₈-alqu(en/in)ilo. Cuando dos sustituyentes adyacentes junto con el grupo arilo al cual están ligados forman un anillo de 4 a 8 miembros, que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos, entonces se forma un sistema anular con 4 a 8 átomos seleccionados entre 3 a 8 átomos de carbono y 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S, u O. Dichos dos sustituyentes adyacentes pueden formar juntos: $-(CH_2)_m-O-$, $-O-(CH_2)_m-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_p-O-$, $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$, $-O-C(CH_3)_2-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-S-(CH_2)_m-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_p-S-$ o $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$, $-S-C(CH_3)_2-(CH_2)_m-$; en donde m es 1, 2 o 3, n es 2, 3 o 4 y p es 1 o 2.

El término "Heteroarilo" se refiere a sistemas heteroaromáticos monocíclicos o bicíclicos de 5 a 10 átomos seleccionados entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S, u O, incluyendo, pero no limitados a, piridina, pirrol, pirimidina, quinolina, indol, tiofeno, furano, imidazoles tales como 3H-imidazol y 1H-imidazol, triazoles tales como [1,2,3]triazol y [1,2,4]triazol, tetrazoles tales como 2H-tetrazol y oxazol. Cualquier heteroarilo que se mencione ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor está opcionalmente sustituido y puede así estar sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Cualquier heteroarilo que se mencione ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor puede así estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, halo-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, arilo, aril-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₁₋₈-alqu(en/in)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)iloxi, C₁₋₈-alqu(en/in)il-fenoxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-fenoxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)il-fenoxi, amino-fenoxi, halo-fenoxi, ciano-fenoxi, halo-C₁₋₈-alqu(en/in)il-fenoxi, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-fenoxi, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)il-fenoxi, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)il-fenoxi, C₁₋₈-alquil-C₃₋₈-heterocicloalqu(en)il-fenoxi, hidroxil-fenoxi, C₁₋₈-alqu(en/in)iloxi-fenoxi,

C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi-fenoxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi-fenoxi, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi-fenoxi, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi-fenoxi, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi-fenoxi, C₁₋₆-alqu(en/in)ilamino-fenoxi, di-(C₁₋₆-alqu(en/in)il)amino-fenoxi, C₁₋₆-alqu(en/in)il-CO-NH-fenoxi y C₁₋₆-alqu(en/in)il-sulfonamida-fenoxi.

El término "halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo" designa C₁₋₆-alqu(en/in)ilo sustituido con uno o más átomos de halógeno, incluyendo, pero no limitados a, trifluometilo y 3,3,3-trifluor-1-propilo. De manera similar, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo designa C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo sustituido con uno o más átomos de halógeno y "halo-fenoxi" designa fenoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "amino-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo" designa C₁₋₆-alqu(en/in)ilo sustituido con un grupo amino, incluyendo, pero no limitado a, 1-amino-2-metil-prop-1-il y 1-amino-3-metil-but-1-ilo. De manera similar, amino-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo designa C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo sustituido con un grupo amino y amino-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo designa C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo en donde C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo está sustituido con un grupo amino.

En las expresiones C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₁₋₆-alqu(en/in)il-C₃₋₈-heterocicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, aril-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, aril-C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo, heteroaril-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, heteroaril-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, heteroaril-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)il-C₃₋₈-heterocicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)iloxi, C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, amino-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, amino-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, amino-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, R⁷NH-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₁₋₆-alqu(en/in)ilamino, di-(C₁₋₆-alqu(en/in)il)amino, C₁₋₆-alqu(en/in)il-CO-NH-, C₁₋₆-alqu(en/in)il-sulfonamida C₁₋₆-alqu(en/in)il-fenoxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-fenoxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)il-fenoxi, halo-fenoxi, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)il-fenoxi, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-fenoxi, halo-

C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)il-fenoxi, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)il-fenoxi, C₁₋₆-alquil-C₃₋₈-heterocicloalqu(en)il-fenoxi, C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi-fenoxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi-fenoxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi-fenoxi, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi-fenoxi, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi-fenoxi, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi-fenoxi, C₁₋₆-alqu(en/in)ilamino-fenoxi, di-(C₁₋₆-alqu(en/in)il)amino-fenoxi, C₁₋₆-alqu(en/in)il-CO-NH-fenoxi y C₁₋₆-alqu(en/in)il-sulfonamida-fenoxi.

Los términos "C₁₋₆-alqu(en/in)ilo", "C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo", "C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo", "arilo", "heteroarilo", "halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo", "halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo", "halo-fenoxi", "amino-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo", "amino-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo" y "amino-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo" son como se definieron anteriormente.

Cualquier C₁₋₆-alqu(en/in)ilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor contiene independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

Cualquier C₁₋₆-alqu(en/in)ilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor contiene independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono.

Cualquier C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor contiene independientemente 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono.

Cualquier C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor contiene independientemente 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos.

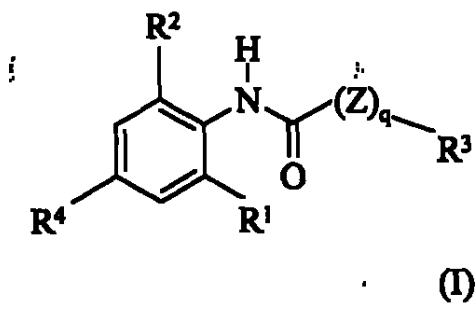
Cualquier arilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor contiene independientemente 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono.

Cualquier heteroarilo que se mencione ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor contiene independientemente 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos seleccionados entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de anilina sustituidos que son abridores potentes de los canales de potasio KCNQ.

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula general I o sales del mismo:



en donde

Z es O o S;

q es 0 o 1;

cada uno de R¹ y R² son seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo, arilo, heteroarilo, halo-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₁₋₈-alqu(en/in)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)iloxi, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)iloxi;

R³ es seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, aril-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₁₋₈-alqu(en/in)il-C₃₋₈-heterocicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, heteroaril-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, heteroaril-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, heteroaril-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, amino-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, amino-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, amino-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₁₋₈-alqu(en/in)iloxi-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)iloxi-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, halo-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo y halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo;

R⁴ es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-

heterocicloalqu(en)ilo, arilo, heteroarilo, aril-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, aril-C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)il-C₃₋₈-heterocicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, NR⁵R⁶ y R⁷NH-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo; en donde

R⁵ y R⁶ son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, aril-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, heteroaril-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, heteroaril-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo y heteroaril-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo con la condición de que R⁵ y R⁶ no sean hidrógeno al mismo tiempo; y R⁷ es seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, arilo, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, aril-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo y heteroarilo.

En una realización del compuesto de fórmula I R¹ es seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)iloxi;

en otra realización del compuesto de fórmula I, R¹ es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo, arilo, heteroarilo, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo y C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi;

en otra realización del compuesto de fórmula I, R¹ es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, amino, C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo, arilo, heteroarilo, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo y C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi.

En general R¹ es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, amino, C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo, arilo, heteroarilo y halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo.

En una realización del compuesto de fórmula I, R² es seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)iloxi;

en otra realización del compuesto de fórmula I, R^2 es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino; C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -heterocicloalqu(en)ilo, arilo, heteroarilo, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo y C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi;

en otra realización del compuesto de fórmula I, R^2 es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, amino, C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -heterocicloalqu(en)ilo, arilo, heteroarilo, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo y C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi.

En general R^2 es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, amino, C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -heterocicloalqu(en)ilo, arilo, heteroarilo y halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo.

Para ilustrar mejor, sin limitar la invención, una realización concierne tales compuestos en donde R^1 o R^2 es halógeno tal como cloro, bromo o flúor;

en otra realización R^1 y R^2 son átomos de halógeno seleccionados independientemente, tales como cloro o bromo;

en otra realización R^1 o R^2 es amino;

en otra realización R^1 o R^2 es C_{1-6} -alqu(en/in)ilo tal como metilo;

en otra realización R^1 y R^2 son C_{1-6} -alqu(en/in)ilo tal como metilo;

en otra realización R^1 o R^2 es C_{1-6} -alqu(en/in)ilo tal como metilo y el resto de R^1 y R^2 es halógeno tal como cloro, o bromo;

en otra realización R^1 o R^2 es C_{3-8} -heterocicloalqu(en)ilo tal como morfolinilo;

en otra realización R^1 o R^2 es arilo opcionalmente sustituido tal como fenilo opcionalmente sustituido;

en otra realización R^1 o R^2 es C_{1-6} -alqu(en/in)ilo tal como metilo y el resto de R^1 y R^2 es arilo opcionalmente sustituido tal como fenilo opcionalmente sustituido;

en otra realización R^1 o R^2 es heteroarilo opcionalmente sustituido tal como quinolinilo opcionalmente sustituido;

en otra realización R^1 o R^2 es halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo tal como trifluormetilo.

En una realización del compuesto de fórmula I q es 0; en otra realización q es 1.

En una realización del compuesto de fórmula I q es 1 y Z es un átomo de oxígeno, en otra realización q es 1 y Z es un átomo de azufre.

En una realización del compuesto de fórmula I R^3 es seleccionado del grupo que consiste en C_{3-8} -heterocicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{1-8} -alqu(en/in)il- C_{3-8} -heterocicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{1-8} -alqu(en/in)iloxi- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)iloxi- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)iloxi- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo y halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo.

En otra realización del compuesto de fórmula I R^3 es seleccionado del grupo que consiste en C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -heterocicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{1-8} -alqu(en/in)il- C_{3-8} -heterocicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, heteroaril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, heteroaril- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, heteroaril- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, amino- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, amino- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, amino- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo y C_{1-8} -alqu(en/in)iloxi- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo.

En otra realización del compuesto de fórmula I R^3 es seleccionado del grupo que consiste en C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -heterocicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{1-8} -alqu(en/in)il- C_{3-8} -heterocicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, heteroaril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, amino- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo y C_{1-8} -alqu(en/in)iloxi- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo.

En general, R^3 es seleccionado del grupo que consiste en C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, heteroaril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo y amino- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo.

Para ilustrar todavía más, sin limitar la invención, una realización se refiere a compuestos tales en donde R^3 es C_{1-8} -alqu(en/in)ilo que comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono;

en otra realización R^3 es C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo tal como ciclohexilo;

en otra realización R^3 es C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo tal como ciclopentil-metilo, ciclohexil-etilo o bicicloheptil-metilo;

en otra realización R^3 es aril- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo en donde arilo está opcionalmente sustituido, tal como fenil-metilo en donde fenilo está opcionalmente sustituido;

en otra realización R^3 es aril- C_{3-6} -cicloalqu(en)ilo en donde arilo está opcionalmente sustituido, tal como fenil-ciclopropilo en donde fenilo está opcionalmente sustituido;

en otra realización R^3 es heteroaril- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo en donde heteroarilo está opcionalmente sustituido, tal como tiofenil-metilo en donde tiofenilo está opcionalmente sustituido;

en otra realización R^3 es amino- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo tal como 1-amino-2-metil-prop-1-ilo o 1-amino-3-metil-but-1-ilo.

Para ilustrar mejor, sin limitar la invención, una realización se refiere a tales compuestos de fórmula I en donde R^3 no es C_{3-6} -heterocicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo tal como C_{3-6} -heterocicloalqu(en)il-metilo;

en otra realización R^3 no es halo-metilo en donde halo se refiere a, por ejemplo, cloro o bromo;

en otra realización R^3 no es metilo;

en otra realización q es 1, Z es O y R^3 es distinto de 2-metil-prop-2-ilo.

En otra realización del compuesto de fórmula I R^4 es seleccionado del grupo que consiste en halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{3-6} -cicloalqu(en)ilo, halo- C_{3-6} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo y halo- C_{1-6} -alqu(en/in)il- C_{3-6} -heterocicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo;

en otra realización R^4 es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, C_{3-6} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-6} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, C_{3-6} -heterocicloalqu(en)ilo, arilo, heteroarilo, aril- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{3-6} -cicloalqu(en)ilo, aril- C_{3-6} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{3-6} -heterocicloalqu(en)ilo, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)il- C_{3-6} -heterocicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, NR^5R^6 y R^7NH-C_{1-6} -alqu(en/in)ilo;

en otra realización R^4 es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, C_{3-6} -heterocicloalqu(en)ilo, heteroarilo, aril- C_{3-6} -

heterocicloalqu(en)ilo, halo-C₁₋₈-alqu(en/in)il-C₃₋₈-heterocicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, NR⁵R⁶ y R⁷NH-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo.

En general, R⁴ es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo, heteroarilo, aril-C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo, NR⁵R⁶ y R⁷NH-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo.

Para ilustrar mejor, sin limitar la invención, una realización se refiere a compuestos tales en donde R⁴ es halógeno, tal como bromo, cloro o flúor;

en otra realización R⁴ es C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, tal como metilo;

en otra realización R⁴ es C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo, tal como azepanilo;

en otra realización R⁴ es heteroarilo, tal como pirrolilo;

en otra realización R⁴ es aril-C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo en donde arilo está opcionalmente sustituido, tal como fenil-pirrolidinilo en donde fenilo está opcionalmente sustituido;

en otra realización R⁴ es NR⁵R⁶;

en otra realización R⁴ es R⁷NH-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo.

Para ilustrar mejor, sin limitar la invención, una realización se refiere a compuestos de fórmula I en donde no más de dos de los tres sustituyentes R¹, R² y R⁴ son idénticos.

En otra realización del compuesto de fórmula I R⁵ y R⁶ son seleccionados independientemente del grupo que consiste en aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, heteroaril-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo y heteroaril-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo;

en otra realización R⁵ o R⁶ es seleccionado del grupo que consiste en aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, heteroaril-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo y heteroaril-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo y el resto de R⁵ y R⁶ son seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, aril-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₁₋₈-alqu(en/in)ilo y heteroaril-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo.

En general R^5 y R^6 son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, aril- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, C_{1-6} -alqu(en/in)ilo y heteroaril- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo con la condición de que R^5 y R^6 no sean hidrógeno al mismo tiempo.

Para ilustrar mejor, sin limitar la invención, una realización se refiere a compuestos tales en donde R^5 o R^6 es hidrógeno;

en otra realización R^5 o R^6 es aril- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, tal como fenil-metilo;

en otra realización R^5 o R^6 es C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, tal como metilo;

en otra realización R^5 o R^6 es heteroaril- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, tal como tiofenil-metilo, pirimidinil-metilo o piridinil-metilo;

en otra realización uno de R^5 y R^6 es hidrógeno o C_{1-6} -alqu(en/in)ilo tal como metilo y el resto de R^5 y R^6 es aril- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo tal como fenil-metilo o heteroaril- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo tal como tiofenil-metilo, pirimidinil-metilo o piridinil-metilo.

En otra realización del compuesto de fórmula I R^7 es seleccionado del grupo que consiste en C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo y heteroarilo.

En general, R^7 es seleccionado del grupo que consiste en arilo, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo y heteroarilo.

Para ilustrar mejor, sin limitar la invención, una realización se refiere a compuestos tales en donde R^7 es arilo, tal como fenilo.

En otras realizaciones del compuesto de fórmula I cualquier arilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -heterocicloalqu(en)ilo, C_{1-6} -alquil- C_{3-8} -heterocicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)iloxi, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)iloxi, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi, C_{1-6} -alqu(en/in)ilamino.

En general, cualquier arilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor está opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en amino, halógeno, ciano, C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, hidroxilo, C_{1-8} -alqu(en/in)iloxi, halo- C_{1-8} -alqu(en/in)iloxi, di-(C_{1-8} -alqu(en/in)il)amino, C_{1-8} -alqu(en/in)il-CO-NH- y C_{1-8} -alqu(en/in)il-sulfonamida; o dos sustituyentes adyacentes pueden junto con el grupo arilo al cual están ligados formar un anillo de 4-8 miembros, que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_{1-8} -alqu(en/in)ilo.

En otras realizaciones del compuesto de fórmula I, cualquier arilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor es no sustituido;

en otras realizaciones, cualquier arilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor es monosustituido;

en otras realizaciones, cualquier arilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor es disustituido;

en otras realizaciones cualquier arilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor es trisustituido.

En otras realizaciones del compuesto de fórmula I, cualquier arilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor es fenilo que está opcionalmente sustituido;

en otras realizaciones, cualquier fenilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor está no sustituido;

en otras realizaciones, cualquier fenilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor está monosustituido tal como en la posición orto o en la posición meta o en la posición para;

en otras realizaciones, cualquier fenilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor está disustituido tal como en la posición meta y en la posición para o en ambas posiciones meta;

en otras realizaciones, cualquier fenilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor está trisustituido.

Para ilustrar mejor, sin limitar la invención, las realizaciones comprenden compuestos tales en donde cualquier arilo que aparezca mencionado ya sea solo o

como parte de un sustituyente mayor en cualquiera de los sustituyentes R^1 o R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en amino, halógeno tal como flúor o ciano, C_{1-6} -alqu(en/in)ilo tal como metilo, etenilo o isopropilo, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo tal como trifluorometilo, hidroxilo, C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi tal como metoxi, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi tal como trifluorometoxi, di-(C_{1-6} -alqu(en/in)il)amino tal como dimetilamino, C_{1-6} -alqu(en/in)il-CO-NH- tal como CH_3 -CO-NH-, C_{1-6} -alqu(en/in)il-sulfonamida tal como metilsulfonamida; o dos sustituyentes adyacentes pueden junto con el grupo arilo al cual están ligados formar un anillo de 4-8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, tales dos sustituyentes adyacentes pueden juntos formar, por ejemplo, $-O-CH_2-CH_2-O-$ o $-O-C(CH_3)_2-CH_2-$.

Para ilustrar mejor, sin limitar la invención, las realizaciones se refieren a compuestos tales en donde cualquier arilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor en R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno tales como átomos de flúor o cloro.

Para ilustrar mejor, sin limitar la invención, las realizaciones se refieren a compuestos tales en donde cualquier arilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor en R^5 o R^6 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno tal como flúor y halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo tal como trifluorometilo.

Para ilustrar mejor, sin limitar la invención, las realizaciones se refieren a compuestos tales en donde cualquier arilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor en R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno tal como flúor o cloro, C_{1-6} -alqu(en/in)ilo tal como metilo, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo tal como trifluorometilo y C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi tal como metoxi.

En otras realizaciones del compuesto de fórmula I cualquier heteroarilo que se mencione ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, amino, halo- C_{3-6} -cicloalqu(en)ilo, halo- C_{3-6} -cicloalqu(en)il-

C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, aril-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-fenoxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)il-fenoxi, amino-fenoxi, halo-fenoxi, ciano-fenoxi, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)il-fenoxi, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-fenoxi, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)il-fenoxi, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)il-fenoxi, C₁₋₆-alquil-C₃₋₈-heterocicloalqu(en)il-fenoxi, hidroxi-fenoxi, C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi-fenoxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi-fenoxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi-fenoxi, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi-fenoxi, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi-fenoxi, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi-fenoxi, C₁₋₆-alqu(en/in)ilamino-fenoxi, di-(C₁₋₆-alqu(en/in)il)amino-fenoxi, C₁₋₆-alqu(en/in)il-CO-NH-fenoxi y C₁₋₆-alqu(en/in)il-sulfonamida-fenoxi.

En general, cualquier heteroarilo que se mencione ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, arilo, C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi y C₁₋₆-alqu(en/in)il-fenoxi.

Para ilustrar mejor, sin limitar la invención, las realizaciones de fórmula I se refieren a compuestos tales en donde cualquier heteroarilo que se mencione ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor está no sustituido;

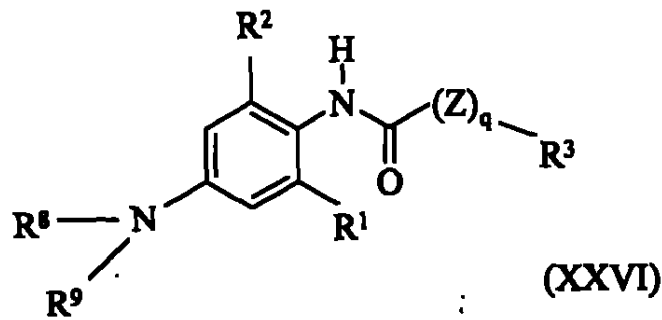
en otras realizaciones cualquier heteroarilo que se mencione ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor está monosustituido;

en otras realizaciones cualquier heteroarilo que se mencione ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor está disustituido;

en otras realizaciones cualquier heteroarilo que se mencione ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor está trisustituido.

Para ilustrar mejor, sin limitar la invención, una realización se refiere a compuestos tales en donde cualquier heteroarilo que se mencione ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor en R⁵ o R⁶ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno tal como cloro, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo tal como trifluorometilo, C₁₋₆-alqu(en/in)ilo tal como metilo, arilo tal como fenilo, C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi tal como metoxi y C₁₋₆-alqu(en/in)il-fenoxi tal como metil-fenoxi.

Para ilustrar mejor, sin limitar la invención, una realización de fórmula I se refiere a un compuesto que tiene la fórmula general XXVI o a las sales del mismo:



en donde Z, q, R¹, R² y R³ son como se definieron anteriormente;

y

R⁸ y R⁹ son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, aril-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, aril-C₃₋₆-cicloalqu(en)ilo, aril-C₃₋₆-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₆-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₆-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, heteroaril-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, heteroaril-C₃₋₆-cicloalqu(en)ilo y heteroaril-C₃₋₆-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo con la condición de que R⁸ y R⁹ no sean hidrógeno al mismo tiempo.

En una realización del compuesto de fórmula XXVI R¹ y R² son seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, amino, C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₆-heterocicloalqu(en)ilo, arilo, heteroarilo y halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo.

En una realización del compuesto de fórmula XXVI q es 0.

En una realización del compuesto de fórmula XXVI q es 1.

En una realización del compuesto de fórmula XXVI Z es un átomo de oxígeno.

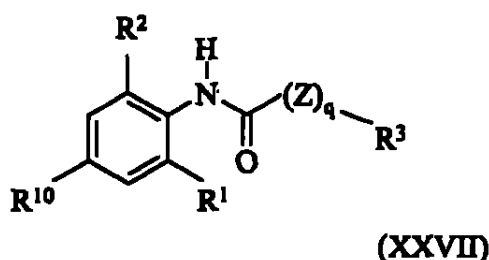
En una realización del compuesto de fórmula XXVI R³ es seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₆-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₆-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, aril-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, aril-C₃₋₆-cicloalqu(en)ilo, heteroaril-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo y amino-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo.

En una realización del compuesto de fórmula XXVI cualquier arilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en amino, halógeno, ciano, C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, hidroxí, C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, di-(C₁₋₆-alqu(en/in)il)amino, C₁₋₆-alqu(en/in)il-CO-NH- y C₁₋₆-

alqu(en/in)il-sulfonamida; o dos sustituyentes adyacentes pueden junto con el grupo arilo al cual están ligados formar un anillo de 4-8 miembros, que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos C₁₋₈-alqu(en/in)ilo.

En una realización del compuesto de fórmula XXVI cualquier heteroarilo que se mencione ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, halo-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, arilo, C₁₋₈-alqu(en/in)iloxi y C₁₋₈-alqu(en/in)il-fenoxi.

Para ilustrar mejor, sin limitar la invención, una realización de fórmula I se refiere a un compuesto que tiene la fórmula general XXVII o a las sales del mismo:



en donde Z, q, R¹, R² y R³ son como se definieron anteriormente;

y

R¹⁰ es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, clano, C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo, arilo, heteroarilo, aril-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, aril-C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo, halo-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo y halo-C₁₋₈-alqu(en/in)il-C₃₋₈-heterocicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo.

En una realización del compuesto de fórmula XXVII R¹ y R² son seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, amino, C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo, arilo, heteroarilo y halo-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo.

En una realización del compuesto de fórmula XXVII q es 0.

En una realización del compuesto de fórmula XXVII q es 1.

En una realización del compuesto de fórmula XXVII Z es un átomo de oxígeno.

En una realización del compuesto de fórmula XXVII R^3 es seleccionado del grupo que consiste en C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, heteroaril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo y amino- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo.

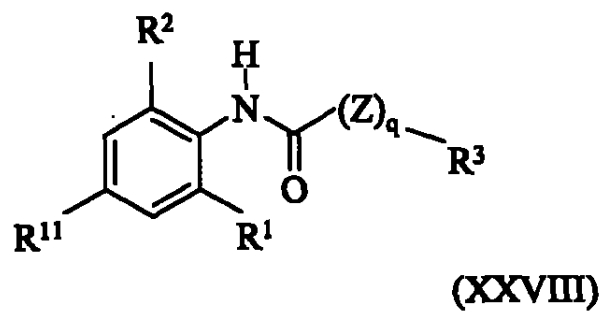
En una realización del compuesto de fórmula XXVII R^{10} es seleccionado del grupo que consiste en ciano, halógeno, preferentemente bromo o cloro y C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, preferentemente metilo.

En una realización del compuesto de fórmula XXVII R^{10} es seleccionado del grupo que consiste en C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -heterocicloalqu(en)ilo, arilo, heteroarilo, aril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{3-8} -heterocicloalqu(en)ilo, halo- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo y halo- C_{1-8} -alqu(en/in)il- C_{3-8} -heterocicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo.

En una realización del compuesto de fórmula XXVII cualquier arilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en amino, halógeno, ciano, C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, hidroxil, C_{1-8} -alqu(en/in)iloxil, halo- C_{1-8} -alqu(en/in)iloxil, di-(C_{1-8} -alqu(en/in)il)amino, C_{1-8} -alqu(en/in)il-CO-NH- y C_{1-8} -alqu(en/in)il-sulfonamida; o dos sustituyentes adyacentes pueden junto con el grupo arilo al cual están ligados formar un anillo de 4-8 miembros, que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_{1-8} -alqu(en/in)ilo.

En una realización del compuesto de fórmula XXVII cualquier heteroarilo que se mencione ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, halo- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, arilo, C_{1-8} -alqu(en/in)iloxil y C_{1-8} -alqu(en/in)il-fenoxil.

Para ilustrar mejor, sin limitar la invención, una realización de fórmula I se refiere a un compuesto que tiene la fórmula general XXVIII o a las sales del mismo:



en donde Z, q, R¹, R² y R³ son como se definieron anteriormente;

y

R¹¹ es R⁷NH-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo; en donde R⁷ es seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, arilo, halo-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, aril-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo y heteroarilo.

En una realización del compuesto de fórmula XXVIII R¹ y R² son seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, amino, C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo, arilo, heteroarilo y halo-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo.

En una realización del compuesto de fórmula XXVIII q es 0.

En una realización del compuesto de fórmula XXVIII q es 1.

En una realización del compuesto de fórmula XXVIII Z es un átomo de oxígeno.

En una realización del compuesto de fórmula XXVIII R³ es seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, aril-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, heteroaril-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo y amino-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo.

En una realización del compuesto de fórmula XXVIII R⁷ es arilo. En una realización del compuesto de fórmula XXVIII cualquier arilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en amino, halógeno, ciano, C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, halo-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, hidroxí, C₁₋₈-alqu(en/in)iloxi, halo-C₁₋₈-alqu(en/in)iloxi, di-(C₁₋₈-alqu(en/in)il)amino, C₁₋₈-alqu(en/in)il-CO-NH- y C₁₋₈-alqu(en/in)il-sulfonamida; o dos sustituyentes adyacentes pueden junto con el grupo arilo al cual están ligados formar un anillo de

4-8 miembros, que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos C₁₋₈-alqu(en/in)ilo.

En una realización del compuesto de fórmula XXVIII cualquier heteroarilo que se mencione ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, halo-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, arilo, C₁₋₈-alqu(en/in)iloxi y C₁₋₈-alqu(en/in)il-fenoxi.

En otra realización del compuesto de fórmula I dicho compuesto es seleccionado de la siguiente lista de compuestos

Ejemplo

Nombre

no.

- 1a Ácido hexanoico (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida
- 1b N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida
- 1c N-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida
- 1d N-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)-3,3-dimetil-butiramida
- 1e N-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida
- 1f N-(2-bromo-4,6-dicloro-fenil)-3,3-dimetil-butiramida
- 1g N-(2-bromo-4,6-dicloro-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida
- 1h N-(2-bromo-4,6-dicloro-fenil)-2-ciclopentil-acetamida
- 1i Ácido heptanoico (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida
- 1j Ácido ciclohexancarboxílico (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida
- 1k N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-tiofen-2-il-acetamida
- 1l Ácido 2-fenil-ciclopropanocarboxílico (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida
- 1m N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acetamida
- 1n Ácido pentanoico (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida
- 1o Ácido octanoico (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida
- 1p N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida
- 1q 2-biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2,4-difluor-6-morfolin-4-il-fenil)-acetamida
- 1r (S)-2-amino-N-(2,6-dimetil-4-[metil-(4-trifluormetil-benzil)-amino]-fenil)-3-metil-butiramida

- 1s Acido (S)-2-amino-4-metil-pentanoico {2,6-dimetil-4-[metil-(4-trifluorometil-benzil)-amino]-fenil}-amida
- 1t Etil éster de ácido (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-carbámico
- 1u Propil éster de ácido (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-carbámico
- 1v N-(2-amino-4-bromo-6-metil-fenil)-3,3-dimetil-butiramida
- 1w Acido (R)-2-amino-4-metilpentanoico [2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilbenzilamino)-fenil]-amida
- 1x Etil éster de ácido [2-amino-6-metil-4-(4-trifluorometilbenzilamino)-fenil]-carbámico
- 2a 2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-fenil}-acetamida
- 2b N-(4-azepan-1-il-2,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida
- 2c 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-pirrol-1-il-fenil)-acetamida
- 2d 3,3-dimetil-N-[2-metil-6-morfolin-4-il-4-(4-trifluorometilbenzilamino)-fenil]-butiramida
- 3a N-(3'-amino-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida
- 3b N-(4'-dimetilamino-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida
- 3c N-(2,4-dimetil-6-quinolin-3-il-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida
- 3d 2-(4-fluor-fenil)-N-(4'-hidroxi-3'-metoxi-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-acetamida
- 3e 2-(4-fluor-fenil)-N-(3'-hidroxi-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-acetamida
- 3f 2-(4-fluor-fenil)-N-(2'-metansulfonilamino-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-acetamida
- 3g N-(4'-isopropil-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-3,3-dimetil-butiramida
- 3h 2-ciclopentil-N-(3,5-dimetil-bifenil-2-il)-acetamida
- 3i N-(4'-fluor-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida
- 3j N-(3,5-dimetil-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida
- 3k N-(3'-acetilamino-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida
- 3l 2-(4-fluor-fenil)-N-(2'-metoxi-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-acetamida
- 3m N-(3,5-dimetil-4'-vinil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida
- 3n N-(3'-ciano-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida
- 3o N-(3,5-dimetil-3'-trifluorometoxi-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida

- 3p N-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4,6-dimetil-fenil]-2-(4-fluor-fenil)-acetamida
- 3q N-[2,4-dimetil-6-(2,2,5-trimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-fenil]-2-(4-fluor-fenil)-acetamida
- 4a N-[2,6-dimetil-4-(4-trifluormetil-benzilamino)-fenil]-acetamida
- 4b N-[2,6-dimetil-4-[metil-(4-trifluormetil-benzil)-amino]-fenil]-acetamida
- 4c Propil éster de ácido {4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico
- 4d Propil éster de ácido [4-(4-fluor-benzilamino)-2,6-dimetil-fenil]-carbámico
- 4e Propil éster de ácido [2,6-dimetil-4-(4-trifluormetil-benzilamino)-fenil]-carbámico
- 4f Propil éster de ácido [4-(3-fluor-4-trifluormetil-benzilamino)-2,6-dimetil-fenil]-carbámico
- 4g Propil éster de ácido {2,6-dimetil-4-[(4-metil-2-fenil-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico
- 4h Propil éster de ácido {2,6-dimetil-4-[(6-p-toliloxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico
- 4i Propil éster de ácido {4-[(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico
- 4j Propil éster de ácido {4-[(3-fluor-4-trifluormetil-benzil)-metil-amino]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico
- 4k 2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-(4-trifluormetil-benzilamino)-fenil]-acetamida
- 4l 2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-[metil-(4-trifluormetil-benzil)-amino]-fenil]-acetamida
- 4m 2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-[(6-trifluormetil-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil]-acetamida
- 4n N-[2,6-dimetil-4-[(6-trifluormetil-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil]-3,3-dimetil-butiramida
- 4o N-[2-bromo-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-6-trifluormetil-fenil]-3-ciclohexil-propionamida

- 4p N-{2-cloro-6-metil-4-[(6-trifluormetil-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-2-(3-fluor-fenil)-acetamida
- 4q N-[2-cloro-6-trifluormetil-4-(4-trifluormetilbenzilamino)-fenil]-2-ciclopentilacetamida
- 5a Etil éster de ácido {4-[(3-fluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico
- 5b Etil éster de ácido {2,6-dimetil-4-[(4-trifluormetil-fenilamino)-metil]-fenil}-carbámico
- 5c 2-ciclopentil-N-{4-[(3-fluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-acetamida
- 5d N-{4-[(3-cloro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-2-ciclopentil-acetamida
- 5e 2-ciclopentil-N-{4-[(3-metoxi-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-acetamida
- 5f N-{4-[(4-cloro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-2-ciclopentil-acetamida
- 5g 2-ciclopentil-N-{4-[(3,4-difluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-acetamida
- 5h 2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[(4-trifluormetil-fenilamino)-metil]-fenil}-acetamida
- 5i 2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-(p-tolilamino-metil)-fenil}-acetamida
- 5j 2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[(3-trifluormetil-fenilamino)-metil]-fenil}-acetamida
- 5k 2-ciclopentil-N-{4-[(3,5-difluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-acetamida
- 5l Propil éster de ácido {4-[(4-fluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico
- 5m Propil éster de ácido {4-[(4-cloro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico
- 5n Propil éster de ácido {2,6-dimetil-4-[(4-trifluormetil-fenilamino)-metil]-fenil}-carbámico
- 5o Propil éster de ácido {4-[(3,5-difluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico

- 5p Propil éster de ácido {4-[(3-fluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico
- 5q Propil éster de ácido {4-[(4-metoxifenilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-carbámico
- 5r Ácido pentanoico {4-[(4-clorofenilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-amida
- 5s 2-(4-clorofenil)-N-{4-[(4-clorofenilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-acetamida
- 5t 2-metoxietil éster de ácido {2,6-dimetil-4-[(4-trifluormetilfenilamino)-metil]-fenil}-carbámico
- 5u N-{4-[(5-cloro-piridin-2-ilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-2-ciclopentilacetamida
- 5v 2-ciclopentil-N-{4-[(2,6-dicloro-piridin-4-ilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-acetamida
- 5w 2-ciclopentil-N-{2,6-dicloro-4-[(4-fluor-fenilamino)-metil]-fenil}-acetamida
- 5x 2-ciclopentil-N-{2,6-dicloro-4-[(5-trifluormetilpiridin-2-ilamino)-metil]-fenil}-acetamida
- 6a N-(4-bromo-2-metil-6-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida

o de una sal de los mismos. Cada uno de estos compuestos es considerado una realización específica y pueden estar sujetos a reivindicaciones individuales.

La presente invención también comprende sales de los compuestos de la invención, en general, sales farmacéuticamente aceptables. Las sales de la invención incluyen sales de adición de ácido, sales de metal, sales de amonio y de amonio alquiladas.

Las sales de la invención son preferentemente sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido de la invención son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención formadas con ácidos no tóxicos. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como ácidos orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen: ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y otros. Ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos: fórmico, acético,

tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metánsulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metansulfónico, etansulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilen salicílico, etandisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, benzensulfónico, p-toluensulfónico, ácidos teofilín acéticos, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y otros similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácido orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en "J. Farm. Sci." 1977, 66, 2, que se incorpora a la presente a modo de referencia.

También se toman como sales de adición de ácido los hidratos que los compuestos de la presente pueden formar.

Ejemplos de sales de metal incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares.

Ejemplos de sales de amonio alquiladas y de amonio incluyen sales de amonio, metil-, dimetil-, trimetil-, etil-, hidroxietil-, dietil-, n-butil-, sec-butil-, ter-butil-, tetrametil-amonio y similares.

Además, los compuestos de esta invención pueden existir en formas solvatadas como no solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas a los propósitos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos y se sobreentiende que cualquier isómero óptico (o sea, enantiómeros o diastereómeros), como isómeros ópticos separados, puros o parcialmente purificados y cualquier mezcla de los mismos incluyendo las mezclas racémicas, o sea una mezcla de estereoisómeros, quedan incluidos dentro del alcance de la invención.

Las formas racémicas pueden resolverse en las antípodas ópticas por métodos conocidos, por ejemplo, por la separación de sales diastereoméricas de las mismas con un ácido ópticamente activo y liberando el compuesto amino ópticamente activo por tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en las antípodas ópticas se basa en la cromatografía en una matriz

ópticamente activa. Los compuestos racémicos de la presente invención también pueden resolverse en sus antípodas ópticas, por ejemplo, por cristalización fraccional. Los compuestos de la presente invención pueden también resolverse por la formación de derivados diastereoméricos. Pueden usarse métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por aquellos expertos en el arte. Tales métodos incluyen aquellos analizados por J. Jaques, A. Collet y S. Wilen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions" (Enantiómeros, Racematos, y Resoluciones), John Wiley e Hijos, Nueva York (1981). También se pueden preparar compuestos ópticamente activos a partir de materiales iniciales ópticamente activos o mediante síntesis estereoselectiva.

Además, cuando un doble enlace o un sistema anular total o parcialmente saturado está presente en la molécula, se pueden formar isómeros geométricos. Se sobreentiende que cualquier isómero geométrico, como isómeros geométricos separados, puros o parcialmente purificados o mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de esta invención. Además, las moléculas que tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. Estos también quedan cubiertos por el alcance de la presente invención.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se sobreentiende que cualquier forma tautomérica que los compuestos puedan formar queda incluida dentro del alcance de la presente invención.

La invención también abarca prodrogas de los presentes compuestos, que, al ser administradas, sufren una conversión química por procesos metabólicos antes de volverse sustancias farmacológicamente activas. En general, tales prodrogas son derivados funcionales de los compuestos de la fórmula general I, que pueden convertirse in vivo en el compuesto deseado de la fórmula I. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de prodroga adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" (Diseño de Prodrogas), ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

La invención también abarca a los metabolitos activos de los compuestos de la presente.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen afinidad con el subtipo receptor KCNQ2 con una EC_{50} menor a 15000 nM, por ejemplo menor a 10000 nM según la medición realizada en el ensayo "Flujo relativo a través del canal KCNQ2" tal como se describe más adelante. Una realización se refiere a compuestos tales de fórmula I que tienen afinidad con el subtipo receptor KCNQ2 con una EC_{50} menor a 2000 nM, por ejemplo menor a 1500 nM según la medición efectuada con el ensayo "Flujo relativo a través del canal KCNQ2" que se describe a continuación. Para ilustrar mejor la invención, pero sin limitarla, una realización se refiere a compuestos tales que tienen afinidad con el subtipo receptor KCNQ2 con una EC_{50} menor a 200 nM, por ejemplo menor a 150 nM según la medida tomada en el ensayo "Flujo relativo a través del canal KCNQ2" descrito a continuación.

Una realización se refiere a compuestos tales de fórmula I que tienen una ED_{50} menor a 15 mg/kg en el ensayo "Electrochoque Máximo" que se describe a continuación. Para ilustrar mejor la invención, sin limitarla, una realización se refiere a compuestos tales que tienen una ED_{50} menor a 5 mg/kg en el ensayo "Electrochoque Máximo" como se describe a continuación.

Una realización se refiere a compuestos tales de fórmula I que tienen una ED_{50} menor a 5 mg/kg en el "Ensayo del umbral de ataque por medios eléctricos" y el "Ensayo del umbral de ataque por medios químicos" descritos a continuación.

Una realización se refiere a compuestos tales de fórmula I que tienen pocos efectos colaterales o clínicamente insignificantes. Algunos de los compuestos de

acuerdo con la invención son entonces probados en modelos de acciones no deseadas sedantes, hipotérmicas y atáxicas.

Una realización se refiere a compuestos tales de fórmula I que tienen un gran Índice terapéutico entre la eficacia anticonvulsivo y los efectos colaterales tales como incapacidad de la actividad locomotora o efectos atáxicos según las medidas que se tomaron del rendimiento en una rueda giratoria. Tales compuestos deberían ser bien tolerados por los pacientes aún con altas dosis antes de observarse efectos colaterales. Por lo tanto, se espera que los resultados de la terapia sea buenos y la administración de dosis altas permitan que el tratamiento sea más eficaz en pacientes que habitualmente sufrirían efectos colaterales con otra medicación.

Como ya se anticipó, los compuestos de acuerdo con la invención tienen efecto en los canales de potasio de la familia KCNQ, en particular la subunidad KCNQ2, y consecuentemente se los considera útiles para aumentar el flujo de iones en un canal de potasio dependiente de voltaje en un mamífero tal como un ser humano. Los compuestos de la invención se consideran aplicables en el tratamiento de un desorden o enfermedad que responde a un aumento en el flujo de iones en un canal de potasio tal como los canales de iones de potasio de la familia KCNQ. Tal desorden o enfermedad es preferentemente un desorden o enfermedad del sistema nervioso central.

En un aspecto, los compuestos de la invención pueden ser administrados como único compuesto terapéuticamente efectivo.

En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden administrarse como parte de una terapia de combinación, o sea, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros compuestos terapéuticamente efectivos que tengan, por ejemplo, propiedades anti-convulsivas. Los efectos de dichos otros compuestos que tienen propiedades anti-convulsivas pueden incluir, pero no limitarse a, efectos en:

- Los canales de iones tales como los canales de sodio, potasio, o calcio
- Los sistemas de aminoácidos excitadores, por ejemplo, bloqueo o modulación de receptores NMDA

- Los sistemas inhibidores neurotransmisores, por ejemplo, potenciación de la liberación de GABA, o bloqueo de la captación de GABA o
- Efectos de estabilización en la membrana.

Los medicamentos anticonvulsivos actualmente en plaza incluyen, pero no se limitan a, tiagabina, carbamazepina, valproato sódico, lamotrigina, gabapentin, pregabalin, etosuximida, levetiracetam, fenitoina, topiramato, zonisamida así como miembros de las clases de las benzodiazepinas y de los barbituratos.

Un aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo para ser utilizado como medicamento.

En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o de una sal del mismo en un método de tratamiento.

Una realización de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal del mismo y uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. La composición puede comprender cualquiera de las realizaciones de fórmula I como ya se describió anteriormente.

Otra realización más de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o de una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o desorden en donde un abridor del canal de potasio KCNQ, tal como un abridor del canal de potasio KCNQ2, es beneficioso. En general, tal desorden o enfermedad se encuentra en el grupo que consiste en cuadros de ataques súbitos, cuadros de ansiedad, dolor neuropático y cuadros de dolor de migraña o desórdenes neurodegenerativos.

Otra realización más de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de cuadros de ataques súbitos.

En general, los cuadros de ataques súbitos que se tratan están incluidos en el grupo que consiste en ataques agudos, convulsiones, status epilepticus y epilepsia tal como síndromes epilépticos y ataques epilépticos.

Otra realización más de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de cuadros de ansiedad.

En general, los cuadros de ansiedad que se tratan están incluidos en el grupo que consiste en ansiedad y desórdenes y enfermedades relacionadas con ataques de pánico, agorafobia, cuadro de pánico con agorafobia, cuadro de pánico sin agorafobia, agorafobia sin historia de cuadro de pánico, fobia específica, fobia social y otras fobias específicas, desorden obsesivo-compulsivo, cuadro de estrés post-traumático, cuadros de estrés agudo, cuadros de ansiedad generalizada, cuadros de ansiedad debidos a una condición clínica general, cuadros de ansiedad inducidos por sustancias, cuadros de ansiedad por separación, desórdenes de ajuste, ansiedad por rendimiento, cuadros hipocondríacos, cuadro de ansiedad debido a una condición clínica general y cuadros de ansiedad inducida por sustancias y cuadros de ansiedad distintos a los especificados.

Otra realización más de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de dolor neuropático y cuadros de dolor de migraña.

En general, el dolor neuropático y los cuadros de dolor de migraña que se tratan están incluidos en el grupo que consiste en alodinia, dolor hiperalgésico, dolor del miembro amputado, dolor neuropático relacionado con neuropatía diabética, dolor neuropático relacionado con la neuralgia al trigémino y dolor neuropático relacionado con migraña.

Otra realización más de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de desórdenes neurodegenerativos.

En general los desórdenes neurodegenerativos que se tratan están incluidos en el grupo que consiste en Mal de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis múltiple, esclerosis amiotrófica lateral, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, Mal de Parkinson, encefalopatías inducidas por SIDA o infección por virus de rubeola, virus herpes, borrelia y agentes patógenos desconocidos, neurodegeneraciones inducidas por trauma, estados de hiperexcitación neuronal tales como los que se producen por

abstinencia a medicamentos o por intoxicación con ellos y enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso periférico tales como polineuropatías y polineuritis.

Otra realización más de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de apoplejía, abuso de cocaína, abstinencia a la nicotina, abstinencia al etanol o tinnitus.

El término "tratamiento" tal como se lo usa en la presente en relación con una enfermedad o cuadro incluye también la prevención, la inhibición y la recuperación según sea el caso.

La invención proporciona compuestos que muestran efectos en una o más de las siguientes pruebas:

- "Flujo relativo a través del canal KCNQ2"

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

- "Electrochoque máximo"

Que es una medida de los ataques inducidos por estímulos no específicos del SNC mediante medios eléctricos

- "Ataques Inducidos por pilocarpina"

Los ataques producidos por la pilocarpina son generalmente difíciles de tratar con muchos de los medicamentos anti-ataque disponibles actualmente y, por lo tanto, reflejan un modelo de "ataques resistentes a drogas"

- "Ensayos del umbral de ataque por medios eléctricos" y "Ensayos del umbral de ataque por medios químicos"

Estos modelos miden el umbral en el que se inician los ataques, como modelos que detectan si los compuestos podrían retardar el inicio del ataque.

- "Inflamación de amígdala"

Que se usa como medida del avance de una enfermedad dado que en animales normales los ataques de este tipo se vuelven más graves cuanto más estímulo recibe el animal.

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica. Los compuestos de la invención o sales de los mismos pueden ser administrados solos o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, ya sea en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden formularse con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como con cualquier otro adyuvante y excipiente de los conocidos de acuerdo con las técnicas convencionales tal como las descritas en Remington: "The Science and Practice of Pharmacy" (La Ciencia y la Práctica de la Farmacia), Edición 19, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser específicamente formuladas para la administración mediante cualquier vía adecuada tal como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdermal, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradermal), siendo la preferida la vía oral. Se comprenderá que la vía preferida dependerá del cuadro general y de la edad del paciente a ser tratado, la naturaleza del cuadro o enfermedad a ser tratados y el ingrediente activo elegido.

Las composiciones farmacéuticas formadas por la combinación del compuesto de la invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden muy bien administrarse según una variedad de formas de dosificación adecuadas para las vías de administración mencionadas. Las formulaciones pueden ser convenientemente presentadas en formas de dosificación unitaria por métodos conocidos en el arte de la farmacia.

Los compuestos de esta invención son generalmente utilizados como la sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Un ejemplo es una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene la misma utilidad de una base libre. Cuando un compuesto de la invención contiene una base libre, tales sales se preparan de un modo convencional tratando una solución o suspensión de una base libre de la invención con un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable. Ejemplos representativos son los mencionados anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral pueden ser sólidas o líquidas. Las formas de dosificación sólida para la administración oral incluyen, por ejemplo, cápsulas, tabletas, pastillas, píldoras, grageas, polvos, gránulos y comprimidos, por ejemplo, colocadas en forma de polvo o granulado en una cápsula de gelatina dura o, por ejemplo, en forma de rótulas o grageas. Cuando corresponda, las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden prepararse con cubiertas tales como cubiertas entéricas o pueden formularse de tal modo que provean una liberación controlada del ingrediente activo tal como liberación sostenida o prolongada de acuerdo con métodos bien conocidos en el arte. Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen, por ejemplo, soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse en unidades discretas tales como cápsulas o tabletas, cada una con un contenido de una cantidad predeterminada del ingrediente activo y que pueden incluir un excipiente adecuado. Además, formulaciones adecuadas para administración oral pueden estar en forma de polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión líquida aceite en agua o agua en aceite.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes, solución acuosa estéril y diversos solventes orgánicos. Ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, tierra de pipa, sucrosa, ciclodextrin, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico, éteres alquilo inferiores de celulosa, almidón de maíz, almidón de papa, gomas y similares. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua.

El vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en el arte, tal como gliceril monoestearato o gliceril diestearato, solos o mezclados con una cera.

Puede utilizarse cualquier adyuvante o aditivo usado comúnmente para tales propósitos tales como colorantes, saborizantes, conservadores, etc., siempre y cuando sean compatibles con los ingredientes activos.

La cantidad de vehículo sólido puede variar pero generalmente estará entre aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se utiliza un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Las tabletas pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con adyuvantes o diluyentes comunes y subsecuentemente comprimir la mezcla en una máquina convencional para comprimidos.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas y no acuosas estériles así como polvos estériles para reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles, previo a su uso. Las formulaciones inyectables de depósito también están comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

Para la administración parenteral, se pueden emplear soluciones del compuesto de la invención en solución acuosa estéril, propilen glicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o maní. Tales soluciones acuosas deberían estar convenientemente reguladas con buffer si es necesario y el diluyente líquido primero debería volverse isotónico con solución salina o glucosa suficiente. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados son todos fácilmente disponibles mediante técnicas estándares conocidas por aquéllos capacitados en el arte.

Las soluciones para inyección pueden prepararse mediante la disolución del ingrediente activo y posibles aditivos en una parte del solvente para inyección, preferentemente agua estéril, ajustar la solución al volumen deseado, esterilizar la solución y meterla en ampollas o recipiente adecuados. Se puede agregar cualquier aditivo adecuado convencionalmente usado en el arte tales como agentes tonificadores, conservantes, antioxidantes, etc.

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, aerosoles, ungüentos, cremas, geles, inhaladores, parches dérmicos, implantes, etc.

Una dosificación oral típica está en el rango de desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día administrada en una o más dosis tales como 1 a 3 dosis. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y modo de administración, el sexo, la edad, el peso y las condiciones generales del sujeto a ser tratado, la naturaleza y severidad del cuadro o enfermedad a ser tratado y cualquier enfermedad concomitante a ser tratada y otros factores evidentes a aquéllos con experiencia en el arte.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en formas de dosificación unitaria mediante métodos conocidos por aquellos con experiencia en el arte. Una forma de dosificación unitaria típica para la administración oral una o más veces por día tal como 1 a 3 veces por día puede contener desde 0,01 a aproximadamente 1000 mg, tal como aproximadamente 0,01 a 100 mg, preferentemente desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 500 mg, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg.

Para la vía parenteral tal como la administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, en general las dosis están en el orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para la administración oral.

Los siguientes son algunos ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención:

1) Tabletas conteniendo 5,0 mg de un compuesto de la invención calculado como base libre:

Compuesto de la invención	5,0 mg
Lactosa	60 mg
Almidón de maíz	30 mg
Hidroxiopropilcelulosa	2,4 mg
Celulosa microcristalina	19,2 mg
Sodio de croscarmelosa Tipo A	2,4 mg

Estearato de magnesio 0,84 mg

2) Tabletas conteniendo 0,5 mg de un compuesto de la invención calculado como base libre:

Compuesto de la invención	0,5 mg
Lactosa	46,9 mg
Almidón de maíz	23,5 mg
Povidona	1,8 mg
Celulosa microcristalina	14,4 mg
Sodio de croscarmelosa Tipo A	1,8 mg
Estearato de magnesio	0,63 mg

3) Jarabe con un contenido por mililitro:

Compuesto de la invención	25 mg
Sorbitol	500 mg
Hidroxipropilcelulosa	15 mg
Glicerol	50 mg
Metil-paraben	1 mg
Propil-paraben	0,1 mg
Etanol	0,005 mL
Saborizante	0,05 mg
Sacarina sódica	0,5 mg
Agua	ad 1 mL

4) Solución para inyección con un contenido por mililitro de:

Compuesto de la invención	0,5 mg
Sorbitol	5,1 mg
Ácido acético	0,05 mg
Sacarina sódica	0,5 mg
Agua	ad 1mL

Con la expresión "un compuesto de la invención" se indica cualquiera de las realizaciones de fórmula I como se describió en la presente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de la invención como se describe a continuación.

MÉTODOS PARA LA PREPARACION DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

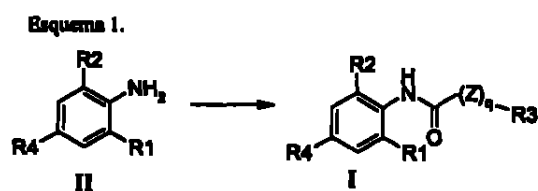
Los compuestos de la invención de la fórmula general I, en donde q, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definieron anteriormente, pueden prepararse mediante los métodos representados en los esquemas y como se describe a continuación.

En los compuestos de las fórmulas generales I - XXV,

q, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se define en la fórmula I.

Los compuestos de las fórmulas generales II, III, V, VII, XV, XXI, XXII, XXIII, XXIV y XXV se obtienen comercialmente o se preparan mediante métodos estándares conocidos por los químicos experimentados en el arte.

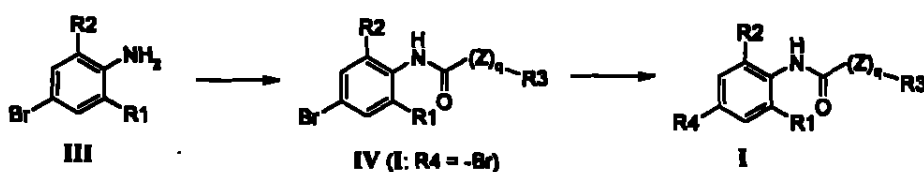
Métodos Generales



Los compuestos de la fórmula general I (esquema 1) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general II con reactivos electrofílicos adecuados, tales como, pero sin limitarse a, fluoruros de ácido carboxílico adecuadamente sustituidos, cloruros de ácido carboxílico, bromuros de ácido carboxílico, yoduros de ácido carboxílico, anhídridos de ácido carboxílico, ésteres activados, cloroformiatos, clorotioformiatos, y con o sin la adición de bases, tales

como piridina, trialkilaminas, carbonato de potasio, carbonato de hidrógeno sódico, óxido de magnesio o alcoholatos de litio-, sodio-, o potasio, en un solvente adecuado, tal como etil acetato, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo o dietil éter, a temperaturas adecuadas, tales como temperatura ambiente o temperatura de reflujo. Los ésteres activados y los anhídridos de ácido carboxílico pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos adecuadamente sustituidos en condiciones conocidas por los químicos capacitados en el arte, como describen F. Albericio y L.A. Carpiño, "Coupling reagents and activation" (Reactivos y activación de acoplamiento) en *Methods in Enzymology: Solid-phase peptide synthesis*, (Métodos en enzimología: síntesis de péptidos en fase sólida), pp. 104-126, Academic Press, Nueva York, 1997. Los haluros de ácido carboxílico pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos adecuadamente sustituidos por la activación de reactivos tales como, pero sin limitarse a, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, tribromuro de fósforo o trioduro de fósforo en condiciones bien conocidas por los químicos capacitados en el arte.

Esquema 2.



Los compuestos de la fórmula general IV (esquema 2) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general III con reactivos electrofílicos adecuados como se describe en el esquema 1 para la preparación de compuestos de la fórmula general I.

Los compuestos de la fórmula general I, en donde R⁴ es C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo, Het o NR⁵R⁶ (esquema 2), pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general IV con compuestos con contenido de nitrógeno adecuadamente sustituido en presencia de un catalizador de paladio o cobre, tal como bis(dibenzilidenacetona)paladio o cobre(II) trifluorometansulfonato con la adición de un ligante adecuado, tal como (2'-diciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-amina o 1,10-fenantrolina en presencia de una base, tal como carbonato de potasio o alcoholatos de litio-, sodio-, o potasio, en un

solvente adecuado, tal como tolueno o tetrahidrofurano, a temperaturas adecuadas, tal como temperatura ambiente o temperatura de reflujo como describen S. L. Buchwald y ot. (M. C. Harris, X. Hang y S. L. Buchwald, "Org.Lett.", 2002, 4, 2885 y A. Kiyomori, J.F. Marcoux y S.L. Buchwald, "Tet.Lett.", 1999, 40, 2657).

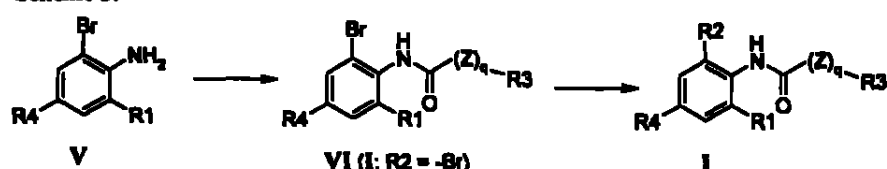
Por otra parte, los compuestos de la fórmula general I, en donde R^4 es Ar o Het (esquema 2), pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general IV, mediante reacciones de acoplamiento cruzado conocidas por los químicos capacitados en el arte, tal como acoplamiento Suzuki, acoplamiento Stille, u otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con metales de transición (D.W. Knight, "Coupling reactions between sp^2 carbon centers" (Reacciones de acoplamiento entre centros de carbono sp^2) en "Comprehensive Organic Synthesis", (Síntesis Orgánica General) v. 3, pp. 481-520, Pergamon Press, 1991).

Por otra parte, los compuestos de la fórmula general I, en donde R^4 es C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, Ar- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, Ar- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo o Ar- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo (esquema 2), pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general IV, mediante reacciones de acoplamiento cruzado conocidas por los químicos capacitados en el arte, tal como acoplamiento Negishi (E.-I. Negishi, A.O. King y N. Okukado, "J.Org.Chem.", 1977, 42, 1821), acoplamiento Sonogashira (K. Sonogashira, Y. Tohda y N. Hagihara, "Tet.Lett.", 1975, 16, 4467), u otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con metales de transición tales como reacciones catalizadas con cobre (W. Dohle, D.M. Lindsay y P. Knochel, "Org.Lett.", 2001, 3, 2871).

Por otra parte, los compuestos de la fórmula general I, en donde R^4 es ciano (esquema 2), pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general IV, mediante reacciones de cianación catalizadas con níquel conocidas por los químicos capacitados en el arte como describe L. Cassar, "J.Organomet.Chem.", 1973, 54, C57-C58.

Esquema 3.

Scheme 3.

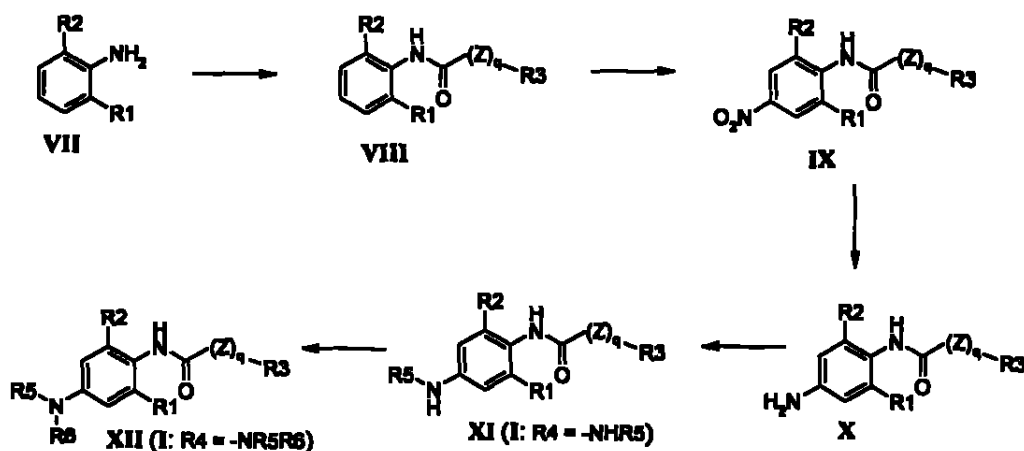


Los compuestos de la fórmula general VI (esquema 3) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general V con reactivos electrofílicos adecuados como se describe en el esquema 1 para la preparación de compuestos de la fórmula general I.

Los compuestos de la fórmula general I (esquema 3) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general VI, mediante reacciones de cianación o de acoplamiento cruzado como se describe en el esquema 2 para la preparación de compuestos de la fórmula general I.

Los compuestos de la fórmula general I, en donde $R^1 = R^2$ (esquema 3), pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general VI, en donde $R^1 = R^2 = \text{Br}$, mediante reacciones de cianación o reacciones de acoplamiento cruzado como se describe en el esquema 2 para la preparación de compuestos de la fórmula general I.

Esquema 4.



Los compuestos de la fórmula general VIII (esquema 4) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general VII con reactivos electrofílicos adecuados como se describe en el esquema 1 para la preparación de compuestos de la fórmula general I.

Los compuestos de la fórmula general IX (esquema 4) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general VIII, por reacciones de nitración

conocidas por los químicos capacitados en el arte, tales como reacciones con ácido nítrico o nitrito de sodio concentrado, en un solvente adecuado, tal como ácido acético glacial, anhídrido acético, ácido trifluoracético o mezclas de los mismos, a temperaturas apropiadas, como describen P.B.D. de la Mare y J.H. Ridd, "Preparative methods of nitration" (Métodos preparatorios de nitración) en "Aromatic substitutions", (Sustituciones aromáticas), pp. 48-56, Butterworths Scientific Publications, London, 1959.

Los compuestos de la fórmula general X (esquema 4) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general IX, mediante la reducción del grupo nitro a un grupo amino, con agentes reductores adecuados tales como polvo de zinc o de hierro en presencia de ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico acuoso o mediante gas hidrógeno o formiato de amonio en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado tal como paladio en carbono activado en solventes adecuados tales como metanol, etanol o tetrahidrofurano, a temperaturas apropiadas o en condiciones de irradiación ultrasónica. Alternativamente, se puede usar cloruro de estaño (II) o ditionita de sodio como agentes reductores en condiciones bien conocidas por los químicos capacitados en el arte.

Los compuestos de la fórmula general XI (esquema 4) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general X, mediante reacciones de alquilación reductoras, conocidas por los químicos capacitados en el arte, con aldehídos o cetonas adecuadamente sustituidos usando agentes reductores, tales como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o gas hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado tal como paladio en carbono activado en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol, THF, agua, dioxano o mezclas de los mismos, con o sin la adición de cantidades catalíticas de ácido, tal como ácido acético, a temperaturas apropiadas.

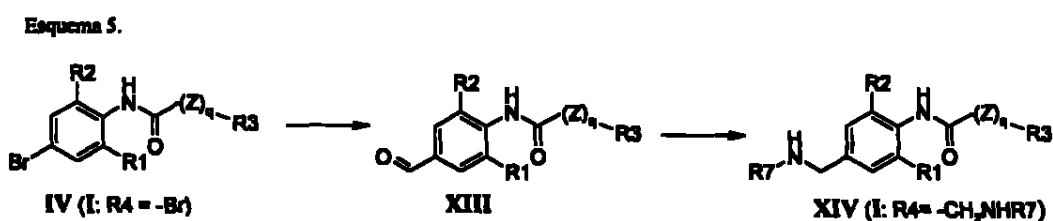
Alternativamente, los compuestos de la fórmula general X (esquema 4) pueden reaccionar con aldehídos o cetonas adecuadamente sustituidos en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol, THF, dioxano, xileno, o mezclas de los mismos, con o sin la adición de cantidades catalíticas de ácido, tal como ácido acético o resina de intercambio de iones ácidos, a temperaturas apropiadas, para

:

formar iminas, que pueden ser aisladas por cristalización o por evaporación del solvente. Las iminas pueden entonces reducirse usando reactivos reductores como ya se describió anteriormente, para formar compuestos de la fórmula general XI.

Los compuestos de la fórmula general XII (esquema 4) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general XI, mediante reacciones de alquilación reductoras o formación de imina seguido de reducción como ya se describió anteriormente.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula general XII (esquema 4) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general X, mediante reacciones de alquilación reductoras con un aldehído o cetona adecuadamente sustituidos (para introducir R⁵) seguido por la adición de otro aldehído o cetona adecuadamente sustituidos (para introducir R⁶) en presencia de agente reductor en exceso.



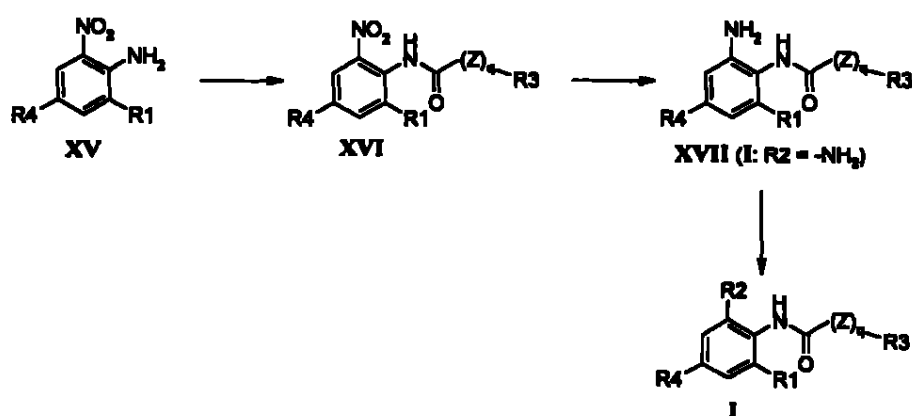
Los compuestos de la fórmula general XIII (esquema 5) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general IV con una base adecuada tal como cloruro de isopropilmagnesio o metil litio seguido por la adición de un derivado de alquil o aril litio, tal como ter-butil-litio y apagar con un electrófilo adecuado, tal como N,N-dimetilformamida a temperaturas apropiadas como describen L.E. Overman y S.E. Angle, "J.Org.Chem.", 1985, 50, 4021.

Los compuestos de la fórmula general XIV (esquema 5) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general XIII, mediante reacciones de alquilación reductoras, conocidas por los químicos capacitados en el arte, con aminas adecuadamente sustituidas usando agentes reductores, tales como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o gas hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado tal como paladio en carbono activado en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol, THF, agua, dioxano o mezclas de los mismos,

con o sin la adición de cantidades catalíticas de ácido, tal como ácido acético, a temperaturas apropiadas.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula general XIII (esquema 5) pueden reaccionar con aminas adecuadamente sustituidas en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol, THF, dioxano, xileno, o mezclas de los mismos, con o sin la adición de cantidades catalíticas de ácido, tal como ácido acético o resina de intercambio de iones ácidos, a temperaturas apropiadas, para formar iminas, que pueden aislarse por cristalización o por evaporación del solvente. Las iminas entonces pueden reducirse usando reactivos reductores como ya se describió anteriormente, para formar compuestos de la fórmula general XIV.

Esquema 6.



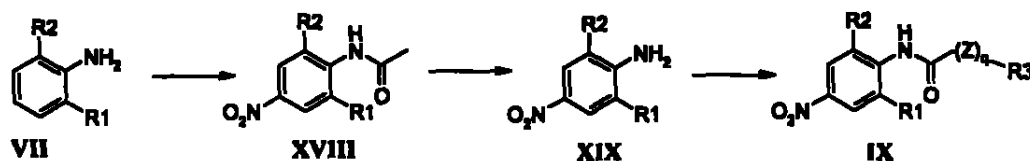
Los compuestos de la fórmula general XVI (esquema 6) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general XV con reactivos electrofílicos adecuados como se describe en el esquema 1 para la preparación de compuestos de la fórmula general I.

Los compuestos de la fórmula general XVII (esquema 6) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general XVI, haciendo reducir el grupo nitro como se describe en el esquema 4 para la preparación de compuestos de la fórmula general X.

Los compuestos de la fórmula general I, en donde R^2 es 4-morfolinilo (esquema 6), pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general XVII con bis-(2-haloetil)éteres adecuadamente sustituidos y con o sin la adición de bases, tal como trialkil aminas, carbonato de potasio o alcoholatos de

litio-, sodio-, o potasio, en un solvente adecuado, tal como dimetil sulfóxido o N,N-dimetilformamida, a temperaturas apropiadas, tal como temperatura de reflujo.

Esquema 7.

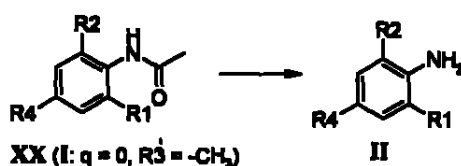


Los compuestos de la fórmula general XVIII (esquema 7) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general VII, mediante nitración en anhídrido acético como se describe en el esquema 4 para la preparación de compuestos de la fórmula general IX.

Los compuestos de la fórmula general XIX (esquema 7) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general XVIII, mediante hidrólisis de amida con un ácido fuerte adecuado, tal como ácido clorhídrico concentrado a temperaturas apropiadas, tales como temperatura ambiente o temperatura de reflujo.

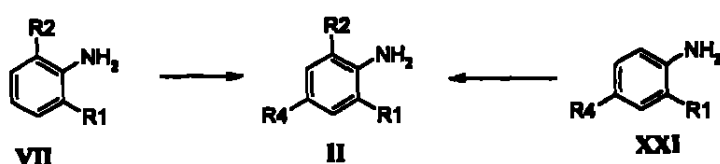
Los compuestos de la fórmula general IX (esquema 7) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general XIX con reactivos electrofílicos adecuados como se describe en el esquema 1 para la preparación de compuestos de la fórmula general I.

Esquema 8.



Los compuestos de la fórmula general II (esquema 8) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general XX, mediante hidrólisis de amida con un ácido fuerte adecuado como se describe en el esquema 7 para la preparación de compuestos de la fórmula general XIX.

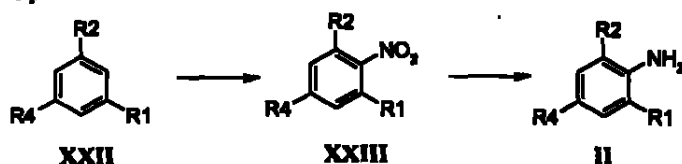
Esquema 9.



Los compuestos de la fórmula general II, en donde R^4 es Cl, Br o I (esquema 9), pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general VII, mediante sustitución aromática electrofílica bien conocida por los químicos capacitados en el arte, con electrófilos apropiados tales como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, cloro, bromo, yodo o cloruro de yodo en un solvente adecuado tal como ácido acético, como describen P.B.D. de la Mare y J.H. Ridd, "Preparative methods of aromatic halogenation" (Métodos preparatorios de halogenación aromática) en "Aromatic substitutions" (Sustituciones aromáticas), pp. 105-115, Butterworths Scientific Publications, London, 1959.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula general II, en donde R^2 es Cl, Br o I (esquema 9) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general XXI, mediante sustitución aromática electrofílica como ya se describió anteriormente.

Esquema 10.

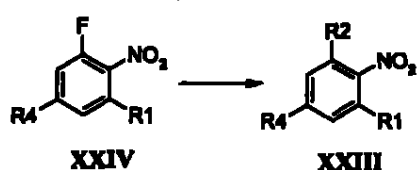


Los compuestos de la fórmula general XXIII (esquema 10) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general XXII, mediante reacciones de nitración como se describe en el esquema 4 para la preparación de compuestos de la fórmula general IX.

Los compuestos de la fórmula general II (esquema 10) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general XXIII, haciendo reducir el grupo nitro como se describe en el esquema 4 para la preparación de compuestos de la fórmula general X.

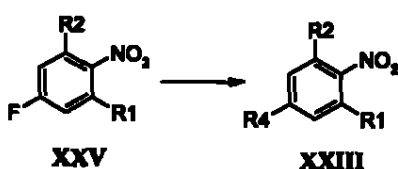
Esquema 11.

Scheme 11.



Los compuestos de la fórmula general XXIII, en donde R^2 es C_{1-8} -alqu(en/in)iloxi, C_{3-8} -cicloalqu(en)iloxi, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)iloxi, C_{3-8} -heterocicloalqu(en)iloxi o C_{3-8} -heterocicloalqu(en)ilo (esquema 11), pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general XXIV, mediante sustitución aromática nucleofílica, con un nucleófilo adecuado tal como alcoholes, fenoles, aminas o anilinas en sus formas neutrales o desprotonizadas, y con o sin la adición de bases, tales como piridina, trialkil aminas, carbonato de potasio, óxido de magnesio o alcoholatos de litio-, sodio-, o potasio, en un solvente adecuado, tal como dimetil sulfóxido o N,N-dimetilformamida, a temperaturas apropiadas, tal como temperatura ambiente o temperatura de reflujo.

Esquema 12.



Los compuestos de la fórmula general XXIII, en donde R^4 es C_{1-8} -alqu(en/in)iloxi, C_{3-8} -cicloalqu(en)iloxi, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)iloxi, C_{3-8} -heterocicloalqu(en)iloxi o C_{3-8} -heterocicloalqu(en)ilo (esquema 12), pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general XXV, mediante sustitución aromática nucleofílica como se describe en el esquema 11 para la preparación de compuestos de la fórmula general XXIII.

Por otra parte, para variaciones adicionales de R^1 , R^2 , grupos Ar y Het, se pueden desmetilar compuestos que contienen un grupo metoxi, mediante métodos conocidos por los químicos capacitados en el arte, tal como el tratamiento con tribromuro de boro en un solvente adecuado, tal como diclorometano, a temperaturas apropiadas, tal como 0°C o temperatura ambiente. Los fenoles resultantes pueden entonces alquilarse o arilarse mediante métodos conocidos por los químicos capacitados en el arte. Tales métodos incluyen: (a) la reacción con electrófilos, tales

como alquil cloruros, alquil bromuros, alquil yoduros, benzil cloruros, benzil bromuros, benzil yoduros, cloruros de ácido carbónico, bromuros de ácido carbónico, o anhídridos de ácido carbónico en presencia de bases adecuadas, tal como carbonato de potasio, en un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, o 1,2-dicloroetano, a temperaturas apropiadas, tal como temperatura ambiente o temperatura de reflujo; (b) la reacción con alcoholes de alquilo, benzílico, o de heteroarilalquilo en condiciones conocidas como reacción Mitsunobu (O. Mitsunobu, "Synthesis" (Síntesis), 1981, 1).

Los compuestos que contienen grupos funcionales, tales como grupos hidroxilo y amino, no compatibles con las condiciones de reacción sugeridas, pueden protegerse y desprotegerse mediante métodos conocidos por los químicos capacitados en el arte, como describen T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective groups in organic synthesis", (Grupos protectores en síntesis orgánica), 2ª edición, Wiley Interscience, 1991. En particular, los grupos amino pueden ser protegidos por grupos tales como, pero sin limitarse a, ter-butoxicarbonilo, trifluoracetilo, fluorenilmetiloxicarbonilo o enmascarado como un grupo nitro, y grupos hidroxilo pueden protegerse como, pero sin limitarse a, metil-, ter-butil-, trialkilsilil-, triarilsilil-, alil- o tritil éteres.

Las alquinas preparadas mediante reacciones Sonogashira pueden reducirse a alquenos o alcanos mediante reducción con gas hidrógeno o formiato de amonio en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado tal como paladio en carbono activado o platino en carbono activado en solventes adecuados tales como metanol, etanol o tetrahidrofurano, a temperaturas apropiadas como describe S. Siegel, "Heterogeneous catalytic hydrogenation of C=C and alkynes" (Hidrogenación catalítica heterogénea de C=C y alquinas) en "Comprehensive Organic Synthesis", (Síntesis Orgánica General) v. 8, pp. 417-442, Pergamon Press, 1991.

Aril haluros adecuadamente sustituidos pueden convertirse en ácidos borónicos o ésteres borónicos mediante métodos conocidos por los químicos capacitados en el arte como describe W. Gerrard, "The chemistry of boron", (La química del boro), Academic Press, Nueva York, 1961 y T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, "J.Org.Chem.", 1995, 60, 7508.

Ácidos carboxílicos adecuadamente sustituidos pueden convertirse en aldehídos mediante métodos conocidos por los químicos capacitados en el arte como describe R.A.W. Johnstone, "Reduction of carboxylic acids to aldehydes by metal hydrides" (La reducción de los ácidos carboxílicos en aldehídos mediante hidruros metálicos) en "Comprehensive Organic Synthesis", (Síntesis Orgánica General), v. 8, pp. 259-281, Pergamon Press, 1991.

Ácidos carboxílicos adecuadamente sustituidos pueden convertirse en alcoholes mediante métodos conocidos por los químicos capacitados en el arte como describe A.G.M. Barrett, "Reduction of carboxylic acid derivatives to alcohols, ethers and amines" (Reducción de derivados de ácidos carboxílicos en alcoholes, éteres y aminas) en "Comprehensive Organic Synthesis", (Síntesis Orgánica General), v. 8, pp. 235-257, Pergamon Press, 1991.

Alcoholes adecuadamente sustituidos pueden convertirse en aldehídos mediante métodos conocidos por los químicos capacitados en el arte como describe T.V. Lee, "Oxidation adjacent to oxygen of alcohols by activated DMSO methods" (Oxidación adyacente al oxígeno de alcoholes mediante métodos DMSO activados) en "Comprehensive Organic Synthesis", (Síntesis Orgánica General), v. 7, pp. 291-303, Pergamon Press, 1991.

Preparación de intermediarios

Los datos analíticos de LC-MS se obtuvieron con un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con foto ionización a presión atmosférica y un sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. Columna: 30 X 4,6 mm Waters Symmetry C18 con un tamaño de partícula de 3,5 μm ; Sistema solvente: A = agua/ácido trifluoracético (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoracético (5:95:0,03); Método: elusión de gradiente lineal con 90 % A a 100 % B en 4 minutos y con un promedio de flujo de 2 mL/minuto. La pureza se determinó mediante la integración de marcas UV (254 nm) y ELSD. Los tiempos de retención (t_R) están expresados en minutos.

La purificación LC-MS preparatoria se llevó a cabo en el mismo instrumento con ionización química a presión atmosférica. Columna: 50 X 20 mm YMC ODS-A con un tamaño de partícula de 5 μm ; Método: Elusión de gradiente lineal con 80 % A

a 100 % B en 7 minutos y con un promedio de flujo de 22,7 mL/minuto. La recolección fraccional se llevó a cabo mediante detección MS con circulación dividida.

Los datos analíticos LC-MS-TOF (TOF= tiempo de propagación) se obtuvieron con un MUX micromasa LCT de 4 vías equipado con un sistema detector Waters 2488/Sedex 754. Columna: 30 X 4,6 mm Waters Symmetry C18 con un tamaño de partícula de 3,5 μ m; Sistema solvente: A = agua/ácido trifluoracético (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoracético (5:95:0,03); Método: elusión de gradiente lineal con 90 % A a 100 % B en 4 minutos y con un promedio de flujo de 2 mL/minuto. La pureza se determinó mediante la integración de marcas UV (254 nm) y ELSD. Los tiempos de retención (t_R) están expresados en minutos.

Los datos GC-MS se obtuvieron con un gascromatógrafo Varian CP 3800 equipado con una columna Phenomenex (Zebron ZB-5, longitud: 15 metros, diámetro interno: 0,25 mm) acoplada a un espectrómetro de masa con trampa de iones Varian Saturn 2000. Método: Duración 15 minutos, flujo de columna 1,4 mL/minuto (el gas vehículo fue helio), gradiente de horno: 0-1 minuto, 60° C; 1-13 minutos, 60-300° C; 13-15 minutos, 300° C.

Los espectros ^1H RMN se registraron a 500,13 MHz en un instrumento Bruker Avance DRX500. Se usaron cloroformo deuterado (99,8 % D) o dimetil sulfóxido (99,8 % D) como solventes. Se usó TMS como estándar de referencia interna. Los valores de desviación química están expresados en valores ppm. Las siguientes abreviaturas se usaron para identificar las distintas señales de RMN: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuartete, quin = quintete, h = heptete, dd = doble doblete, ddd = doble doble doblete, dt = doble triplete, dc = doble cuartete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete, sa = singlete amplio y ta = triplete amplio.

Preparación de intermediarios

Etil éster de ácido (4-formil-2,6-dimetil-fenil)-carbámico.

A etil éster de ácido (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-carbámico (1t, 1,0 g) disuelto en tetrahidrofurano seco (25 mL) bajo argón se agregó cloruro de isopropilmagnesio (2 M en tetrahidrofurano, 1,9 mL) durante 5 minutos y luego se agitó durante 30

minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se agregó por goteo ter-butil-litio (1,7 M en heptano, 4,5 mL) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -65°C . La temperatura de la reacción se elevó a -10°C después de completar la adición, y luego se enfrió a -78°C otra vez seguido por la adición de N,N-dimetilformamida (0,6 mL). La reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C , 30 minutos a 25°C y luego se vertió sobre hielo picado mezclado con ácido acético (25 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos, se extrajo con etil acetato (3x 100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró in vacuo. El producto en bruto fue sometido a cromatografía instantánea para proporcionar 0,60 g (73 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS (m/z) 222 (MH^+); $t_{\text{R}} = 2,14$, (UV, ELSD) 86 %, 99 %. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 1,30 (t, 3H), 2,34 (s, 6H), 4,21 (c, 2H), 6,28 (sa, 1H), 7,59 (s, 2H), 9,92 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

Propil éster de ácido (4-formil-2,6-dimetil-fenil)-carbámico.

Rendimiento: 60 %. LC-MS (m/z) 236 (MH^+); $t_{\text{R}} = 2,42$, (UV, ELSD) 96 %, 99 %. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,92 (t, 3H), 1,63 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 4,02 (t, 2H), 7,62 (s, 2H), 9,02 (sa, 1H), 9,91 (s, 1H).

2-ciclopentil-N-(4-formil-2,6-dimetil-fenil)-acetamida.

Rendimiento: 66 %. LC-MS (m/z) 260 (MH^+); $t_{\text{R}} = 2,52$, (UV, ELSD) 97 %, 97 %. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,23 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,27 (m, 1H), 2,35 (d, 2H), 7,61 (s, 2H), 9,46 (s, 1H), 9,91 (s, 1H).

Acido pentanoico (4-formil-2,6-dimetil-fenil)-amida.

Rendimiento: 94 %. LC-MS (m/z) 234 (MH^+); $t_{\text{R}} = 2,27$, (UV, ELSD) 95 %, 99 %. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,92 (t, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,35 (t, 2H), 7,60 (s, 2H), 9,45 (s, 1H), 9,90 (s, 1H).

2-(4-cloro-fenil)-N-(4-formil-2,6-dimetil-fenil)-acetamida.

Rendimiento: 53 %. LC-MS (m/z) 302 (MH⁺); t_R = 2,72, (UV, ELSD) 96 %, 95 %. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,17 (s, 6H), 3,70 (s, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,60 (s, 2H), 9,75 (s, 1H), 9,90 (s, 1H).

2-metoxi-etil éster de ácido (4-formil-2,6-dimetil-fenil)-carbámico

Rendimiento: 47 %. LC-MS (m/z) 252 (MH⁺); t_R = 1,81, (UV, ELSD) 93 %, 99 %. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 2,35 (m, 6H), 3,35 (m, 3H), 3,65 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 6,35 (sa, 1H), 7,60 (s, 2H), 9,95 (s, 1H).

2-ciclopentil-N-(2,6-dicloro-4-formil-fenil)-acetamida.

Rendimiento: 85 %. LC-MS (m/z) 300 (MH⁺); t_R = 2,89, (UV, ELSD) 96 %, 98 %. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,25 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,50 (d, 2H), 7,17 (sa, 1H), 7,83 (s, 2H), 9,90 (s, 1H).

2-metoxi-etil éster de ácido (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-carbámico

Se disolvió 4-bromo-2,6-dimetil-anilina (2,00 g) y 2-metoxietil éster de ácido clorofórmico (1,52 g) en acetonitrilo (25 mL) y se calentó a 130° C durante 15 minutos en un recipiente sellado para proceso de microondas. Se agregó agua (25 mL) a la mezcla de reacción, y el producto se recogió por filtración y se lavó con agua (25 mL) y heptano (25 mL) para proporcionar 2,48 g (82 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS (m/z) 304 (MH⁺); t_R = 2,93, (UV, ELSD) 96 %, 97 %. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 2,36 (m, 6H), 3,40 (m, 3H), 3,60 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 6,55 (sa, 1H), 7,45 (s, 2H).

N-(4-bromo-2,6-dicloro-fenil)-2-ciclopentil-acetamida.

Se disolvió 4-bromo-2,6-dicloroanilina (12,1 g) y cloruro de ciclopentilacetilo (8,1 g) en tetrahidrofurano (100 mL) y se agregó sodiocarbonato (6,4 g), y a continuación se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró y se diluyó con agua (250 ml). Después de la extracción, la fase orgánica combinada se concentró in vacuo para proporcionar 14,0 g (80 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-

MS (m/z) 352 (MH⁺); t_R = 3,47, (UV, ELSD) 96 %, 99 %. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,12 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,50 (d, 2H), 5,70 (sa, 1H), 7,45 (s, 2H).

N-(2,6-dimetil-4-nitro-fenil)-acetamida.

Se agregó lentamente 2,6-dimetilanilina (30,2 g) a anhídrido acético (200 mL) enfriado a 0° C durante 10 minutos. Después de 30 minutos, se agregaron ácido acético (40 mL) y ácido nítrico en vapor (15 mL) a la mezcla de reacción y se retiró el refrigerante. La mezcla de reacción se filtró después de 1 hora y los cristales se lavaron con agua y se secaron in vacuo para proporcionar 5,20 g (30 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,10 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 7,98 (s, 2H), 9,61 (s, 1H).

N-(4-amino-2,6-dimetil-fenil)-acetamida.

Se agregó polvo de zinc (30 g) en porciones durante 10 minutos a N-(2,6-dimetil-4-nitro-fenil)-acetamida (5,09 g) en tetrahidrofurano (200 mL) y ácido acético (60 mL) enfriado a 0° C. La mezcla de reacción se filtró después de 30 minutos a través de sílice (50 g), que se lavó con metanol/etil acetato (20:80, 100 mL). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL) y se trató con heptano hasta que el compuesto del título precipitó, entonces se recogió, se lavó con heptano y se secó in vacuo para proporcionar 1,20 g (28 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido rojo pálido. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,95 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 4,82 (s, 2H), 6,23 (s, 2H), 8,79 (s, 1H).

2,6-dimetil-4-nitro-fenilamina.

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (17,5 mL) a N-(2,6-dimetil-4-nitro-fenil)-acetamida (5,05 g) y se calentó a 140 °C durante 30 minutos en un recipiente sellado para proceso de microondas. La mezcla de reacción se neutralizó con carbonato de sodio sólido en agua y el producto precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua (100 mL) para proporcionar 3,93 g (97 % de rendimiento) del

compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 2,15 (s, 6H), 6,15 (sa, 2H), 7,79 (s, 2H).

2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-nitro-fenil)-acetamida.

Se disolvieron 2,6-dimetil-4-nitro-fenilamina (0,98 g) y cloruro de ciclopentilacetilo (0,99 mL) en acetonitrilo (10 mL) y se calentó a 150° C durante 5 minutos en un recipiente sellado para proceso de microondas. Se agregó agua (10 mL) a la mezcla de reacción, y el producto se recogió por filtración y se lavó con agua (20 mL) y heptano (20 mL) para proporcionar 1,45 g (89 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 1,24 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,27 (m, 1H), 2,36 (d, 2H), 7,98 (s, 2H), 9,56 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

N-(2,6-dimetil-4-nitro-fenil)-3,3-dimetil-butiramida.

Rendimiento: 96 %. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 1,07 (s, 9H), 2,26 (s, 2H), 2,27 (s, 6H), 7,98 (s, 2H), 9,52 (s, 1H).

N-(2-cloro-6-metil-4-nitro-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida

LC-MS (m/z) 323 (MH^+); t_R = 2,85, (UV, ELSD) 57 %, 98 %

N-(2-cloro-4-nitro-6-trifluorometil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida

LC-MS (m/z) 351 (MH^+); t_R = 3,10, (UV, ELSD) 97 %, 98 %. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 1,20 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,50 (d, 2H), 7,1 (sa, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,55 (d, 1H).

N-(4-amino-2,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida.

Se agregó polvo de zinc (10 g) en porciones durante 10 minutos a 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-nitro-fenil)-acetamida (1,45 g) en tetrahidrofurano (40 mL) y ácido acético (10 mL) enfriado a 0° C. La mezcla de reacción se agitó 2 horas a 25°

C, se neutralizó con carbonato de sodio sólido y se filtró a través de sílice (50 g), que se lavó con etil acetato (200 mL). La fase orgánica se concentró in vacuo para proporcionar 1,15 g (89 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido naranja claro. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 1,20 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 2,22 (m, 1H), 2,23 (d, 2H), 4,81 (sa, 2H), 6,23 (s, 2H), 8,74 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

N-(4-amino-2,6-dimetil-fenil)-3,3-dimetil-butiramida.

Rendimiento: 96 %. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 1,04 (s, 9H), 1,98 (s, 6H), 2,13 (s, 2H), 4,81 (sa, 2H), 6,24 (s, 2H), 8,69 (s, 1H).

N-(4-amino-2-cloro-6-metil-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida

LC-MS (m/z) 293 (MH^+); $t_R = 1,77$, (UV, ELSD) 98 %, 99 %.

N-(4-amino-2-cloro-6-trifluormetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida

LC-MS (m/z) 321 (MH^+); $t_R = 2,52$, (UV, ELSD) 92 %, 96 %. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 1,15 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 9,20 (s, 1H).

N-(4-bromo-2-metil-6-nitro-fenil)-3,3-dimetil-butiramida.

Se mezclaron 4-bromo-2-metil-6-nitro-fenilamina (2,22 g) y cloruro de ter-butylacetilo (1,30 g) en acetonitrilo (3 mL) y se calentó a 140° C durante 40 minutos en un recipiente sellado para proceso de microondas. Se agregó agua (5 mL) y el producto se recogió por filtración y se lavó con agua y heptano para proporcionar 2,80 g (86 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. LC-MS (m/z) 329 (MH^+); $t_R = 3,07$, (UV, ELSD) 96 %, 99 %. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 1,01 (s, 9H), 2,21 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 7,87 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 9,77 (s, 1H).

2,6,N'-trimetil-N'-(4-trifluormetil-benzil)-benzen-1,4-diamina.

Se agregó ácido clorhídrico acuoso concentrado (2 mL) a N-[2,6-dimetil-4-[metil-(4-trifluorometil-benzil)-amino]-fenil]-acetamida (0,20 g) y se calentó a 130° C durante 80 minutos en un recipiente sellado para proceso de microondas. La mezcla en bruto se vertió en hidróxido de potasio sólido (2 g) mezclado con hielo. El producto se extrajo con 1,2-dicloroetano (100 mL), y la fase orgánica se filtró a través de carbonato de sodio sólido (5 g), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró in vacuo para proporcionar 0,10 g (57 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite marrón pálido. LC-MS (m/z) 309 (MH⁺); t_R = 2,11, (UV, ELSD): 99 %, 98 %. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,03 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,94 (sa, 2H), 4,41 (s, 2H), 6,39 (s, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,65 (d, 2H).

Propil éster de ácido (2,6-dimetil-fenil)-carbámico.

Se disolvieron 2,6-dimetil-anilina (3,0 mL) y propil cloroformiato (4,1 mL) en acetonitrilo (15 mL) y se calentó a 150° C durante 10 minutos en un recipiente sellado para proceso de microondas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para proporcionar 4,79 g (95 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido marrón. El producto en bruto se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 0,98 (t, 3H), 1,70 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 4,10 (t, 2H), 6,02 (s, 1H), 7,07 (m, 3H).

Propil éster de ácido (2,6-dimetil-4-nitro-fenil)-carbámico.

A una solución de ácido nítrico concentrado (6,4 mL) en agua (30 mL) se agregó propil éster de ácido (2,6-dimetil-fenil)-carbámico (2,72 g), ácido acético (30 mL) y nitrito de sodio (1,0 g). La mezcla de reacción se mantuvo en reflujo durante 16 horas, se agregó agua (200 mL) y la mezcla se enfrió a 0° C. El producto se recogió por filtración y se secó in vacuo para proporcionar 1,40 g (42 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. El producto en bruto se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,92 (t, 3H), 1,63 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 4,04 (t, 2H), 7,98 (s, 2H), 9,11 (sa, 1H).

Propil éster de ácido (4-amino-2,6-dimetil-fenil)-carbámico.

Se agregó lentamente ácido clorhídrico acuoso (6 M, 8,3 mL) a una mezcla de polvo de zinc (4,9 g) y propil éster de ácido (2,6-dimetil-4-nitro-fenil)-carbámico (1,26 g) en tetrahidrofurano (50 mL) enfriado a 0° C. La mezcla de reacción luego se agitó durante 5 horas a 25° C, y el pH se ajustó a 10 con amoníaco acuoso al 25 %. El producto se extrajo con etil acetato (3 x 50 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron in vacuo para proporcionar 1,1 g (99 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite oscuro. El producto en bruto se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,91 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 3,95 (t, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,23 (s, 2H), 8,14 (s, 1H).

4-(3,5-difluor-2-nitro-fenil)-morfolina.

Se mezclaron 2,4,6-trifluornitrobenceno (4,95 g) y carbonato de potasio (4,63 g) en dimetil sulfoxido seco (40 mL) y se enfrió a 10° C bajo argón. Se agregó morfolina (2,56 mL) y la mezcla de reacción se dejó calentar a 25° C y se agitó bajo argón durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, se agregó salmuera (50 mL) y el producto se extrajo con etil acetato (3 x 50 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron in vacuo. El material en bruto se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar 3,69 g (54 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 3,02 (t, 4H), 3,66 (t, 4H), 7,08 (dt, 1H), 7,22 (m, 1H).

2,4-difluor-6-morfolin-4-il-fenilamina.

Se agregó lentamente ácido clorhídrico concentrado (6,3 mL) a una mezcla de polvo de zinc (4,9 g) y 4-(3,5-difluor-2-nitro-fenil)-morfolina (3,69 g) en tetrahidrofurano (40 mL) enfriado a 0° C. La mezcla de reacción luego se agitó durante 1 hora a 0° C y 2 horas a 25° C. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (10 g), se concentró in vacuo y se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar 1,76 g (54 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de

un sólido naranja. GC-MS (m/z) 215 (M^+); $t_R = 5,11$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 2,81 (t, 4H), 3,76 (t, 4H), 4,52 (s, 2H), 6,66 (dt, 1H), 6,82 (m, 1H).

2-bromo-4-nitro-6-trifluometil-fenilamina.

Se agregó por goteo bromo (0,60 mL) disuelto en ácido acético (11 mL) a una solución de 4-nitro-2-trifluometil-fenilamina (2,4 g) en ácido acético (12 mL). La mezcla de reacción se calentó a 120° C durante 2,5 horas, se vertió en agua (400 mL) y se filtró. El sólido recogido se lavó con agua (200 mL) y se secó in vacuo para proporcionar 3,03 g (91 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 7,08 (s, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,51 (d, 1H).

N-(2-bromo-4-nitro-6-trifluometil-fenil)-3-ciclohexil-propionamida.

Se mezclaron 2-bromo-4-nitro-6-trifluometil-fenilamina (2,0 g) y ciclohexilpropionil cloruro (1,30 mL) en acetonitrilo (10 mL) y se calentó a 150° C durante 10 minutos en un recipiente sellado para proceso de microondas. La reacción se enfrió a 0° C, el producto se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo frío (50 mL) proporcionando 0,97 g (33 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. El producto en bruto se usó sin purificación adicional. LC-MS (m/z) 424 (MH^+); $t_R = 3,53$, (UV, ELSD) 95 %, 99 %. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 0,88 (m, 2H), 1,17 (m, 3H), 1,28 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,68 (m, 5H), 2,38 (t, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 10,17 (s, 1H).

N-(4-amino-2-bromo-6-trifluometil-fenil)-3-ciclohexil-propionamida.

Se agregó lentamente ácido acético (3,70 mL) a una mezcla de polvo de zinc (7,88 g) y N-(2-bromo-4-nitro-6-trifluometil-fenil)-3-ciclohexil-propionamida (1,99 g) en tetrahidrofurano (40 mL). La mezcla de reacción luego se agitó durante 1,5 horas a 25° C. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (400 mL) y se extrajo con etil acetato (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron in vacuo para proporcionar 1,85 g (100 % de

rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. LC-MS (m/z) 394 (MH^+); t_R = 3,22, (UV, ELSD) 92 %, 99 %. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 0,86 (c, 2H), 1,17 (m, 3H), 1,26 (m, 1H), 1,46 (c, 2H), 1,67 (m, 5H), 2,40 (t, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 9,27 (s, 1H).

Etil éster de ácido [2-metil-6-nitro-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-carbámico

Se disolvieron etil éster de ácido (4-amino-2-metil-6-nitro-fenil)-carbámico (0,50 g) y 4-trifluorometil-benzaldehído (0,29 mL) en etanol (10 mL) y se mantuvieron en reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (75 mL) y el precipitado se recogió por filtración. Se agregaron cianoborohidruro de sodio (0,3 g) y ácido acético (0,5 mL) al precipitado disperso en metanol (10 mL) y se agitó durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró, se agregó agua (50 mL) y se eliminó el solvente orgánico in vacuo. El producto se dejó precipitar a 25° C y se recogió por filtración y se lavó con agua (100 mL) para proporcionar 0,47 g (75 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. LC-MS (m/z) 398 (MH^+); t_R = 3,18, (UV, ELSD) 86 %, 94 %. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 1,20 (t, 3H), 2,10 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 8,75 (s, 1H).

Ter-butil éster de ácido (4-amino-3,5-dimetil-fenil)-(4-trifluorometil-benzil)-carbámico

A ter-butil éster de ácido (3,5-dimetil-4-nitro-fenil)-(4-trifluorometil-benzil)-carbámico (9,5 g) en etanol (150 mL) se agregó polvo de zinc (22 g) y ácido acético (13 mL). La mezcla de reacción se agitó 3 horas y luego se filtró. La solución se concentró in vacuo, se volvió a disolver en etil acetato (100 mL) y se extrajo con agua (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró in vacuo para dar el compuesto del título en forma de un compuesto blanquecino. Rendimiento. 6,5 g (78 %). LC-MS (m/z) 395 (MH^+); t_R = 3,06, (UV, ELSD) 89 %, 96 %. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 1,40 (s, 9H), 2,10 (s, 6H), 3,50 (sa, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,70 (s, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

Ter-butil éster de ácido (3,5-dimetil-4-nitro-fenil)-(4-trifluorometil-benzil)-carbámico

A (3,5-dimetil-4-nitro-fenil)-(4-trifluorometil-benzil)-amina (7,7 g) en acetonitrilo (150 mL) se agregó 4-dimetilaminopiridina (1,45 g), trietilamina (4,95 mL) y di-ter-butil dicarbonato (5,71 g). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas, y se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar 9,6 g (95 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS (m/z) 299 (MH^+); t_R = 3,09, (UV, ELSD) 100 %, 99 %. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 0,93 (t, 3H), 1,39 (m, 4H), 1,76 (quin, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,40 (t, 2H), 6,57 (sa, 1H), 7,23 (s, 2H).

(3,5-dimetil-4-nitro-fenil)-(4-trifluorometil-benzil)-amina

Se disolvieron 3,5-dimetil-4-nitro-fenilamina (3,95 g) y 4-trifluorometil-benzaldehído (4,87 mL) en etanol (50 mL) y se mantuvieron en reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (75 mL) y el precipitado se recogió por filtración. Se agregaron cianoborohidruro de sodio (3,1 g) y ácido acético (7,0 mL) al precipitado disperso en metanol (130 mL) y se agitó durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró, se agregó agua (350 mL) y el solvente orgánico se eliminó in vacuo. El producto se dejó precipitar a 25° C y se recogió por filtración y se lavó con agua (300 mL) para proporcionar 6,7 g (85 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. LC-MS (m/z) 325 (MH^+); t_R = 2,00, (UV, ELSD) 92 %, 93 %. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 2,30 (s, 6H), 4,45 (sa, 3H), 6,25 (s, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

2-cloro-4-nitro-6-trifluorometilanilina

4-nitro-2-trifluorometilanilina (15 g) y N-clorosuccinimida (10,7 g) disueltas en acetonitrilo (100 ml) se calentaron a 150° C durante 15 minutos en un recipiente sellado para proceso de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hidróxido de sodio al 5 % (500 ml) y etilacetato (400 ml). Después de separarse, la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró in vacuo, seguido de purificación mediante cromatografía instantánea para proporcionar

17,0 g (97 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. LC-MS (m/z) 240 (MH⁺); t_R = 4,76, (UV, ELSD) 97 %, 96 %. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 7,15 (s, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (d, 1H).

El siguiente compuesto se preparó análogamente:

2-cloro-6-metil-4-nitro-fenilamina

LC-MS (m/z) 186 (MH⁺); t_R = 6,40, (UV, ELSD) 97 %, 98 %. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,20 (s, 3H), 6,55 (s, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,00 (d, 1H).

Compuestos de la invención

Las sales de adición de ácido de los compuestos de la invención pueden prepararse fácilmente mediante métodos conocidos por la persona capacitada en el arte.

Ejemplo 1

1a Acido hexanoico (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida.

Se disolvieron 4-bromo-2,6-dimetil-anilina (0,50 g) y hexanoil cloruro (0,45 mL) en acetonitrilo (4 mL) y se calentaron a 150° C durante 10 minutos en un recipiente sellado para proceso de microondas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar 0,37 g (50 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS (m/z) 299 (MH⁺); t_R = 3,09, (UV, ELSD) 100 %, 99 %. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 0,93 (t, 3H), 1,39 (m, 4H), 1,76 (quin, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,40 (t, 2H), 6,57 (sa, 1H), 7,23 (s, 2H).

El siguiente compuesto se preparó análogamente:

1b N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida.

Rendimiento: 24 %. LC-MS (m/z) 337 (MH⁺); t_R = 3,04, (UV, ELSD) 97 %, 98 %. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,05 (s, 6H), 3,63 (s, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,27 (t, 2H), 7,38 (t, 2H), 9,46 (s, 1H).

1c N-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida.

Se disolvieron 2-bromo-4,6-dimetil-anilina (600 mg) y (4-fluor-fenil)-acetil cloruro (543 mg) en acetonitrilo (6 mL) y se calentaron a 150° C durante 10 minutos en un recipiente sellado para proceso de microondas. La reacción se enfrió a 0° C, el producto se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo frío (50 mL) proporcionando 665 mg (66 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS (m/z) 337 (MH⁺); t_R = 2,93, (UV, ELSD) 90 %, 98 %. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,05 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 7,05 (sa, 1H), 7,15 (dt, 2H), 7,32 (sa, 1H), 7,40 (dt, 2H), 9,67 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

1d N-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)-3,3-dimetil-butiramida.

Rendimiento: 98 %. LC-MS (m/z) 299 (MH⁺); t_R = 3,06, (UV, ELSD) 77 %, 97 %.

1e N-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida.

Rendimiento: 75 %. LC-MS (m/z) 311 (MH⁺); t_R = 3,08, (UV, ELSD) 77 %, 99 %.

1f N-(2-bromo-4,6-dicloro-fenil)-3,3-dimetil-butiramida.

Rendimiento: 70 %. LC-MS (m/z) 340 (MH⁺); t_R = 3,17, (UV, ELSD) 82 %, 98 %.

1g N-(2-bromo-4,6-dicloro-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida.

Rendimiento: 80 %. LC-MS (m/z) 378 (MH⁺); t_R = 3,07, (UV, ELSD) 99 %, 98 %.

1h N-(2-bromo-4,6-dicloro-fenil)-2-ciclopentil-acetamida.

Rendimiento: 66 %. LC-MS (m/z) 352 (MH^+); t_R = 3,18, (UV, ELSD) 94 %, 99 %.

1l Ácido heptanoico (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida.

Se agregó heptanoil cloruro (16 mg) a 4-bromo-2,6-dimetil-anilina (20 mg) disuelta en acetonitrilo y se calentó a 70° C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, se volvió a disolver en dimetil sulfóxido/metanol (1:1, 0,5 mL) y se sometió a purificación LC-MS preparatoria para proporcionar 10 mg (33 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite. LC-MS (m/z) 313 (MH^+); t_R = 3,33, (UV, ELSD) 93 %, 100 %.

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

1j Ácido ciclohexan carboxílico (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida.

Rendimiento: 22 %. LC-MS (m/z) 311 (MH^+); t_R = 3,06, (UV, ELSD) 97 %, 100 %.

1k N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-tiofen-2-il-acetamida.

Rendimiento: 14 %. LC-MS (m/z) 325 (MH^+); t_R = 2,85, (UV, ELSD) 97 %, 100 %.

1l Ácido 2-fenil-ciclopropan carboxílico (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida.

Rendimiento: 15 %. LC-MS (m/z) 345 (MH^+); t_R = 3,22, (UV, ELSD) 97 %, 100 %.

1m N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acetamida.

Rendimiento: 49 %. LC-MS (m/z) 353 (MH^+); t_R = 3,16, (UV, ELSD) 99 %, 100 %.

1n Ácido pentanoico (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida.

Rendimiento: 54 %. LC-MS (m/z) 285 (MH⁺); t_R = 2,81, (UV, ELSD) 99 %, 100 %.

1o Acido octanoico (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida.

Rendimiento: 44 %. LC-MS (m/z) 327 (MH⁺); t_R = 3,58, (UV, ELSD) 100 %, 100 %.

1p N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida.

Se mezclaron 4-bromo-2,6-dimetil-anilina (4,3 g) y ciclopentilacetil cloruro (3,46 g) en acetonitrilo (50 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Se agregó carbonato de potasio (4,5 g) y la mezcla de reacción se mantuvo en reflujo durante 1 hora y luego se vertió sobre hielo picado y carbonato de potasio acuoso saturado (50 mL). El producto se recogió por filtración y se lavó con agua (100 mL) para proporcionar 6,6 g (100 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido. LC-MS (m/z) 311 (MH⁺); t_R = 3,07, (UV, ELSD) 100 %, 100 %. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,21 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,25 (m, 1H), 2,31 (d, 2H), 7,27 (s, 2H), 9,23 (s, 1H).

1q 2-biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2,4-difluor-6-morfolin-4-il-fenil)-acetamida.

Se mezclaron ácido biciclo[2.2.1]hept-2-il-acético (0,20 mL), N,N-diisopropil-etilamina (0,50 mL) y N-óxido de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-[4,5-b]piridin-1-il-metilen]-N-metil-metanaminio hexafluor-fosfato (0,55 g) en N,N-dimetilformamida seca (3 mL) y se agitó bajo argón durante 2 minutos. Se agregó 2,4-difluor-6-morfolin-4-il-fenilamina (0,20 g) disuelta en N,N-dimetilformamida seca (2 mL) a la mezcla de reacción, que se agitó a 60° C bajo argón durante 16 horas. Se agregó etil acetato (20 mL) y la fase orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado/agua (1:1, 20 mL), agua (20 mL), salmuera/agua (1:1, 20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró in vacuo y se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar 0,17 g (51 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS (m/z) 351 (MH⁺); t_R = 2,94,

(UV, ELSD) 96 %, 99 %. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 1,12 (m, 4H), 1,41 (m, 4H), 1,87 (m, 1H), 1,99 (d, 2H), 2,13 (dd, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,27 (dd, 1H), 2,88 (t, 4H), 3,70 (t, 4H), 6,72 (m, 1H), 6,89 (dt, 1H), 9,10 (s, 1H).

1r (S)-2-amino-N-{2,6-dimetil-4-[metil-(4-trifluorometil-benzil)-amino]-fenil}-3-metil-butiramida.

Ter-butiloxycarbonil-L-valina (21,7 mg), N,N-diisopropil-etilamina (35 μL), N-óxido de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-[4,5-b]piridin-1-il-metilen]-N-metil-metanaminio hexafluor-fosfato (0,38 g) y 2,6,N'-trimetil-N'-(4-trifluorometil-benzil)-bencen-1,4-diamina (15,4 mg) se mezclaron en N,N-dimetilformamida seca (0,2 mL) y se agitó bajo argón durante 2 horas. Se agregó salmuera (2 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con etil acetato (2 x 2 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron in vacuo y se purificaron mediante cromatografía instantánea. Se aislaron 15,4 mg (61 % de rendimiento) del compuesto del título N-boc-prottegido y se disolvió en ácido trifluoracético/diclorometano (1:1, 2 mL) y se agitó a 25° C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para proporcionar 18 mg (96 % de rendimiento) del compuesto del título. LC-MS-TOF (m/z) 408 (MH^+); t_R = 2,19, (UV, ELSD) 93 %, 98 %.

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

1s Acido (S)-2-amino-4-metil-pentanoico {2,6-dimetil-4-[metil-(4-trifluorometil-benzil)-amino]-fenil}-amida.

Rendimiento: 59 %. LC-MS-TOF (m/z) 422 (MH^+); t_R = 2,34, (UV, ELSD) 97 %, 99 %.

1w Acido (R)-2-amino-4-metilpentanoico [2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilbenzilamino)-fenil]-amida

Rendimiento: 43 %. LC-MS-TOF (m/z) 408 (MH^+); t_R = 2,14, (UV, ELSD) 96 %, 97 %.

1t Etil éster de ácido (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-carbámico.

Se mezclaron 4-bromo-2,6-dimetil-anilina (10 g), etil cloroformiato (5,4 g) y carbonato de potasio (10,4 g) en tetrahidrofurano (100 mL) y se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió, se filtró y se concentró in vacuo. Se agregó heptano (200 mL) al producto en bruto, que se agitó durante 30 minutos a 70° C. La mezcla se filtró y se concentró in vacuo para proporcionar 12 g (88 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido. LC-MS (m/z) 273 (MH^+); t_R = 2,95, (UV, ELSD) 99 %. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 1,31 (t, 3H), 2,24 (s, 6H), 4,19 (c, 2H), 5,92 (sa, 1H), 7,22 (s, 2H).

1u Propil éster de ácido (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-carbámico.

Se mezclaron 4-bromo-2,6-dimetil-anilina (4,3 g) y propil cloroformiato (2,70 mL) en acetonitrilo (50 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Se agregó carbonato de potasio (4,5 g) y la mezcla de reacción se mantuvo en reflujo durante 1 hora y luego se vertió sobre hielo picado y carbonato de potasio acuoso saturado (50 mL). El producto se recogió por filtración y se lavó con agua (100 mL) para proporcionar 5,26 g (86 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido. LC-MS (m/z) 287 (MH^+); t_R = 3,18, (UV, ELSD) 99 %, 95 %. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 0,93 (t, 3H), 1,62 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 4,00 (t, 2H), 7,28 (s, 2H), 8,74 (sa, 1H).

1v N-(2-amino-4-bromo-6-metil-fenil)-3,3-dimetil-butiramida.

Se agregó polvo de zinc (16 g) en porciones durante 2 horas a N-(4-bromo-2-metil-6-nitro-fenil)-3,3-dimetil-butiramida (2,74 g) en tetrahidrofurano (50 mL) y ácido acético (12 mL) enfriado a 0° C, y luego se agitó 30 minutos a 25° C. La mezcla de reacción se vertió en una suspensión de carbonato de sodio (16 g) en tetrahidrofurano y se filtró a través de sílice (50 g), que se lavó con etil acetato (100 mL). La fase orgánica se concentró in vacuo para proporcionar 2,47 g (100 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido rojo pálido. LC-MS (m/z) 300 (MH^+); t_R = 2,54, (UV, ELSD) 96 %, 99 %. 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$): 1,04 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 2,21 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 8,85 (s, 1H).

1x Etil éster de ácido [2-amino-6-metil-4-(4-trifluorometilbenzilamino)-fenil]-carbámico

A etil éster de ácido [2-metil-6-nitro-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-carbámico (0,45 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se agregó sodioditionita (1,8 g) en agua (5 mL). La mezcla de reacción se agitó 3 horas a 50° C. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se purificó mediante cromatografía instantánea, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. LC-MS (m/z) 368 (MH⁺); t_R = 2,39, (UV, ELSD) 95 %, 99 %. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,20 (t, 3H), 1,90 (s, 3H), 4,00 (m, 2H), 4,30 (d, 2H), 4,40 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,00 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,85 (s, 1H).

Ejemplo 2

2a 2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-fenil}-acetamida.

Se mezclaron bis(dibenzilidenacetona)paladio (3,6 mg) y (2'-diciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-amina (3,7 mg) en tolueno seco (2 mL) bajo argón durante 5 minutos. A esta mezcla se agregaron carbonato de cesio (41 mg), 2-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidina (15 mg) y N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida (1p, 20 mg) y la reacción se calentó a 110° C en un recipiente sellado de 4 mL bajo argón durante 48 horas. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso (5 mL) y la mezcla se extrajo con etil acetato (3 x 3 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron in vacuo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía líquida al vacío para proporcionar 7,6 mg (27 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite. LC-MS-TOF (m/z) 445 (MH⁺); t_R = 3,91, (UV, ELSD) 98 %, 99 %.

2b N-(4-azepan-1-il-2,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida.

Se mezclaron bis(dibenzilidenacetona)paladio (2,8 mg) y (2'-diciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-amina (3,8 mg) en tolueno seco (2,5 mL) bajo argón durante 5 minutos. A esta mezcla se agregaron ter-butóxido de sodio (6 mg),

azacicloheptano (7,5 mg) y N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida (1p, 15 mg) y la reacción se calentó a 110° C en un recipiente sellado de 4 mL bajo argón durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, se agregó hidróxido de sodio (2 M, 1,5 mL) y el producto se extrajo con isopropil acetato (3 x 1,5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron in vacuo y se purificaron mediante cromatografía instantánea para proporcionar 7,9 mg (50 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite. LC-MS-TOF (m/z) 329 (MH⁺); t_R = 2,08, (UV, ELSD) 90 %, 99 %.

2c 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-pirrol-1-il-fenil)-acetamida.

Se mezclaron dibenzilidenacetona (1,1 mg) y 1,10-fenantrolina (17 mg) en tolueno seco (1 mL) bajo argón durante 5 minutos, seguido de la adición de cobre(II) trifluorometansulfonato (1,8 mg), carbonato de cesio (35 mg), pirrol (10 mg) y N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida (1p, 30 mg) y la reacción se calentó a 110° C en un recipiente sellado de 4 mL bajo argón durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, se agregó hidróxido de sodio (2 M, 1,5 mL) y el producto se extrajo con isopropil acetato (3 x 1,5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron in vacuo y se volvieron a disolver en dimetil sulfóxido (0,50 mL) de lo cual 0,25 mL se sometieron a purificación LC-MS preparatoria para proporcionar 1,3 mg (9 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite. LC-MS-TOF (m/z) 297 (MH⁺); t_R = 3,11, (UV, ELSD) 97 %, 99 %.

2d 3,3-dimetil-N-[2-metil-6-morfolin-4-il-4-(4-trifluorometilbenzilamino)-fenil]-butiramida

N-(4-bromo-2-metil-6-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida (0,030 g, 6a), 4-trifluorbenzilamina (0,056 g), paladio(II)acetato (0,009 g), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,0028 g) y ter-butóxido de potasio (0,010 g) se disolvieron en dimetilformamida seca (2 mL) y se calentó a 180° C durante 15 minutos en un recipiente sellado para proceso de microondas. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y la mezcla se extrajo con etil acetato (3 x 10 mL), las fases

orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron in vacuo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar 0,014 g (37 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. LC-MS (m/z) 464 (MH^+); t_R = 3,02, (UV, ELSD) 89 %, 99 %.

Ejemplo 3

3a N-(3'-amino-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida.

N-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida (**1c**, 15,1 mg), ácido 3-aminobencenborónico (30,8 mg), carbonato de potasio acuoso (5 M, 90 μ L) y paladio(II) acetato (1 mg) se mezclaron en acetona (2 mL) y se calentó a 125° C durante 15 minutos en un recipiente sellado para proceso de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de sílice (500 mg), se concentró in vacuo, se volvió a disolver en dimetil sulfóxido (0,5 mL) y se sometió a purificación LC-MS preparatoria para proporcionar 14,9 mg (95 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite. LC-MS (m/z) 349 (MH^+); t_R = 1,92, (UV, ELSD) 98 %, 99 %.

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

3b N-(4'-dimetilamino-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida.

Rendimiento: 12 %. LC-MS (m/z) 377 (MH^+); t_R = 2,00, (UV, ELSD) 99 %, 99 %.

3c N-(2,4-dimetil-6-quinolin-3-il-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida.

Rendimiento: 34 %. LC-MS (m/z) 384 (MH^+); t_R = 1,95, (UV, ELSD) 97 %, 99 %.

3d 2-(4-fluor-fenil)-N-(4'-hidroxi-3'-metoxi-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-acetamida.

Rendimiento: 15 %. LC-MS (m/z) 380 (MH^+); t_R = 2,71, (UV, ELSD) 91 %, 78 %.

3e 2-(4-fluor-fenil)-N-(3'-hidroxi-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-acetamida.

Rendimiento: 52 %. LC-MS (m/z) 350 (MH⁺); t_R = 2.73, (UV, ELSD) 94 %, 90 %.

3f 2-(4-fluor-fenil)-N-(2'-metansulfonilamino-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-acetamida.

Rendimiento: 22 %. LC-MS (m/z) 427 (MH⁺); t_R = 2.90, (UV, ELSD) 93 %, 99 %.

3g N-(4'-isopropil-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-3,3-dimetil-butiramida.

Rendimiento: 19 %. LC-MS (m/z) 338 (MH⁺); t_R = 3.81, (UV, ELSD) 99 %, 99 %.

3h 2-ciclopentil-N-(3,5-dimetil-bifenil-2-il)-acetamida.

Rendimiento: 35 %. LC-MS (m/z) 308 (MH⁺); t_R = 3.32, (UV, ELSD) 98 %, 99 %.

3i N-(4'-fluor-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida.

Rendimiento: 23 %. LC-MS (m/z) 352 (MH⁺); t_R = 3.20, (UV, ELSD) 99 %, 96 %.

3j N-(3,5-dimetil-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida.

Rendimiento: 9 %. LC-MS (m/z) 470 (MH⁺); t_R = 3.79, (UV, ELSD) 99 %, 99 %.

3k N-(3'-acetilamino-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida.

Rendimiento: 23 %. LC-MS (m/z) 391 (MH⁺); t_R = 2.60, (UV, ELSD) 95 %, 99 %.

3l 2-(4-fluor-fenil)-N-(2'-metoxi-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-acetamida.

Rendimiento: 12 %. LC-MS (m/z) 364 (MH⁺); t_R = 3.20, (UV, ELSD) 95 %, 99 %.

3m N-(3,5-dimetil-4'-vinil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida.

Rendimiento: 20 %. LC-MS (m/z) 360 (MH⁺); t_R = 3,41, (UV, ELSD) 99 %, 99 %.

3n N-(3'-ciano-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida.

Rendimiento: 6 %. LC-MS (m/z) 359 (MH⁺); t_R = 3,01, (UV, ELSD) 81 %, 95 %.

3o N-(3,5-dimetil-3'-trifluorometoxi-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida.

Rendimiento: 20 %. LC-MS (m/z) 418 (MH⁺); t_R = 3,55, (UV, ELSD) 99 %, 99 %.

3p N-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4,6-dimetil-fenil]-2-(4-fluor-fenil)-acetamida.

Rendimiento: 58 %. LC-MS (m/z) 392 (MH⁺); t_R = 3,06, (UV, ELSD) 99 %, 99 %.

3q N-[2,4-dimetil-6-(2,2,5-trimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-fenil]-2-(4-fluor-fenil)-acetamida.

Rendimiento: 9 %. LC-MS (m/z) 418 (MH⁺); t_R = 3,80, (UV, ELSD) 99 %, 99 %.

Ejemplo 4

4a N-[2,6-dimetil-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-acetamida.

Se disolvieron N-(4-amino-2,6-dimetil-fenil)-acetamida (1,2 g) y 4-trifluorometil-benzaldehído (1,3 g) en etanol (100 mL) y se mantuvo en reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (3 L) y el precipitado se recogió por filtración. Se agregaron cianoborohidruro de sodio (2 g) y ácido acético (2 mL) al precipitado disperso en metanol (50 mL) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró, se agregó agua (100 mL) y el solvente orgánico se eliminó in vacuo. El producto se dejó precipitar a 25° C y se recogió por filtración y se lavó con agua (200 mL) para proporcionar 0,68 g (30 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. LC-MS (m/z) 337 (MH⁺); t_R = 2,39, (UV, ELSD) 99

%. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,95 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 4,34 (d, 2H), 6,18 (t, 1H), 6,25 (s, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 8,81 (s, 1H).

4b N-[2,6-dimetil-4-[metil-(4-trifluorometil-benzil)-amino]-fenil]-acetamida.

A una solución agitada de N-[2,6-dimetil-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-acetamida (4a, 1,0 g) y formaldehído (1 mL) en metanol (20 mL) y ácido acético (1 mL) se agregó lentamente cianoborohidruro de sodio (0,30 g). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 5° C durante 16 horas para precipitar el producto, que se recogió por filtración y se lavó con agua (100 mL) para proporcionar 0,63 g (60 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. LC-MS-TOF (m/z) 351 (MH⁺); t_R = 2,58, (UV, ELSD) 99 %. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,97 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 2,97 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 8,88 (s, 1H).

4c Propil éster de ácido {4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico

Se disolvieron propil éster de ácido (4-amino-2,6-dimetil-fenil)-carbámico (84 mg) y 5-cloro-tiofen-2-carbaldehído (48 µL) en metanol (3 mL) y se calentó a 130° C durante 5 minutos en un recipiente sellado para proceso de microondas. Se agregó cianoborohidruro de sodio (95 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 130° C durante 5 minutos en un recipiente sellado para proceso de microondas, seguido de la adición de agua/salmuera (1:1, 3 mL). El producto se extrajo con etil acetato (3 x 3 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron in vacuo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar 66 mg (49 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite. LC-MS (m/z) 353 (MH⁺); t_R = 3,06, (UV, ELSD) 87 %.

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

4d Propil éster de ácido [4-(4-fluor-benzilamino)-2,6-dimetil-fenil]-carbámico

Rendimiento: 71 %. LC-MS (m/z) 331 (MH⁺); t_R = 2,57, (UV, ELSD) 97 %, 99 %.
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,91 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,02 (s, 6H), 3,96 (t, 2H), 4,11 (sa, 1H), 4,28 (sa, 2H), 6,47 (s, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,41 (t, 2H), 8,32 (s, 1H).

4e Propil éster de ácido [2,6-dimetil-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-carbámico

Rendimiento: 73 %. LC-MS (m/z) 381 (MH⁺); t_R = 3,17, (UV, ELSD) 98 %, 95 %.
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,91 (t, 3H), 1,59 (m, 2H), 2,00 (s, 6H), 3,95 (t, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,48 (sa, 1H), 6,36 (s, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 8,25 (s, 1H).

4f Propil éster de ácido [4-(3-fluor-4-trifluorometil-benzilamino)-2,6-dimetil-fenil]-carbámico.

Rendimiento: 61 %. LC-MS (m/z) 399 (MH⁺); t_R = 3,46, (UV, ELSD) 95 %, 95 %.
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,91 (t, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 3,57 (s, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,35 (sa, 1H), 6,26 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 8,19 (s, 1H).

4g Propil éster de ácido {2,6-dimetil-4-[(4-metil-2-fenil-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico

Se disolvieron propil éster de ácido (4-amino-2,6-dimetil-fenil)-carbámico (22 mg) y 4-metil-2-fenil-5-pirimidincarbaldéhidó (20 mg) en metanol (0,5 mL) y se calentó a 170° C durante 10 minutos en un recipiente sellado para proceso de microondas. Se agregaron cianoborohidruro de sodio (2 M en metanol, 250 µL) y ácido acético (100 µL) y la mezcla de reacción se calentó a 50° C durante 2 horas. Se agregó carbonato de sodio acuoso (10 %, 1 mL), el producto se extrajo con etil acetato (2 x 1 mL), y las fases orgánicas combinadas se concentraron in vacuo. El producto en bruto se volvió a disolver en dimetil sulfóxido (0,5 mL) del cual 0,25 mL se sometió a purificación LC-MS preparatoria para proporcionar 6,6 mg (33 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite. LC-MS (m/z) 405 (MH⁺); t_R = 3,12, (UV, ELSD) 84 %, 99 %.

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

4h Propil éster de ácido {2,6-dimetil-4-[(6-p-toliloxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico

Rendimiento: 25 %. LC-MS (m/z) 420 (MH⁺); t_R = 2,90, (UV, ELSD) 83 %, 99 %.

4i Propil éster de ácido {4-[(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico.

Rendimiento: 22 %. LC-MS (m/z) 344 (MH⁺); t_R = 2,02, (UV, ELSD) 66 %, 95 %.

4j Propil éster de ácido {4-[(3-fluor-4-trifluorometil-benzil)-metil-amino]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico.

Propil éster de ácido [4-(3-fluor-4-trifluorometil-benzilamino)-2,6-dimetil-fenil]-carbámico (4f, 22 mg) y formaldehído (0,1 mL) se mantuvieron en reflujo en metanol (1 mL) durante 3 horas. Se agregó cianoborohidruro de sodio (35 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25° C, seguido de la adición de agua (3 mL). El producto se extrajo con etil acetato (3 x 3 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron in vacuo. El producto en bruto se sometió a purificación LC-MS preparatoria para proporcionar 9,7 mg (43 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido. LC-MS (m/z) 413 (MH⁺); t_R = 3,68, (UV, ELSD) 88 %, 96 %.

4k 2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-acetamida.

Se disolvieron N-(4-amino-2,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida (207 mg) y 4-trifluorometil-benzaldehído (125 µL) en acetonitrilo (2 mL) y se calentó a 150° C durante 5 minutos en un recipiente sellado para proceso de microondas. Se agregaron cianoborohidruro de sodio (0,7 M en metanol, 5 mL) y ácido acético (500 µL) y la mezcla de reacción se agitó a 25° C durante 16 horas. Se agregó carbonato

de sodio acuoso (10 %, 25 mL), y el producto se recogió por filtración para proporcionar 0,31 g (91 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS (m/z) 405 (MH⁺); t_R = 3,19, (UV, ELSD) 97 %, 99 %. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,19 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 2,22 (m, 3H), 4,34 (d, 2H), 6,18 (t, 1H), 6,25 (s, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 8,76 (s, 1H).

4l 2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[metil-(4-trifluorometil-benzil)-amino]-fenil}-acetamida.

A 2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-acetamida (**4k**, 150 mg) disuelta en metanol (20 mL) y ácido acético (2 mL) se agregaron cianoborohidruro de sodio (175 mg) y formaldehído (200 µL) y la mezcla de reacción se agitó a 25° C durante 70 minutos. La reacción se apagó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y el producto se recogió por filtración para proporcionar 151 mg (97 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS (m/z) 419 (MH⁺); t_R = 3,39, (UV, ELSD) 99 %, 99 %. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,20 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,02 (s, 6H), 2,24 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 6,42 (s, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 8,83 (s, 1H).

4m 2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-acetamida.

Se disolvieron N-(4-amino-2,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida (204 mg) y 6-trifluorometil-piridin-3-carbaldehído (163 mg) en acetonitrilo (3 mL) y se calentó a 150° C durante 10 minutos en un recipiente sellado para proceso de microondas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, se volvió a disolver en metanol (5 mL) seguido de la adición de ácido acético (0,5 mL) y cianoborohidruro de sodio (244 mg) y se agitó a 25° C durante 16 horas. Se agregó carbonato de sodio acuoso (10 %, 25 mL), y el producto se recogió por filtración para proporcionar 0,311 g (92 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS (m/z) 406 (MH⁺); t_R = 2,90, (UV, ELSD) 98 %, 99 %. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,20 (m,

2H), 1,51 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 2,22 (m, 3H), 4,39 (d, 2H), 6,20 (t, 1H), 6,28 (s, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,77 (s, 1H).

El siguiente compuesto se preparó análogamente:

4n N-{2,6-dimetil-4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-3,3-dimetil-butiramida.

Rendimiento: 91 %. LC-MS (m/z) 394 (MH⁺); t_R = 2,87, (UV, ELSD) 98 %, 99 %. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,03 (s, 9H), 1,99 (s, 6H), 2,13 (s, 2H), 4,39 (d, 2H), 6,21 (t, 1H), 6,29 (s, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,75 (s, 1H).

4o N-{2-bromo-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-6-trifluorometil-fenil}-3-ciclohexil-propionamida.

N-(4-amino-2-bromo-6-trifluorometil-fenil)-3-ciclohexil-propionamida (1,03 g) y 5-cloro-tiofen-2-carbaldehído (310 µL) se disolvieron en metanol (16 mL) y se calentó a 130° C durante 8 minutos en un recipiente sellado para proceso de microondas. Se agregó cianoborohidruro de sodio (800 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 130° C durante 5 minutos en un recipiente sellado para proceso de microondas. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL), el producto se extrajo con etil acetato (3 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron in vacuo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar 517 mg (33 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. LC-MS (m/z) 524 (MH⁺); t_R = 4,09, (UV, ELSD) 99 %, 99 %. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,86 (c, 2H), 1,15 (m, 3H), 1,26 (m, 1H), 1,46 (c, 2H), 1,65 (m, 5H), 2,24 (t, 2H), 4,89 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 9,32 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

4p N-[2-cloro-6-metil-4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil]-2-(3-fluor-fenil)-acetamida

LC-MS (m/z) 452 (MH⁺); t_R = 3,06, (UV, ELSD) 96 %, 98 %. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,95 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 4,40 (d, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,60 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,35 (s, 1H).

4q N-[2-cloro-6-trifluorometil-4-(4-trifluorometilbenzilamino)-fenil]-2-ciclopentilacetamida

LC-MS (m/z) 481 (MH⁺); t_R = 3,52, (UV, ELSD) 99 %, 99 %. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,15 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 4,55 (d, 2H), 6,90 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

Ejemplo 5

5a Etil éster de ácido {4-[(3-fluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico

A etil éster de ácido (4-formil-2,6-dimetil-fenil)-carbámico (230 mg) y 3-fluoranilina (122 mg) disueltos en etanol seco (25 mL) se agregaron coladores moleculares de 3Å (0,5 g) y la mezcla de reacción se mantuvo en reflujo durante 16 horas bajo argón. Al alcanzar los 25° C, se agregaron cianoborohidruro de sodio (320 mg) y ácido acético (3 mL) y se agitó durante 1 hora. Se agregó una segunda tanda de cianoborohidruro de sodio (320 mg) y la mezcla se agitó durante 1 hora adicional. Se agregó carbonato de sodio acuoso saturado (5 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora, se agregó agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con etil acetato (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron in vacuo y se purificaron mediante cromatografía instantánea para proporcionar 95 mg (29 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS-TOF (m/z) 317 (MH⁺); t_R = 3,37, (UV, ELSD) 99 %, 96 %. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,31 (sa, 3H), 2,25 (s, 6H), 4,20 (m, 5H), 5,98 (sa, 1H), 6,30 (dt, 1H), 6,39 (m, 2H), 7,06 (s, 2H), 7,08 (c, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

5b Etil éster de ácido {2,6-dimetil-4-[(4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenil}-carbámico

Rendimiento: 20 %. LC-MS-TOF (m/z) 367 (MH⁺); t_R = 3.62, (UV, ELSD) 98 %, 99 %. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,31 (sa, 3H), 2,25 (s, 6H), 4,21 (d, 2H), 4,25 (sa, 2H), 4,37 (sa, 1H), 5,99 (sa, 1H), 6,61 (d, 2H), 7,05 (s, 2H), 7,38 (d, 2H).

5c 2-ciclopentil-N-{4-[(3-fluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-acetamida.

Rendimiento: 33 %. LC-MS (m/z) 355 (MH⁺); t_R = 3,22, (UV, ELSD) 99 %, 99 %. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,25 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,36 (m, 1H), 2,40 (d, 2H), 4,14 (sa, 1H), 4,18 (sa, 2H), 6,29 (dt, 1H), 6,38 (dt, 2H), 6,77 (sa, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,08 (c, 1H).

5d N-{4-[(3-cloro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-2-ciclopentil-acetamida.

Rendimiento: 46 %. LC-MS (m/z) 371 (MH⁺); t_R = 3.43, (UV, ELSD) 99 %, 99 %. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,24 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,35 (m, 1H), 2,38 (d, 2H), 4,11 (sa, 1H), 4,16 (sa, 2H), 6,46 (dd, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,84 (sa, 1H), 7,02 (s, 2H), 7,05 (m, 1H).

5e 2-ciclopentil-N-{4-[(3-metoxi-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-acetamida.

Rendimiento: 32 %. LC-MS (m/z) 367 (MH⁺); t_R = 2,73, (UV, ELSD) 96 %, 99 %. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,25 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,35 (m, 1H), 2,39 (d, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,99 (sa, 1H), 4,19 (sa, 2H), 6,18 (m, 1H), 6,25 (dq, 2H), 6,76 (sa, 1H), 7,06 (s, 2H), 7,07 (m, 1H).

5f N-{4-[(4-cloro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-2-ciclopentil-acetamida.

Rendimiento: 25 %. LC-MS (m/z) 371 (MH⁺); t_R = 3.31, (UV, ELSD) 98 %, 99 %. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,26 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,36 (m, 1H), 2,40 (d, 2H), 4,03 (sa, 1H), 4,18 (sa, 2H), 6,53 (d, 2H), 6,72 (sa, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,09 (d, 2H).

5g 2-ciclopentil-N-{4-[(3,4-difluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-acetamida.

Rendimiento: 31 %. LC-MS (m/z) 373 (MH⁺); t_R = 3.27, (UV, ELSD) 97 %, 99 %.
1H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,25 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,36 (m, 1H), 2,39 (d, 2H), 4,02 (sa, 1H), 4,14 (sa, 2H), 6,26 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,78 (sa, 1H), 6,92 (c, 1H), 7,03 (s, 2H).

5h 2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[(4-trifluormetil-fenilamino)-metil]-fenil}-acetamida.

Rendimiento: 22 %. LC-MS (m/z) 405 (MH⁺); t_R = 3.56, (UV, ELSD) 96 %, 99 %.
1H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,26 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,37 (m, 1H), 2,40 (d, 2H), 4,24 (d, 2H), 4,38 (t, 1H), 6,61 (d, 2H), 6,72 (sa, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,38 (d, 2H).

5i 2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-(p-tolilamino-metil)-fenil]-acetamida.

Rendimiento: 10 %. LC-MS (m/z) 351 (MH⁺); t_R = 2.23, (UV, ELSD) 78 %, 91 %.

5j 2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[(3-trifluormetil-fenilamino)-metil]-fenil}-acetamida.

Rendimiento: 10 %. LC-MS (m/z) 405 (MH⁺); t_R = 3,60, (UV, ELSD) 75 %, 99 %.

5k 2-ciclopentil-N-{4-[(3,5-difluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-acetamida.

Rendimiento: 10 %. LC-MS (m/z) 373 (MH⁺); t_R = 3,44, (UV, ELSD) 73 %, 99 %.

5l Propil éster de ácido {4-[(4-fluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico.

Rendimiento: 86 %. LC-MS (m/z) 331 (MH⁺); t_R = 2,53, (UV, ELSD) 95 %, 99 %.
1H RMN (500 MHz, CDCl₃): 0,99 (t, 3H), 1,70 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 3,95 (sa, 1H), 4,11 (t, 2H), 4,19 (s, 2H), 5,97 (sa, 1H), 6,56 (m, 2H), 6,88 (dt, 2H), 7,07 (s, 2H).

5m Propil éster de ácido {4-[(4-cloro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico.

Rendimiento: 64 %. LC-MS (m/z) 347 (MH⁺); t_R = 3,43, (UV, ELSD) 98 %, 99 %.
1H RMN (500 MHz, CDCl₃): 0,99 (sa, 3H), 1,70 (sa, 2H), 2,25 (s, 6H), 4,11 (m, 3H), 4,20 (sa, 2H), 5,97 (sa, 1H), 6,54 (d, 2H), 7,06 (s, 2H), 7,10 (d, 2H).

5n Propil éster de ácido {2,6-dimetil-4-[(4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenil}-carbámico.

Rendimiento: 61 %. LC-MS (m/z) 381 (MH⁺); t_R = 3,56, (UV, ELSD) 97 %, 99 %.
1H RMN (500 MHz, CDCl₃): 0,99 (sa, 3H), 1,70 (sa, 2H), 2,26 (s, 6H), 4,12 (m, 3H), 4,27 (sa, 2H), 5,98 (sa, 1H), 6,62 (d, 2H), 7,06 (s, 2H), 7,39 (d, 2H).

5o Propil éster de ácido {4-[(3,5-difluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico.

Rendimiento: 42 %. LC-MS (m/z) 349 (MH⁺); t_R = 3,39, (UV, ELSD) 94 %, 99 %.
1H RMN (500 MHz, CDCl₃): 0,99 (sa, 3H), 1,70 (sa, 2H), 2,26 (s, 6H), 4,11 (m, 3H), 4,19 (sa, 2H), 5,99 (sa, 1H), 6,11 (m, 3H), 7,04 (s, 2H).

5p Propil éster de ácido {4-[(3-fluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico.

Rendimiento: 62 %. LC-MS (m/z) 331 (MH⁺); t_R = 3,22, (UV, ELSD) 96 %, 99 %.
1H RMN (500 MHz, CDCl₃): 0,99 (sa, 3H), 1,70 (sa, 2H), 2,26 (s, 6H), 4,11 (m, 3H), 4,21 (sa, 2H), 5,97 (sa, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 7,06 (s, 2H), 7,09 (m, 1H).

5q Propil éster de ácido {4-[(4-metoxifenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico.

Rendimiento: 41 %. LC-MS (m/z) 341 (MH⁺); t_R = 1,94, (UV, ELSD) 89 %, 99 %.
1H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,00 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 3,75 (s, 3H),

3,80 (sa, 1H), 4,10 (sa, 2H), 4,35 (s, 2H), 5,95 (sa, 1H), 6,60 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,10 (s, 2H).

5r Acido pentanoico {4-[(4-clorofenilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-amida.

Rendimiento: 64 %. LC-MS (m/z) 345 (MH⁺); t_R = 3.10, (UV, ELSD) 98 %, 99 %.
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,00 (t, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,43 (t, 2H), 4,20 (s, 2H), 6,51 (d, 2H), 6,85 (sa, 1H), 7,06 (s, 2H), 7,15 (d, 2H).

5s 2-(4-clorofenil)-N-{4-[(4-clorofenilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-acetamida.

Rendimiento: 43 %. LC-MS (m/z) 415 (MH⁺); t_R = 3,52, (UV, ELSD) 97 %, 98 %.
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,00 (s, 6H), 4,15 (sa, 5H), 6,62 (d, 2H), 7,05 (s, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,40 (m, 4H).

5t 2-metoxietil éster de ácido {2,6-dimetil-4-[(4-trifluorometilfenilamino)-metil]-fenil}-carbámico.

Rendimiento: 42 %. LC-MS (m/z) 397 (MH⁺); t_R = 3.22, (UV, ELSD) 97 %, 96 %.
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 2,25 (s, 6H), 3,40 (sa, 3H), 3,65 (sa, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,35 (sa, 3H), 6,10 (sa, 1H), 6,60 (d, 2H), 7,05 (s, 2H), 7,40 (d, 2H).

5u N-{4-[(5-cloro-piridin-2-ilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-2-ciclopentilacetamida.

Rendimiento: 63 %. LC-MS (m/z) 372 (MH⁺); t_R = 1,93, (UV, ELSD) 97 %, 100 %.
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,25 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,35 (m, 1H), 2,45 (d, 2H), 4,45 (d, 2H), 4,95 (ta, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,35 (d, 1H), 8,05 (s, 1H).

5v 2-ciclopentil-N-{4-[(2,6-dicloro-piridin-4-ilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-acetamida

Rendimiento: 47 %. LC-MS (m/z) 406 (MH⁺); t_R = 3,18, (UV, ELSD) 96 %, 96 %.
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,25 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,95 (m,

2H), 2,20 (s, 6H), 2,35 (m, 1H), 2,45 (d, 2H), 4,25 (d, 2H), 4,60 (s, 1H), 6,40 (s, 2H), 6,85 (as, 1H), 7,10 (s, 2H).

5w 2-ciclopentil-N-{2,6-dicloro-4-[(4-fluor-fenilamino)-metil]-fenil}-acetamida

Rendimiento: 52 %. LC-MS (m/z) 395 (MH⁺); t_R = 3,31, (UV, ELSD) 96 %, 99 %. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,25 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,45 (d, 2H), 4,05 (as, 1H), 4,25 (as, 2H), 6,50 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 7,40 (s, 2H).

5x 2-ciclopentil-N-{2,6-dicloro-4-[(5-trifluometilpiridin-2-ilamino)-metil]-fenil}-acetamida

Rendimiento: 47 %. LC-MS (m/z) 446 (MH⁺); t_R = 3,10, (UV, ELSD) 95 %, 98 %. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,30 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,45 (d, 2H), 4,50 (as, 1H), 4,65 (as, 2H), 6,50 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,60 (d, 1H), 8,40 (s, 1H).

Ejemplo 6

6a N-(4-bromo-2-metil-6-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida.

N-(2-amino-4-bromo-6-metil-fenil)-3,3-dimetil-butiramida (1v, 1,01 g), N,N-diisopropil-etilamina (1,80 mL) y bis(2-bromoetil)éter (0,50 mL) se disolvieron en N,N-dimetilformamida seca (5 mL) y se calentó a 180° C durante 50 minutos en un recipiente sellado para proceso de microondas. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y la mezcla se extrajo con etil acetato (3 x 20 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron in vacuo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar 0,740 g (60 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS (m/z) 370 (MH⁺); t_R = 3,05, (UV, ELSD) 95 %, 99 %. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,05 (s, 9H), 2,09 (s, 3H), 2,23 (s, 2H), 2,80 (t, 4H), 3,69 (t, 4H), 7,03 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 8,99 (s, 1H).

Tabla 1. Reactivos usados en la preparación de compuestos en los Ejemplos 1

a 6

NOMBRE	PROVEEDOR	CASO No.	CAT.No.
(2'-diciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)- dimetil-amina	STREM	213697-53-1	15-1145
Ácido (3-acetilaminofenil)borónico	Lancaster	78887-39-5	14023
Pinacol éster de ácido [(2- metilsulfonyl)aminofenil]borónico	Combiblocks	2000	BB-2172- 500
1,10-fenantrolina	Avocado	66-71-7	13163
Acido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin- 6-ilborónico	Maybridge	164014-95-3	CC01312
2,4,6-trifluornitrobenzeno	Aldrich	315-14-0	26,180-7
2,6-dimetilanilina	Fluka	87-62-7	39520
2-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidina	Array		2AAX-Q07-0
2-amino-5-cloropiridina	Aldrich	1072-98-6	A4,680-3
2-amino-5-(trifluorometil)piridina	Acros	74784-70-6	RF04702DA
2-bromo-4,6-dicloroanilina	Aldrich	697-86-9	29,769-0
2-amino-5-nitrobenzotrifluoruro	Aldrich	121-01-7	19,657-6
2-bromo-4,6-dimetilanilina	Aldrich	41825-73-4	52,886-2
2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol	Aldrich		51,878-6
Acido 2-metoxifenilborónico	Aldrich	5720-06-9	44,523-1
2-metoxipiridin-5-carboxaldehído	Aldrich	65873-72-5	53,306-8
2-metil-4-nitroanilina	Aldrich	99-52-5	14,643-9
3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolan-2-il)fenol	Aldrich	214360-76-6	52,256-2
Acido (trifluorometoxi)benzenborónico	3- Frontier Scientific	179113-90-7	T3636
3,4-difluoranilina	Aldrich	3863-11-4	27,023-7
Acido bis(trifluorometil)benzenborónico	3,5- Aldrich	73852-19-4	47,107-0
3,5-difluoranilina	Aldrich	372-39-4	26,353-2
Acido 3-aminobenzenborónico	ABCR	30418-59-8	AV18189
3-cloroanilina	Aldrich	108-42-9	C2,240-7
Acido 3-cianofenilborónico	Aldrich	150255-96-2	51,301-6
3-fluor-4-trifluorometilbenzaldehído	ABCR	204339-72-0	AV20008
3-fluoranilina	Fluorochem	372-19-0	1438
3-metoxi-anilina	Fluka	536-90-3	10480
Acido 3-quinolinborónico	Frontier Scientific	191162-39-7	Q5061
3-trifluorometilanilina	Fluka	98-16-8	07060
Acido 4-(dimetilamino)fenilborónico	Aldrich	28611-39-4	48,353-2
4-(trifluorometil)bencilamina	Aldrich	3300-51-4	26,350-8
4-amino-2,6-dicloropiridina	Aldrich	2587-02-2	56,534-2
4-bromo-2,6-dicloroanilina	Avocado	697-88-1	A14884.14
4-bromo-2,6-dimetilanilina	Aldrich	24596-19-8	19,237-6
4-bromo-2-metil-6-nitro-fenilamina	Maybridge	77811-44-0	BTB 07466
4-cloroanilina	Aldrich	106-47-8	C2,241-5
4-clorofenilacetil cloruro	Lancaster	25026-34-0	6317

4-fluoranilina	Fluorchem	371-40-4	F03410
4-fluorbenzaldehído	Aldrich	459-57-4	12,837-6
4-fluorfenilacetil cloruro	Aldrich	459-04-1	46,695-6
Acido 4-fluorfenilborónico	Aldrich	1765-93-1	41,755-6
Acido 4-isopropilfenilborónico	Lancaster	16152-51-5	17459
4-metil-2-fenil-5-pirimidincarbaldéido	Maybridge	342405-36-1	CC20204
4-metilanilina	Fluka	106-49-0	89632
4-nitro-2-trifluormetil-fenilamina	Aldrich	121-01-7	19,657-6
4-trifluormetilanilina	Aldrich	455-14-1	22,493-6
4-trifluormetilbenzaldehído	Aldrich	455-19-6	22,494-4
Acido 4-vinilfenilborónico	Aldrich	2156-04-9	41,758-0
5-cloro-2-tiofencarboxaldehído	Aldrich	7283-96-7	44,323-9
6-(4-metilfenoxi)nicotinaldehído	Bionet Research		5L-355S
6-(trifluormetil)piridin-3-carboxaldehído	Fluorochem		9397
azacicloheptano	Aldrich	111-49-9	H1,040-1
Acido biciclo[2.2.1]hept-2-il-acético	Aldrich	1007-01-8	12,726-4
Bis-(2-bromoetil)éter	Aldrich	5414-19-7	38,220-5
Bis(dibenzilidenacetona)paladio	Acros	32005-36-0	29197-0050
Bromo	Aldrich	7726-95-6	20,788-8
Carbonato de cesio	Aldrich	534-17-8	44,190-2
2-metoxietil éster de ácido clorofórmico	Aldrich	628-12-6	59,229-3
Cobre(II) trifluormetansulfonato	Aldrich	34946-82-2	28,367-3
Ciclohexancarbonil cloruro	Aldrich	2719-27-9	15,696-5
3-ciclohexilpropionil cloruro	Acros	39098-75-4	35071-0250
Ciclopentilacetil cloruro	Lancaster	1122-99-2	14562
Dibenzilidenacetona	Lancaster	35225-79-7	2181
Etil cloroformiato	Merck	541-41-3	8.00881.2500
Heptanoil cloruro	Aldrich	2528-61-2	14,724-9
Hexanoil cloruro	Aldrich	142-61-0	29,465-9
Cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF)	Aldrich	1068-55-9	23,011-1
Morfolina	Aldrich	110-91-8	25,236-0
N-óxido de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridin-1-ilmetil]-N-metilmetanaminio hexafluorofosfato	Fluka	148893-10-1	11373
n-propil cloroformiato	Aldrich	109-61-5	24,946-7
Octanoil cloruro	Fluka	111-64-8	21700
p-anisidina	Aldrich	104-94-9	A8,825-5
paladio(II) acetato	Aldrich	3375-31-3	20,586-9
Pentanoil cloruro	Aldrich	638-29-9	15,714-7
Acido fenilborónico	Aldrich	98-80-6	P2,000-9
Pirrol	Aldrich	109-97-7	13,170-9
Ter-butil litio (1,7 M en heptano)	Aldrich	594-19-4	18,619-8
Ter-butilacetil cloruro	Aldrich	7065-46-5	B8,880-2
Ter-butiloxycarbonil-L-leucina	Aldrich	13139-15-6	13,454-6
Ter-butiloxycarbonil-L-valina	Aldrich	13734-41-3	35,972-6
Tiofen-2-acetil cloruro	Aldrich	39098-97-0	19,599-5

Trans-2-fenil-1-ciclopropancarbolil Aldrich cloruro	939-87-7	13,430-9
--	----------	----------

Pruebas in vitro e in vivo

Los compuestos de la invención han sido puestos a prueba y mostraron efectos en uno o más de los siguientes modelos:

Flujo relativo a través del canal KCNQ2.

Esto ejemplifica un protocolo de discriminación KCNQ2 para evaluar los compuestos de la presente invención. El ensayo mide el flujo relativo a través del canal KCNQ2, y se llevó a cabo de acuerdo con un método descrito por Tang y ot. (Tang, W. y ot., "J. Biomol. Screen". 2001, 6, 325-331) para los canales de potasio HERG con las modificaciones descritas más adelante.

Un número adecuado de células CHO que expresaban establemente canales KCNQ2 con tensión de compuerta se colocaron en placas a una densidad suficiente para lograr una capa mono-confluente en el día del experimento. Las células se sembraron el día antes del experimento y se cargaron con 1 µCi/ml [⁸⁶Rb] durante la noche. El día del experimento las células se lavaron con un buffer con contenido de HBSS. Las células se pre-incubaron con droga durante 30 minutos y se estimuló el flujo de ⁸⁶Rb⁺ mediante una concentración submáxima de 15 mM KCl en la presencia continua de la droga durante 30 minutos adicionales. Después de un periodo adecuado de incubación, se eliminó la supernatante y se contó en un contador de centelleo líquido (Tricarb). Las células fueron lisadas con 2 mM NaOH y se contó la cantidad de ⁸⁶Rb⁺. Se calculó el flujo relativo ((CPM_{super}/(CPM_{super}+ CPM_{célula}))_{Cmpd}/(CPM_{super}/(CPM_{super}+ CPM_{célula}))_{15mM KCl})*100-100.

Los compuestos de la invención tienen una EC₅₀ menor a 20000 nM, en la mayoría de los casos menor a 2000 nM y, en muchos casos, menor a 200 nM. En consecuencia, los compuestos de la invención se consideran útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con los canales de potasio de la familia KCNQ.

Registros de interconexión electrofisiológica.

Las corrientes KCNQ2 activadas por voltaje se registraron en células CHO de mamíferos mediante el uso de técnicas de registro de interconexión convencionales en la configuración de interconexión de la célula completa (Hamill OP y ot. "Pflügers Arch" 1981; 391: 85-100). Las células CHO con expresión estable de los canales KCNQ2 activados por voltaje fueron cultivadas en condiciones normales de cultivo de células en incubadoras CO₂ y se usaron para los registros electrofisiológicos 1 a 7 días después de colocadas en la placa. Los canales de potasio KCNQ2 se activaron en etapas de voltaje hasta + 80 mV en incrementos de 5 a 20 mV (o con un protocolo de rampa) a partir de un potencial de retención en la membrana entre - 100 mV y - 40 mV (Tatulian L y ot. "J Neuroscience". 2001; 21 (15): 5535-5545). Los efectos electrofisiológicos inducidos por los compuestos se evaluaron con diversos parámetros de la corriente KCNQ2 activada por voltaje. Se estudiaron principalmente los efectos en el umbral de activación de la corriente y en la corriente máxima inducida.

Algunos de los compuestos de la invención se han probado en este ensayo. Una desviación hacia la izquierda del umbral de activación o un aumento en la corriente de potasio inducida máxima debería disminuir la actividad en las redes neuronales y, en consecuencia, hacer que los compuestos resulten útiles en enfermedades con aumento de la actividad neuronal - tal como ocurre en la epilepsia.

Electrochoque máximo

El ensayo se llevó a cabo en grupos de ratones macho usando electrodos córneos y administrando una corriente de onda cuadrada de 26mA durante 0,4 segundos con el fin de producir una convulsión caracterizada por una extensión tónica de una extremidad trasera (Wlaz y ot. "Epilepsy Research" (Investigación en Epilepsia) 1998, 30, 219-229).

Ataques inducidos por pilocarpina

Los ataques inducidos por la pilocarpina se logran mediante una inyección intraperitoneal de pilocarpina de 250mg/kg a grupos de ratones machos y se observa

durante la actividad del ataque si se produce una pérdida de la postura en un periodo de 30 minutos (Starr y ot. "Pharmacology Biochemistry and Behavior" (Farmacología, Bioquímica y Comportamiento) 1993, 45, 321-325).

Ensayo del umbral de ataque por medios eléctricos

Se usó una modificación del método de sube y baja (Kimball y ot. "Radiation Research" (Investigación en Radiación) 1957, 1-12) para determinar el umbral medio para producir una extensión tónica de una extremidad trasera en respuesta a un electrochoque cómeo en grupos de ratones machos. El primer ratón de cada grupo recibía un electrochoque de 14 mA, (0,4 s, 50 Hz) y se esperaba la aparición de un ataque. Si se producía un ataque, la corriente se reducía en 1 mA al próximo ratón; sin embargo, si no se observaba ningún ataque, entonces la corriente se aumentaba en 1 mA. Este procedimiento se repitió con los 15 ratones en el grupo de prueba.

Ensayo del umbral de ataque por medios químicos

La dosis umbral de pentilentetrazol necesaria para inducir una convulsión clónica se medía por una infusión cronometrada de pentilentetrazol (5mg/mL a 0,5 mL/minuto) en una vena lateral del rabo en los grupos de ratones macho (Nutt y ot. "J Pharmacy and Pharmacology" (Farmacia y Farmacología) 1986, 38, 697-698).

Inflamación de amígdala

Se realizó cirugía en ratas para implantar electrodos tripolares en la amígdala dorsolateral. Después de la cirugía, los animales se dejaban en recuperación antes de que los grupos de ratas recibieran ya sea dosis diversas del compuesto de prueba o el vehículo de la droga. Los animales fueron estimulados con su propio umbral inicial de descarga posterior + 25 μ A diariamente durante 3 a 5 semanas y en cada ocasión se registró la severidad del ataque, la duración del ataque y la duración de la descarga posterior eléctrica. (Racine. "Electroencefalography and Clinical Neurophysiology" (Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica) 1972, 32, 281-294).

Efectos colaterales

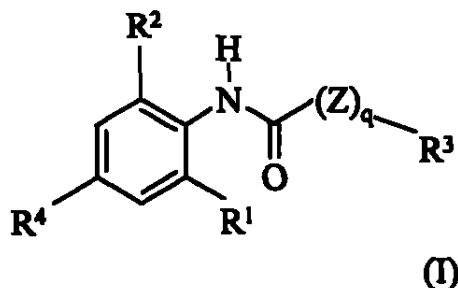
Se midieron los efectos colaterales del sistema nervioso central midiendo el tiempo en que los ratones permanecían en una rueda giratoria (Capacio y ot. "Drug and Chemical Toxicology" (Toxicología Química y por Drogas) 1992, 15, 177-201); o midiendo la actividad locomotora contando el número de rayos infrarrojos cruzados en una jaula de ensayo (Watson y ot. "Neuropharmacology" (Neurofarmacología) 1997, 36, 1369-1375). La acción hipotérmica en la temperatura normal del cuerpo de los animales producida por el compuesto se midió mediante sonda rectal o transmisores radiotelemétricos implantados capaces de medir temperatura (Keeney y ot. "Physiology and Behaviour" (Fisiología y Comportamiento) 2001, 74, 177-184).

Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de los compuestos se determinaron mediante dosis vía i.v. y p.o. a ratas Sprague Dawley, y, luego, se extrajeron muestras de sangre durante 20 horas. Se determinaron las concentraciones de plasma con LC/MS/MS.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general I o sales del mismo



en donde

Z es O o S;

y

q es 0 o 1;

y

cada uno de R¹ y R² es seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo, arilo, heteroarilo, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)iloxi;

y

R³ es seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, aril-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₁₋₆-alqu(en/in)il-C₃₋₈-heterocicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, heteroaril-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, heteroaril-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, heteroaril-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, amino-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, amino-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, amino-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo y halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo;

y

R^4 es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -heterocicloalqu(en)ilo, arilo, heteroarilo, aril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{3-8} -heterocicloalqu(en)ilo, halo- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{1-8} -alqu(en/in)il- C_{3-8} -heterocicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, NR^5R^6 y R^7NH-C_{1-8} -alqu(en/in)ilo; en donde R^5 y R^6 son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, aril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, heteroaril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, heteroaril- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo y heteroaril- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo con la condición de que R^5 y R^6 no sean hidrógeno al mismo tiempo; y R^7 es seleccionado del grupo que consiste en C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, arilo, halo- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo y heteroarilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^1 y R^2 son seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, amino, C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -heterocicloalqu(en)ilo, arilo, heteroarilo y halo- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en donde q es 0.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en donde q es 1.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en donde Z es un átomo de oxígeno.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R^3 es seleccionado del grupo que consiste en C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, heteroaril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo y amino- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde R^4 es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -heterocicloalqu(en)ilo, heteroarilo, aril- C_{3-8} -heterocicloalqu(en)ilo, NR^5R^6 y R^7NH-C_{1-8} -alqu(en/in)ilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en donde R^4 es NR^5R^6 en donde R^5 y R^6 son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, aril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{1-8} -alqu(en/in)ilo y heteroaril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo con la condición de que R^5 y R^6 no sean hidrógeno al mismo tiempo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en donde R^4 es R^7NH-C_{1-8} -alqu(en/in)ilo en donde R^7 es arilo.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde cualquier arilo que aparezca mencionado ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en amino, halógeno, ciano, C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, hidroxil, C_{1-8} -alqu(en/in)iloxi, halo- C_{1-8} -alqu(en/in)iloxi, di- $(C_{1-8}$ -alqu(en/in)il)amino, C_{1-8} -alqu(en/in)il-CO-NH- y C_{1-8} -alqu(en/in)il-sulfonamida; o dos sustituyentes adyacentes pueden junto con el grupo arilo al cual están ligados formar un anillo de 4-8 miembros, que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_{1-8} -alqu(en/in)ilo.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde cualquier heteroarilo que se mencione ya sea solo o como parte de un

sustituyente mayor está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, arilo, C₁₋₆-alqu(en/in)ilo y C₁₋₆-alqu(en/in)il-fenoxi.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, siendo dichos compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

Ácido hexanoico (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida,
 N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida,
 N-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida,
 N-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)-3,3-dimetil-butiramida,
 N-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida,
 N-(2-bromo-4,6-dicloro-fenil)-3,3-dimetil-butiramida,
 N-(2-bromo-4,6-dicloro-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida,
 N-(2-bromo-4,6-dicloro-fenil)-2-ciclopentil-acetamida,
 Ácido heptanoico (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida,
 Ácido ciclohexancarboxílico (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida,
 N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-tiofen-2-il-acetamida,
 Ácido 2-fenil-ciclopropanocarboxílico (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida,
 N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acetamida,
 Ácido pentanoico (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida,
 Ácido octanoico (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida,
 N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida,
 2-biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2,4-difluor-6-morfolin-4-il-fenil)-acetamida,
 (S)-2-amino-N-{2,6-dimetil-4-[metil-(4-trifluorometil-benzil)-amino]-fenil}-3-metil-butiramida,
 Ácido (S)-2-amino-4-metil-pentanoico {2,6-dimetil-4-[metil-(4-trifluorometil-benzil)-amino]-fenil}-amida,
 Etil éster de ácido (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-carbámico,
 Propil éster de ácido (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-carbámico,
 N-(2-amino-4-bromo-6-metil-fenil)-3,3-dimetil-butiramida,

2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-fenil}-acetamida,

N-(4-azepan-1-il-2,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida,

2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-pirrol-1-il-fenil)-acetamida,

N-(3'-amino-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida,

N-(4'-dimetilamino-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida,

N-(2,4-dimetil-6-quinolin-3-il-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida,

2-(4-fluor-fenil)-N-(4'-hidroxi-3'-metoxi-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-acetamida,

2-(4-fluor-fenil)-N-(3'-hidroxi-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-acetamida,

2-(4-fluor-fenil)-N-(2'-metansulfonilamino-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-acetamida,

N-(4'-isopropilo-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-3,3-dimetil-butiramida,

2-ciclopentil-N-(3,5-dimetil-bifenil-2-il)-acetamida,

N-(4'-fluor-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida,

N-(3,5-dimetil-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida,

N-(3'-acetilamino-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida,

2-(4-fluor-fenil)-N-(2'-metoxi-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-acetamida,

N-(3,5-dimetil-4'-vinil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida,

N-(3'-ciano-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida,

N-(3,5-dimetil-3'-trifluorometoxi-bifenil-2-il)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida,

N-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4,6-dimetil-fenil]-2-(4-fluor-fenil)-acetamida,

N-[2,4-dimetil-6-(2,2,5-trimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-fenil]-2-(4-fluor-fenil)-acetamida,

N-[2,6-dimetil-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-acetamida,

N-[2,6-dimetil-4-[metil-(4-trifluorometil-benzil)-amino]-fenil]-acetamida,

Propil éster de ácido {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico,

Propil éster de ácido [4-(4-fluor-benzilamino)-2,6-dimetil-fenil]-carbámico

Propil éster, de ácido [2,6-dimetil-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-carbámico,

Propil éster de ácido [4-(3-fluor-4-trifluormetil-benzilamino)-2,6-dimetil-fenil]-carbámico,

Propil éster de ácido {2,6-dimetil-4-[(4-metil-2-fenil-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico

Propil éster de ácido {2,6-dimetil-4-[(6-p-toliloxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico,

Propil éster de ácido {4-[(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico,

Propil éster de ácido {4-[(3-fluor-4-trifluormetil-benzil)-metil-amino]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico,

2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-(4-trifluormetil-benzilamino)-fenil]-acetamida,

2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-[metil-(4-trifluormetil-benzil)-amino]-fenil]-acetamida,

2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-[(6-trifluormetil-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil]-acetamida,

N-[2,6-dimetil-4-[(6-trifluormetil-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil]-3,3-dimetil-butiramida,

N-[2-bromo-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-6-trifluormetil-fenil]-3-ciclohexil-propionamida,

Etil éster de ácido {4-[(3-fluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico,

Etil éster de ácido {2,6-dimetil-4-[(4-trifluormetil-fenilamino)-metil]-fenil}-carbámico

2-ciclopentil-N-[4-[(3-fluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil]-acetamida,

N-[4-[(3-cloro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil]-2-ciclopentil-acetamida,

2-ciclopentil-N-[4-[(3-metoxi-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil]-acetamida,

N-[4-[(4-cloro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil]-2-ciclopentil-acetamida,

2-ciclopentil-N-[4-[(3,4-difluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil]-acetamida,

2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-[(4-trifluormetil-fenilamino)-metil]-fenil]-acetamida,

2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-(p-tolilamino-metil)-fenil]-acetamida,

2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[(3-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenil}-acetamida,

2-ciclopentil-N-{4-[(3,5-difluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-acetamida,

Propil éster de ácido {4-[(4-fluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico,

Propil éster de ácido {4-[(4-cloro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico,

Propil éster de ácido {2,6-dimetil-4-[(4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenil}-carbámico,

Propil éster de ácido {4-[(3,5-difluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico,

Propil éster de ácido {4-[(3-fluor-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico,

N-(4-bromo-2-metil-6-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida,

Propil éster de ácido {4-[(4-metoxifenilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-carbámico

Acido (R)-2-amino-4-metilpentanoico [2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilbenzilamino)-fenil]-amida,

Ácido pentanoico {4-[(4-clorofenilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-amida,

2-(4-clorofenil)-N-{4-[(4-clorofenilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-acetamida,

2-metoxietil éster de ácido {2,6-dimetil-4-[(4-trifluorometilfenilamino)-metil]-fenil}-carbámico

N-{4-[(5-cloro-piridin-2-ilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-2-ciclopentilacetamida,

2-ciclopentil-N-{4-[(2,6-dicloro-piridin-4-ilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-acetamida,

N-{2-cloro-6-metil-4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-2-(3-fluor-fenil)-acetamida,

N-[2-cloro-6-trifluorometil-4-(4-trifluorometilbenzilamino)-fenil]-2-ciclopentilacetamida,

Etil éster de ácido [2-amino-6-metil-4-(4-trifluormetilbenzilamino)-fenil]-carbámico,

3,3-dimetil-N-[2-metil-6-morfolin-4-il-4-(4-trifluormetilbenzilamino)-fenil]-butiramida,

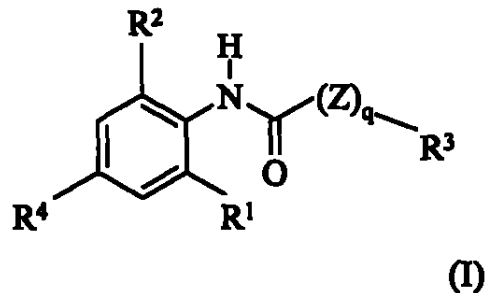
2-ciclopentil-N-{2,6-dicloro-4-[(4-fluor-fenilamino)-metil]-fenil}-acetamida,

2-ciclopentil-N-{2,6-dicloro-4-[(5-trifluormetilpiridin-2-ilamino)-metil]-fenil}-acetamida

o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

13. Una composición farmacéutica que comprende uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables y un compuesto de la fórmula general I o sales del mismo:



en donde

Z es O o S;

y

q es 0 o 1;

y

cada uno de R¹ y R² es seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo, arilo, heteroarilo, halo-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₁₋₈-alqu(en/in)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₈-alqu(en/in)iloxi, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)iloxi;

y

R^3 es seleccionado del grupo que consiste en C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -heterocicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{1-8} -alqu(en/in)il- C_{3-8} -heterocicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, heteroaril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, heteroaril- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, heteroaril- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, amino- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, amino- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, amino- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{1-8} -alqu(en/in)iloxi- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)iloxi- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)iloxi- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo y halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo; y

R^4 es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -heterocicloalqu(en)ilo, arilo, heteroarilo, aril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{3-8} -heterocicloalqu(en)ilo, halo- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{1-8} -alqu(en/in)il- C_{3-8} -heterocicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, NR^5R^6 y R^7NH-C_{1-8} -alqu(en/in)ilo; en donde R^5 y R^6 son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, aril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, heteroaril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, heteroaril- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo y heteroaril- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo con la condición de que R^5 y R^6 no sean hidrógeno al mismo tiempo; y R^7 es seleccionado del grupo que consiste en C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, arilo, halo- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, halo- C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{1-8} -alqu(en/in)ilo, aril- C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo y heteroarilo.

14. El uso de un medicamento de acuerdo con la reivindicación 13 para aumentar el flujo de iones en un canal de potasio en un mamífero tal como un ser humano.

15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 para el tratamiento de un desorden o enfermedad que responde a un aumento en el flujo de iones en un canal de potasio, siendo tal desorden o enfermedad preferentemente un desorden o enfermedad del sistema nervioso central.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15 en donde el desorden o enfermedad a ser tratado se encuentra en el grupo que consiste en cuadros de ataques súbitos, cuadros de ansiedad, dolor neuropático y cuadros de dolor de migraña, desórdenes neurodegenerativos, apoplejía, abuso de cocaína, abstinencia a la nicotina, abstinencia al etanol y tinnitus.

17. El uso de acuerdo con la reivindicación 16 en donde los cuadros de ataques súbitos se encuentran en el grupo que consiste en ataques agudos, convulsiones, status epilepticus, epilepsia tal como síndromes epilépticos y ataques epilépticos.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 16 en donde los cuadros de ansiedad se encuentran en el grupo que consiste en ansiedad y desórdenes y enfermedades relacionados con ataques de pánico, agorafobia, cuadro de pánico con agorafobia, cuadro de pánico sin agorafobia, agorafobia sin historia de cuadro de pánico, fobia específica, fobia social y otras fobias específicas, desorden obsesivo-compulsivo, desorden por estrés post-traumático, cuadros de estrés agudo, cuadro de ansiedad generalizado, cuadro de ansiedad debido a una condición clínica general, cuadro de ansiedad inducido por sustancias, cuadro de ansiedad por separación, desórdenes por ajuste, ansiedad por rendimiento, cuadros hipocondríacos, cuadro de ansiedad debido a una condición clínica general y cuadro de ansiedad inducido por sustancias y cuadros de ansiedad no especificados.

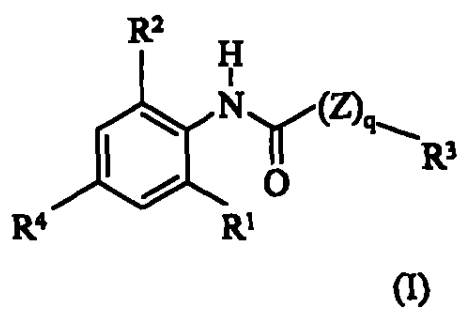
19. El uso de acuerdo con la reivindicación 16 en donde el dolor neuropático y los cuadros de dolor de migraña están comprendidos en el grupo que consiste en alodinia, dolor hiperalgésico, dolor del miembro amputado, dolor

neuropático relacionado con neuropatía diabética, dolor neuropático relacionado con neuralgia del trigémino y dolor neuropático relacionado con la migraña.

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 16 en donde los desórdenes neurodegenerativos están comprendidos en el grupo que consiste en Mal de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, Mal de Creutzfeld-Jakob, Mal de Parkinson, encefalopatías inducidas por SIDA o infección por virus de rubéola, virus de herpes, borrelia o patógenos desconocidos, neurodegeneraciones inducidas por trauma, estados de hiperexcitación neuronal tales como en los casos de abstinencia a medicamentos o intoxicación con ellos y enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso periférico tales como polineuropatías y polineuritis.

RESUMEN

La presente invención se refiere a derivados de anilina de la fórmula general I o a las sales de los mismos



y su uso.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/DK2005/000560

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C233/15 C07D333/24 C07D265/30 C07C237/04 C07C271/28
C07C233/43 C07D207/32 C07D295/12 C07D215/12 C07C311/08
C07C233/29 C07C255/60 A61K31/165 A61P25/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/21959 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; FREYNE, EDDY, JEAN, EDGARD; ANDRES-GIL, JOS) 20 April 2000 (2000-04-20) page 76; compound 191 page 1, line 4 - line 7	1-3,6-8, 10,11,13
X	ADAMS, HARRY ET AL: "Experimental measurement of noncovalent interactions between halogens and aromatic rings" CHEMBIOCHEM, 5(5), 657-665 CODEN: CBCHFX; ISSN: 1439-4227, 2004, XP002353364 page 659; compounds 6,9,12,15	1-3,6-8, 10,11
X	EP 0 285 219 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V) 5 October 1988 (1988-10-05) examples; in particular example 18, lines 18-19 and example 2, lines 47-48	1-3,6-8, 10,11
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 November 2005

Date of mailing of the international search report

09/12/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Fitz, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/DK2005/000560

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DAHLBOM, R. ET AL.: "Further Studies on Amino esters of Substituted Phenylcarbamic Acids" ACTA CHEMICA SCANDINAVICA, vol. 11, no. 8, 1957, pages 1350-1354, XP002353365 abstract page 1351; compound VII page 1353, line 23	1,2,4-8, 10,11
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MUKAI, TOSHIHIKO ET AL: "Phenylcarbamic acid esters" XP002353375 retrieved from STN Database accession no. 1977:452961 abstract -& JP 52 014745 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD., JAPAN) 3 February 1977 (1977-02-03)	1,2,4-7, 10,11,13
X	DATABASE CA CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OKUZU, NASHITO ET AL.: "p-Acyl halotoluidines" XP002353376 retrieved from STN Database accession no. 1966:429317 abstract & JP 41 006578 A (MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES CO., LTD.) 4 March 1963 (1963-03-04)	1-3,6,7, 10,11
X	STARMER G A ET AL: "ANALGESIC POTENCY AND ACUTE TOXICITY OF SUBSTITUTED ANILIDES AND BENZAMIDES" TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA., US, vol. 19, no. 1, 1971, pages 20-28, XP000654666 page 23, table 1, 2,4,6-trimethyl-acetanilide abstract	1-3,6,7, 10,11, 13-16
Y	EP 0 554 543 A (ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT) 11 August 1993 (1993-08-11) page 3, line 6 - line 12	1-20
	-/-	

Form PCT/ISA/E10 (continuation of several sheets) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DK2005/000560

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/10380 A (ICAGEN, INC; MCNAUGHTON-SMITH, GRANT, ANDREW; GROSS, MICHAEL, FRANCIS;) 15 February 2001 (2001-02-15) page 3; claim 1	1-20
Y	OHNMACHT ET AL: "N-Aryl-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl propanamides: KATP Potassium Channel Openers. Modifications on the Western Region" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 39, no. 23, 1996, pages 4592-4601, XP002110510 ISSN: 0022-2623 abstract, third line page 4593; table 1; compound 56	1-20
A	MAIN M J ET AL: "MODULATION OF KCNQ2/3 POTASSIUM CHANNELS BY THE NOVEL ANTICONVULSANT RETIGABINE" MOLECULAR PHARMACOLOGY, BALTIMORE, MD, US, vol. 58, no. 2, August 2000 (2000-08), pages 253-262, XP000972245 ISSN: 0026-895X the whole document	1,13,14
P,X	US 2005/072962 A1 (TAKAKU, KOJI) 7 April 2005 (2005-04-07) page 16; compound (21C)	1-3,6-8, 10,11
P,A	WO 2004/080950 A (H. LUNDBECK A/S; GREVE, DANIEL, RODRIGUEZ; ROTTLAENDER, MARIO; WATSON,) 23 September 2004 (2004-09-23) page 1, line 4 - line 7 page 7 - page 10	1,13,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK2005/000560

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 14-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

PCT/DK2005/000560

Information on parent faculty members

PCT/DK2005/000560

Pump PCT/BA/210 (patent family series) (January 2004)

218

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

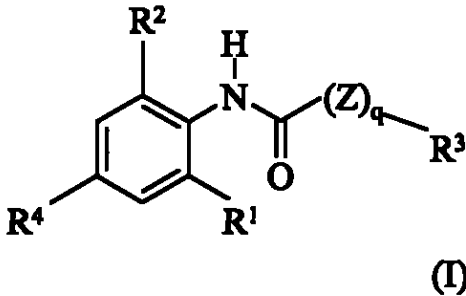
Intl. Patent Application No. PCT/DK2005/000560
--

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004080950 A	23-09-2004	AU 2004220424 A1	23-09-2004

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCTd3	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País PA2004 01394 13/09/2004 DK	(51) Int Cl: C07C 233/015 (71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S (72) Inventor(es) CHRISTIAN WENZEL TORNØE Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13/04/2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 02/09/2005 No. de solicitud PCT/DK2005/000580	(87) Publicación internacional Fecha: 23/03/2006 N° publicación: WO 2006/029823 A1
(54) Título: DERIVADOS DE ANILINA SUSTITUIDOS	

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto que tiene la fórmula general
I o sales del mismo



en donde
Z es O o S;
y
q es 0 o 1;
y
cada uno de R¹ y R² es seleccionado
independientemente del grupo que consiste en halógeno,
clavo, amino, C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-
cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo,
arilo, heteroarilo, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, halo-C₃₋₈-
cicloalqu(en)ilo, halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo,
C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-
C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)iloxi;

y
R³ es seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₆-
alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-
alqu(en/in)ilo, aril-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo,
aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-
heterocicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₁₋₆-alqu(en/in)il-C₃₋₈-
heterocicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, heteroaril-C₁₋₆-
alqu(en/in)ilo, heteroaril-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, heteroaril-
C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, amino-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo,
amino-C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, amino-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-
alqu(en/in)ilo, C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-
cicloalqu(en)iloxi-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-
alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, halo-
C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo y halo-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-
alqu(en/in)ilo;

y
R⁴ es seleccionado del grupo que consiste en
halógeno, clavo, C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-
cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₈-heterocicloalqu(en)ilo,
arilo, heteroarilo, aril-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, aril-C₃₋₈-
cicloalqu(en)ilo, aril-C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, aril-

		FORMATO DE DIGITALIZACION RELACION DE ANEXOS		 Royal Technologies S.A. Software House Integradora S. de RL	
Expediente No		07-020491		No de Folia	
Item		No de unidades			
1	CD				
2	DVD				
3	REVISTA				
4	LIBRO				
5	PERIODICO				
6	DISQUETES				
7	SOBRE DE MANILA				
8	SOBRE BLANCO TAMANO CARTA	1		✓	
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO				
10	OTROS:				
Observaciones: ANTE FINAL					

221

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 07-020791- -00000-0000
Fec 2007-03-01 17 11:01 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEYS
Ene 376 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio 221

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 900176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 07 - 14,323
FECHA : FEBRERO 19 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-6	35767485	19/02/2007	35,641,000

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	482,000 00
		TOTAL :	\$ 482,000 00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

COLO 03003 841.062

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

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 fotográfica 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

Edgar Navarro
Firma Responsable

Fecha 01-03-07

Carrera 13 No 27-00 Piso 6, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@elc.gov.co
www.elc.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

223

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
H LUNDBECK A/S

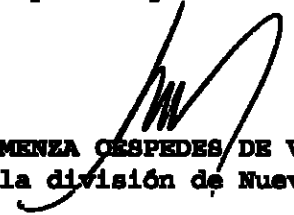
REFERENCIA	Radicación No.	7 20791
	Solicitud internacional	PCT/DK2005/000560
	Fecha inicio fase nacional	13/04/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	9712

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA OSPEDER DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpall **17-0 AGO. 2007**

22

22

22

22

/