



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-088652- -00000-0000

Fecha: 2007-08-29 16.36.17 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 155

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

3/10/2007

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: H. LUNDBECK A/S sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca. Dirección: Ottiliavej 9, 2500 Valby-Copenhagen, Dinamarca Domicilio: Valby-Copenhagen, Dinamarca		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número 438.019 T.P 31.929
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Christian Wenzel TORNØE Gammel Lundtoftevej 34E, 2800 Kgs. Lyngby, Dinamarca 3. Mario RÖTTLÄNDER Svanemosen 10, 2670 Greve, Dinamarca 5. Daniel Rodriguez GREVE Kornvænget 20, 3660 Stenløse, Dinamarca 2. Nikolay KHANZHIN Teglgårdsvej 545, 2. Tv, 3050 Humlebæk, Dinamarca 4. William Patrick WATSON Jyllingevej 81 St., 2720 Vanløse, Dinamarca		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/DK2006/000123 Fecha: 2 de marzo de 2006 Publicación Internacional No. WO 2006/092143 A1 Fecha: 8 de septiembre de 2006			
6 Título (54) DERIVADOS DE PIRIDINA SUSTITUIDOS			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 413/004 ; A61K 31/5377; A61P 25/00			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen DK	(32) Fecha 3 de marzo de 2005	(31) Número de Solicitud PA 200500321
9 Comprobante de pago No.: 07-64,947 Fecha: 13 de agosto de 2007			

22

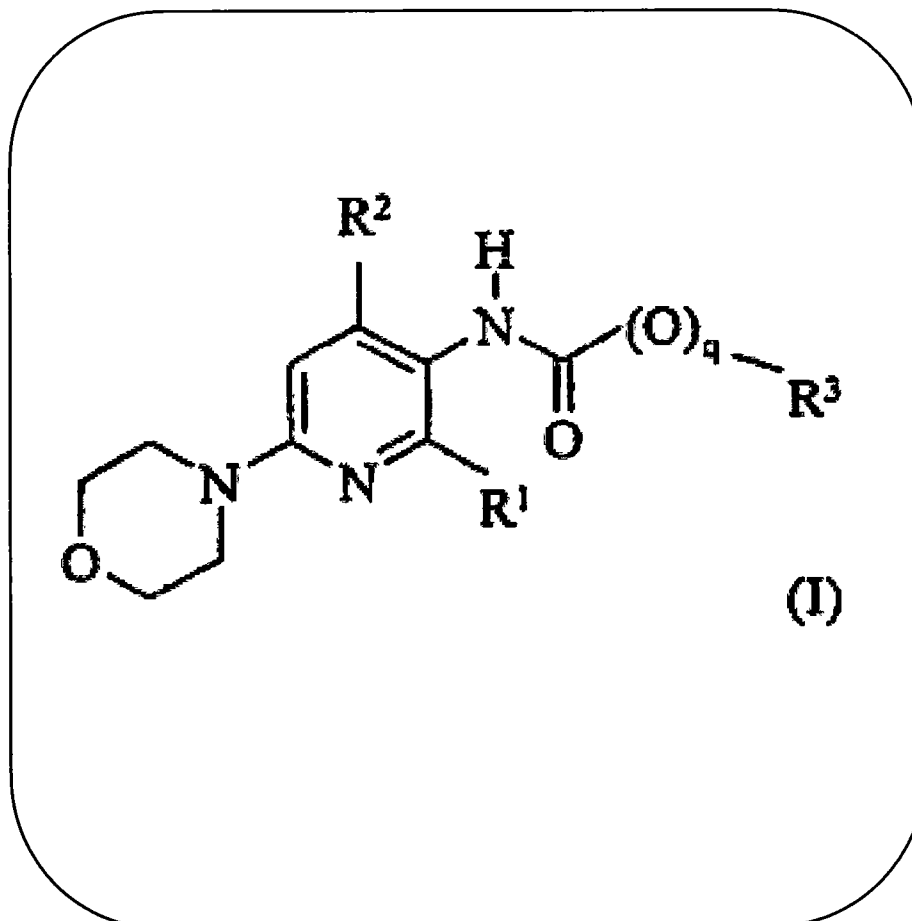
10

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 FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

REPRESENTACION Y PODER

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.

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

03003
06049

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, con 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 instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and 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 Meidahl Petersen
Signature
John Meidahl Petersen
Patent Department

COMO NOTARIO SEÑAL DEL CANCELLO
DE BOGOTÁ, MARCA QUE LA
PATENTE PARA COMERCIO DE BOGOTÁ
QUE LA PATENTE DE BOGOTÁ

03 AGO 2007

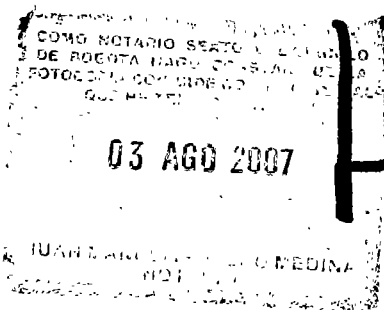
JOHANN MEIDAHL PETERSEN
Firma

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 Attorney 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

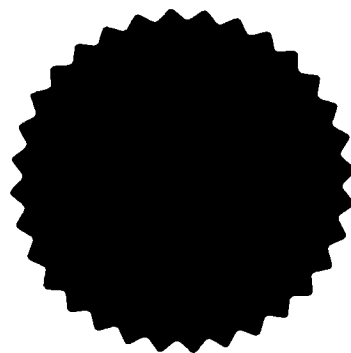
H. LUNBECK A/S,

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.

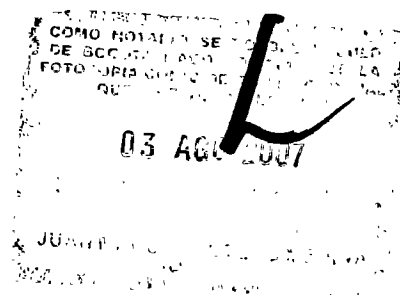


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 19 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

Engel Bligaard
ENGEL BLIGAARD

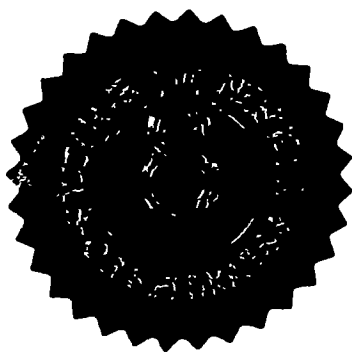




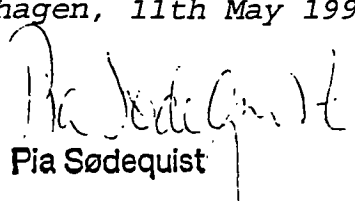
The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"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.



Copenhagen, 11th May 1998


Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF

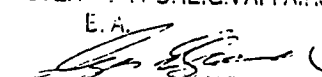
P. A. SØDEQUIST

UNITED.

18 MAI 1998

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.


INGER STEGAARD

EKSPEDITIONSTID 10.00 - 15.00

03 JUN 1998

X
7

C O N S U L A D O D E C O L O M B I A

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 ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

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



03 AGO 2007

JUAN MANUEL GONZALEZ
NOTARIO

X
2

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

COMO NOTARIO SIENTO EL HONOR DE
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA QUE SE ME PRESENTA ES
FIDELMENTE COPIA DEL ORIGINAL
03 AGO 2007
ILSE GREBY
NOTARIO
COPENHAGUE, DINAMARCA

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"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca*

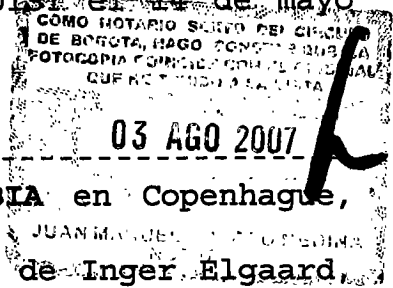
del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el 14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472 en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida con responsabilidad limitada, existe legalmente como una Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente registrada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

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

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

Nº 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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 14 PM 12:18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

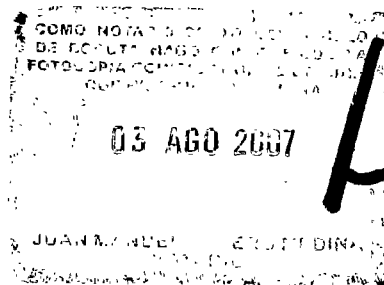
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

054833

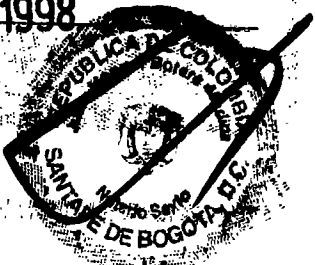
054833

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

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



COMO NOTARIO PERTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
 BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
René A. Gorarito
 CONCIERNE CON LA FIRMA REGISTRADA POR
 EL(LOS) EN ESTA NOTARIA
 SANTAFE DE BOGOTA, 14 JUL. 1998



COMO NOTARIO
 DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S)
 FOTOCOPIA(S) DE
 03 AGO 2007
 JUAN MANUEL LÓPEZ MEDINA
 NOTARIO

2007 AGO 03
 BOGOTA

2007 AGO 03
 BOGOTA

2007 AGO 03
 BOGOTA

2007 AGO 03
 BOGOTA

2007 AGO 03
 BOGOTA

2007 AGO 03
 BOGOTA

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@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

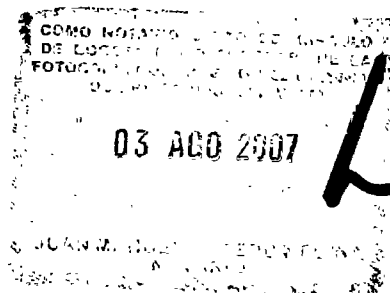
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

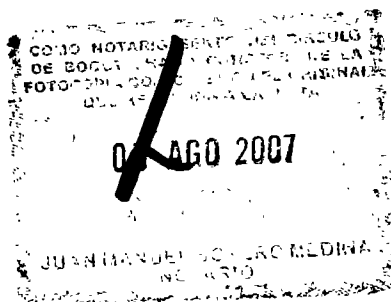


2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL
Bogotá, D. C. **14 AGO. 1998**
Ante MI, PABLO MENDEZ BARAJAS S.
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
Compareció(eron) Emilio Benítez
438019
832-180-31929
domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(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

Emilio Benítez

Emilio Benítez



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 September 2006 (08.09.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/092143 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 413/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(74) Agent: H. LUNDBECK A/S; Corporate Patents, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby-Copenhagen (DK).

(21) International Application Number:
PCT/DK2006/000123

(22) International Filing Date: 2 March 2006 (02.03.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/658,428 3 March 2005 (03.03.2005) US
PA 200500321 3 March 2005 (03.03.2005) DK

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): TORNØE, Christlan, Wenzel [DK/DK]; Sverrigsgade 20, 2. Th., DK-2300 Copenhagen S (DK). KHANZHIN, Nikolay [RU/DK]; Teglgårdsvej 545, 2. Tv, DK-3050 Humlebæk (DK). ROTTLÄNDER, Mario [DE/DK]; Svanemosen 10, DK-2670 Greve (DK). WATSON, William, Patrick [GB/DK]; Jyllingevej 81 St., DK-2720 Vanløse (DK). GREVE, Daniel, Rodriguez [DK/DK]; Kornvænget 20, DK-3660 Stenløse (DK).

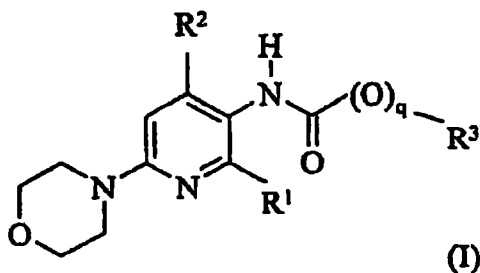
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, 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 "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SUBSTITUTED PYRIDINE DERIVATIVES



(57) Abstract: The present invention relates to pyridine derivatives of the general formula (I) and their use as openers of the KCNQ family potassium ion channels for the treatment of CNS disorders.

WO 2006/092143 A1

SUBSTITUTED PYRIDINE DERIVATIVES**FIELD OF THE INVENTION**

The present invention relates to compounds, which are openers of the KCNQ family
5 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
20 membrane repolarisation following an action potential.

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).

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 proteins 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

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
5 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 (Hartz 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.

17

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.

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.

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,

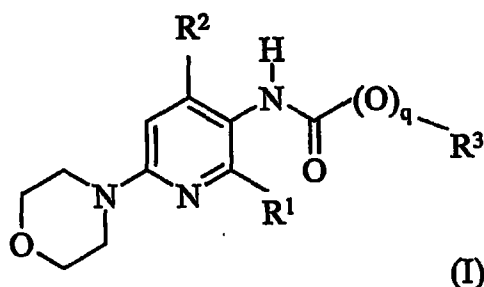
5 formulability, chemical stability, metabolic stability, membrane permeability, solubility and therapeutic index. The improvement of such parameters may lead to improvements such as:

- an improved dosing regime by reducing the number of required doses a day,
- ease of administration to patients on multiple medications,
- reduced side effects,
- 10 • 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 pyridine derivatives of the below formula I
20 as the free base or a salt thereof



wherein

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

25

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 medicament for the treatment of seizure disorders, anxiety disorders, neuropathic pain and migraine pain disorders or neurodegenerative disorders.

The invention furthermore concerns the use of a compound of formula I in a method of treatment of seizure disorders, anxiety disorders, neuropathic pain and migraine pain disorders or neurodegenerative disorders.

DEFINITION OF SUBSTITUENTS

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

"Halogen" means fluoro, chloro, bromo or iodo. "Halo" means halogen.

"Cyano" designates



which is attached to the remainder of the molecule via the carbon atom.

The expression "C₁₋₆-alk(en/yn)yl" means C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl or C₂₋₆-alkynyl.

The term "C₁₋₆-alkyl" refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to six carbon atoms, 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 "C₂₋₆-alkenyl" refers to a branched or unbranched alkenyl group having from two to six carbon atoms and one double bond, including but not limited to ethenyl, propenyl, and butenyl.

The term "C₂₋₆-alkynyl" refers to a branched or unbranched alkynyl group having from two to six carbon atoms and one triple bond, including but not limited to ethynyl, propynyl and butynyl.

The expression "C₁₋₈-alk(en/yn)yl" means C₁₋₈-alkyl, C₂₋₈-alkenyl or C₂₋₈-alkynyl.

The term "C₁₋₈-alkyl" refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to eight carbon atoms, 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,
5 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, hex-3-yl, 2-methyl-4,4-dimethyl-pent-1-yl and hept-1-yl.

The term "C₂₋₈-alkenyl" refers to a branched or unbranched alkenyl group having from two to eight carbon atoms and one double bond, including but not limited to ethenyl, propenyl, and butenyl.

- 10 The term "C₂₋₈-alkynyl" refers to a branched or unbranched alkynyl group having from two to eight carbon atoms and one triple bond, including but not limited to ethynyl, propynyl and butynyl.

The expression "C₃₋₈-cycloalk(en)yl" means C₃₋₈-cycloalkyl or C₃₋₈-cycloalkenyl.

- 15 The term "C₃₋₈-cycloalkyl" designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight carbon 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 carbon atoms and one double bond, including but not limited to cyclopentenyl and

- 20 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
25 the ring is formed by 3 to 8 atoms selected from 2-7 carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur atoms. Examples of C₃₋₈-heterocycloalkyls are pyrrolidine, azepan, morpholine, piperidine, piperazine and tetrahydrofuran.

- The term "C₃₋₈-heterocycloalkenyl" designates a monocyclic or bicyclic ring system with
30 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 nitrogen, oxygen and sulphur atoms. Examples of C₃₋₈-heterocycloalkenyls are dihydropyrrole, dihydrofuran and dihydrothiophene.

When C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl comprises nitrogen then C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl is attached to the remainder of the molecule via a carbon atom or nitrogen atom of the heterocyclic ring.

- When C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl does not comprise nitrogen then C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl
5 is attached to the remainder of the molecule via a carbon atom of the heterocyclic ring.

The term "halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl" designates C₁₋₆-alk(en/yn)yl being substituted with halogen, including but not limited to trifluoromethyl.

- Similarly, "halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl" designates C₃₋₈-cycloalk(en)yl being substituted with
10 halogen, including but not limited to chlorocyclopropane and chlorocyclohexane.

Similarly, "halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl" designates halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl being attached to the remainder of the molecule via C₁₋₆-alk(en/yn)yl.

- The term "C₁₋₆-alk(en/yn)oxy" designates C₁₋₆-alk(en/yn)yl being attached to the
15 remainder of the molecule via an oxygen atom.

Similarly, "C₃₋₈-cycloalk(en)oxy" designates C₃₋₈-cycloalk(en)yl being attached to the remainder of the molecule via an oxygen atom.

- In the expressions "C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl", "Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl", "Aryl-
20 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-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", "NR⁴R⁵-C₁₋₆-alk(en/yn)yl", "NR⁴R⁵-
C₃₋₈-cycloalk(en)yl", "NR⁴R⁵-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl", "C₃₋₈-cycloalk(en)yl-
25 C₁₋₆-alk(en/yn)oxy", "C₁₋₆-alk(en/yn)oxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl", "C₃₋₈-cycloalk(en)oxy-
C₁₋₆-alk(en/yn)yl" and "C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)oxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl" the
terms "C₁₋₆-alk(en/yn)yl", "C₃₋₈-cycloalk(en)yl", "Aryl", "C₃₋₈-heterocycloalk(en)yl",
"Heteroaryl", "C₁₋₆-alk(en/yn)oxy" and "C₃₋₈-cycloalk(en)oxy" are as defined above.

- 30 The term "Heteroaryl" refers to monocyclic or bicyclic heteroaromatic systems being selected from the group consisting of pyridine, thiophene, furan, pyrrole, pyrazole, triazole, tetrazole, oxazole, imidazole, thiazole, benzofuran, benzothiophene and indole.

The term Aryl designates monocyclic or bicyclic aromatic systems being selected from the group consisting of phenyl and naphthyl.

- The term "optionally substituted Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl" designates Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl
- 5 wherein the Aryl moiety is optionally substituted, such as with 1, 2 or 3 substituents independently 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, 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 and C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy.
- 10 Similarly, "optionally substituted Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl" designates Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl wherein the Aryl moiety is optionally substituted, such as with 1, 2 or 3 substituents independently 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, 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,
- 15 C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yloxy and C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy. Similarly, "optionally substituted Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl" designates Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl wherein the Aryl moiety is optionally substituted, such as with 1, 2 or 3 substituents independently 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,
- 20 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 and C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy.

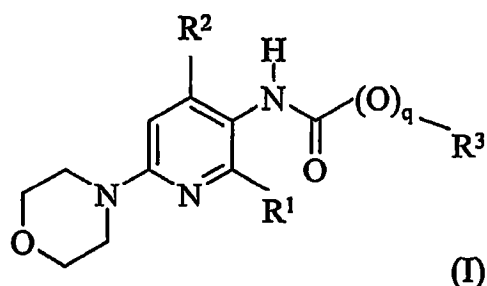
DESCRIPTION OF THE INVENTION

- 25 The present invention relates to substituted pyridine derivatives which are openers of KCNQ potassium channels.

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

22
23

11



wherein

q is 0 or 1;

each of R¹ and R² is independently selected from the group consisting of halogen, cyano,

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

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

- 10 C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, optionally substituted Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, optionally substituted Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, optionally substituted Aryl-C₃₋₈-cycloalk(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, 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, Heteroaryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-
- 15 C₃₋₈-cycloalk(en)yl, Heteroaryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, NR⁴R⁵-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, NR⁴R⁵-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, NR⁴R⁵-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)loxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)loxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)loxy-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;

- 20 wherein

each of R⁴ and R⁵ is independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl and C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl; as the free base or salts thereof.

- 25 In one embodiment of the compound of formula I, q is 0; in another embodiment of the compound of formula I, q is 1.

24
24

- In a further embodiment of the compound of formula I each of R^1 and R^2 is independently selected from the group consisting of halogen, cyano, 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, C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy, C_{3-8} -cycloalk(en)yloxy and C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy;
- 5 in another embodiment each of R^1 and R^2 is independently selected from the group consisting of halogen, cyano, 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_{1-6} -alk(en/yn)yloxy, C_{3-8} -cycloalk(en)yloxy and C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy;
- in another embodiment each of R^1 and R^2 is independently selected from the group
- 10 consisting of halogen, cyano and C_{1-6} -alk(en/yn)yl and C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy;
- in another embodiment each of R^1 and R^2 is independently selected from the group consisting of C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl and C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl;
- in another embodiment R^1 is C_{1-6} -alk(en/yn)yl, such as methyl;
- 15 in another embodiment R^2 is C_{1-6} -alk(en/yn)yl, such as methyl;
- in another embodiment R^1 is C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy, such as methoxy and R^2 is halogen;
- in another embodiment R^1 is halogen and R^2 is C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy, such as methoxy.
- Typically, both R^1 and R^2 are C_{1-6} -alk(en/yn)yl, such as methyl.
- 20 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} -heterocycloalk(en)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)yl- C_{3-8} -heterocycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, NR^4R^5 - C_{1-6} -alk(en/yn)yl, NR^4R^5 - C_{3-8} -cycloalk(en)yl, NR^4R^5 - C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl,
- 25 C_{3-8} -cycloalk(en)yloxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy- 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 another embodiment R^3 is selected from the group consisting of C_{1-8} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, optionally substituted Aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, optionally substituted Aryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl, optionally substituted Aryl- C_{3-8} -cycloalk(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, NR^4R^5 -
- 30

25
25

- C₁₋₆-alk(en/yn)yl, NR⁴R⁵-C₃₋₈-cycloalk(en)yl and NR⁴R⁵-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl;
- in another embodiment R³ is selected from the group consisting of C₁₋₈-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, optionally substituted Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl,
- 5 optionally substituted Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, Heteroaryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and NR⁴R⁵-C₁₋₆-alk(en/yn)yl;
- in another embodiment 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, optionally substituted Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, optionally substituted Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, optionally substituted
- 10 Aryl-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.
- Typically, R³ is selected from the group consisting of C₁₋₈-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, optionally substituted Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, optionally substituted Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl and Heteroaryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl.
- 15 To further illustrate without limiting the invention, an embodiment of R³ is C₁₋₈-alk(en/yn)yl;
- another embodiment of R³ is C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl;
- another embodiment of R³ is optionally substituted Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl;
- another embodiment of R³ is optionally substituted Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl;
- 20 another embodiment of R³ is Heteroaryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl.
- In a further embodiment of the compound of formula I, each of R⁴ and R⁵ is independently selected from the group consisting of C₃₋₈-cycloalk(en)yl and C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl;
- 25 in another embodiment each of R⁴ and R⁵ is independently selected from the group consisting of C₁₋₆-alk(en/yn)yl and hydrogen;
- in another embodiment both R⁴ and R⁵ are C₁₋₆-alk(en/yn)yl;
- in another embodiment both R⁴ and R⁵ are hydrogen.
- 30 In a further embodiment of the compound of formula I, any Heteroaryl, which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is selected from the group consisting of pyridine, furan, pyrrole, pyrazole, triazole, tetrazole, oxazole, imidazole, thiazole,

26
26

benzofuran, benzothiophene and indole; in another embodiment any Heteroaryl, which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is thiophene.

- In a further embodiment of the compound of formula I, any Aryl, which is mentioned either
5 alone or as a part of a larger substituent is phenyl;
in another embodiment any Aryl, which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is naphthyl.

- In a further embodiment of the compound of formula I, any optionally substituted Aryl,
10 which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent, may be substituted with 1 or 2 substituents.

To further illustrate without limiting the invention an embodiment concerns such compounds of formula I, wherein any optionally substituted Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is not substituted;

- 15 in another embodiment any optionally substituted Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is substituted with 1 substituent;
in another embodiment any optionally substituted Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is substituted with 2 substituents.

- 20 In a further embodiment of the compound of formula I, any optionally substituted Aryl, which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent, may be substituted with substituents selected from the group consisting of cyano, 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-cycloalk(en)yl-oxy and C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-oxy;

- 25 in another embodiment any optionally substituted Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent may be substituted with substituents selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and C₁₋₆-alk(en/yn)yl-oxy.

To further illustrate without limiting the invention an embodiment concerns such compounds of formula I, wherein any optionally substituted Aryl which is mentioned either

- 30 alone or as a part of a larger substituent is substituted with halogen;
in another embodiment any optionally substituted Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is substituted with C₁₋₆-alk(en/yn)yl;

in another embodiment any optionally substituted Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is substituted with halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl;

in another embodiment any optionally substituted Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is substituted with C₁₋₆-alk(en/yn)yl-oxo.

5

A further embodiment concerns a compound of formula I as the free base or a salt thereof, said compound is selected from the compounds of the following scheme:

Example No.	Compound name
1aa	(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-carbamic acid benzyl ester
1ab	(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-carbamic acid 2-chloro-benzyl ester
1ac	2-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide
1ad	2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide
1ae	N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-thiophen-2-yl-acetamide
1af	3-Cyclohexyl-N-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-propionamide
1ag	(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-carbamic acid isobutyl ester
1ah	3-(3-Chloro-phenyl)-N-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-propionamide
1ai	N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(3,5-dimethyl-phenyl)-acetamide
1aj	N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3-p-tolyl-propionamide
1ak	2-(3-Chloro-phenyl)-N-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide
1al	2-(3,4-Dichloro-phenyl)-N-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide
1am	N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-thiophen-3-yl-acetamide
1an	N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-p-tolyl-acetamide
1ao	2-(3-Bromo-phenyl)-N-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide
1ap	N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide
1aq	N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-phenyl-acetamide
1ar	3,5,5-Trimethyl-hexanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide
1as	Octanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide
1at	N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-naphthalen-2-yl-acetamide
1au	Heptanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide
1av	N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(3,4-dimethyl-phenyl)-acetamide

1aw	2-(Cyclohex-1-enyl)- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide
1ax	<i>N</i> -(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(4-methoxy-3-methyl-phenyl)-acetamide
1ay	<i>N</i> -(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-acetamide
1az	<i>N</i> -(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3-(4-methoxy-phenyl)-propionamide
1ba	<i>N</i> -(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2- <i>m</i> -tolyl-acetamide
1bb	<i>N</i> -(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide
1bc	<i>N</i> -(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-butyramide
1bd	<i>N</i> -(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(3-fluoro-phenyl)-acetamide
1be	2-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide
1bf	2-(3,4-Difluoro-phenyl)- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide
1bg	4-Methyl-pentanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide
1bh	2-(Cyclopent-2-enyl)- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide
1bi	2-Cyclohexyl- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide
1bj	5-Methyl-hexanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide
1bk	2-Cyclopentyl- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide
1bl	3-Cyclopentyl- <i>N</i> -(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-propionamide
1bm	Hexanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide
1bn	<i>N</i> -(4-Chloro-2-methoxy-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-cyclopentylacetamide
1bo	<i>N</i> -(2-Chloro-4-methoxy-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-cyclopentylacetamide
1bp	<i>N</i> -(2-Chloro-4-methoxy-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutyramide
1bq	<i>N</i> -(4-Chloro-2-methoxy-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutyramide
1br	<i>N</i> -(4-Chloro-2-methoxy-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-propionamide

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

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

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
 10 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,

28
29

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,

5 ethanesulfonic, tartaric, ascorbic, pamoic, bismethylene salicylic, ethanedisulfonic, gluconic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, EDTA, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfonic, p-toluenesulfonic acids, theophylline acetic acids, as well as the 8-halothephyllines, for example 8-bromothephylline and the like. Further examples of pharmaceutical acceptable inorganic or organic acid addition salts include the

10 pharmaceutically acceptable salts listed in J. Pharm. Sci. 1977,66,2, which is incorporated herein by reference.

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

15

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

Examples of ammonium and alkylated ammonium salts include ammonium, methyl-, dimethyl-, trimethyl-, ethyl-, hydroxyethyl-, diethyl-, *n*-butyl-, *sec*-butyl-, *tert*-butyl-,

20 tetramethylammonium salts and the like.

Further, the compounds of this invention may exist in unsolvated as well as in solvated 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

25 purposes of this invention.

The compounds of the present invention may have one or more asymmetric centre and it is 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

30 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, by separation of diastereomeric salts with an optically active acid, and liberating the

28
30

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
5 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.

10

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
15 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
20 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
25 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.

30 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 EC_{50} of less than 15000nM such as less than 10000nM as measured by the test

31
3

"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 EC_{50} of less than 2000nM such as less than 1500nM as measured by the test

- 5 "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.

- 10 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.

- 15 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
20 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
25 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.

30

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

32
32

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

10 combination with other therapeutically effective compounds having e.g. anti-convulsive properties. The effects of such other compounds having anti-convulsive properties may 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
- 15 • the inhibitory neurotransmitter systems e.g. enhancement of GABA release, or blockade of GABA-uptake or
- membrane stabilisation effects.

Current anti-convulsive medications include, but are not limited to, tiagabine, carbamazepine, sodium valproate, lamotrigine, gabapentin, pregabalin, ethosuximide,

20 levetiracetam, phenytoin, topiramate, zonisamide as well as members of the benzodiazepine and barbiturate class.

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

25

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

An embodiment of the invention provides a pharmaceutical composition comprising a

30 compound of formula I free base or a salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The composition may comprise any of the embodiments of formula I as described above.

23
33

A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I free base 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

5 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.

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

10 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.

15

A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I free base 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

20 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,

25 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.

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

30 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

34
34

to diabetic neuropathy, neuropathic pain related to trigeminal neuralgia and neuropathic pain related to migraine.

5 A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I free base 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
10 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.

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

A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I free
20 base or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of sleep disorders; such as insomnia.

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

25

The invention provides compounds showing effect in at least one of the following tests:

- "Relative efflux through the KCNQ2 channel"
Which is a measure of the potency of the compound at the target channel
- "Maximum electroshock"
30 Which is a measure of seizures induced by non-specific CNS stimulation by electrical means
- "Pilocarpine induced seizures"

35
35

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"

5 These models measure the threshold at which seizures are initiated, thus being models that detect whether compounds could delay seizure initiation.

- "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.

- "Electrophysiological patch-clamp recordings in CHO cells" and
10 "electrophysiological recordings of KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 or KCNQ5 channels in oocytes"

In these tests voltage-activated KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 or KCNQ5 currents are recorded.

15

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

The present invention also relates to a pharmaceutical composition. The compounds of the invention as the free base or salts thereof may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents, in either single or multiple doses. The

20 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.

25

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
30 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.

36
26

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.

5

The compounds of this invention are generally utilized as the free base 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
10 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,
15 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 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
20 forms for oral administration include e.g. solutions, emulsions, suspensions, syrups and elixirs.

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
25 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 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
30 solution and various organic solvents. Examples of solid carriers are lactose, terra alba, sucrose, cyclodextrin, talc, gelatine, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, stearic acid, lower alkyl ethers of cellulose, corn starch, potato starch, gums and the like. Examples of

3A
3A

25

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
5 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.

10 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.

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

Pharmaceutical compositions for parenteral administration include sterile aqueous and nonaqueous injectable solutions, dispersions, suspensions or emulsions as well as sterile
20 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.

For parenteral administration, solutions of the compound of the invention in sterile aqueous
25 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
30 techniques known to those skilled in the art.

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

38
38

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.

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

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
10 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.

15 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
20 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.

25

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

- 1) Tablets containing 5.0 mg of a compound of the invention calculated as the free base:
- | | | |
|----|---------------------------|--------|
| 30 | Compound of the invention | 5.0 mg |
| | Lactose | 60 mg |
| | Maize starch | 30 mg |
| | Hydroxypropylcellulose | 2.4 mg |

28
39

27

Microcrystalline cellulose	19.2 mg
Croscarmellose Sodium Type A	2.4 mg
Magnesium stearate	0.84 mg

- 5 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
	Maize starch	23.5 mg
10	Povidone	1.8 mg
	Microcrystalline cellulose	14.4 mg
	Croscarmellose Sodium Type A	1.8 mg
	Magnesium stearate	0.63 mg

- 15 3) Syrup containing per millilitre:

	Compound of the invention	25 mg
	Sorbitol	500 mg
	Hydroxypropylcellulose	15 mg
	Glycerol	50 mg
20	Methyl-paraben	1 mg
	Propyl-paraben	0.1 mg
	Ethanol	0.005 mL
	Flavour	0.05 mg
	Saccharin sodium	0.5 mg
25	Water	ad 1 mL

- 4) Solution for injection containing per millilitre:

	Compound of the invention	0.5 mg
	Sorbitol	5.1 mg
30	Acetic Acid	0.05 mg
	Saccharin sodium	0.5 mg
	Water	ad 1mL

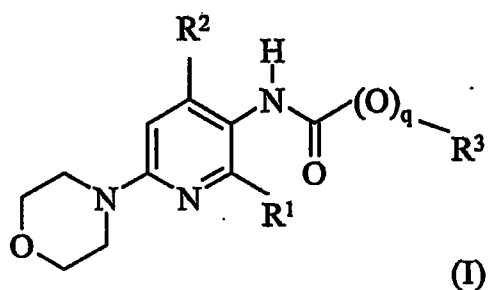
By the expression a compound of the invention is meant any one of the embodiments of formula I as described herein.

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

Preparation of the compounds of the invention

10

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



wherein

- 15 q is 0 or 1;

each of R^1 and R^2 is independently selected from the group consisting of halogen, cyano, 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, 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,

- 20 C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy, C_{3-8} -cycloalk(en)yloxy and C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy; and

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

- 25 optionally substituted Aryl- C_{3-8} -cycloalk(en)yl, optionally substituted Aryl- C_{3-8} -cycloalk(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_{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, NR^4R^5 -
 C_{1-6} -alk(en/yn)yl, NR^4R^5 - C_{3-8} -cycloalk(en)yl, NR^4R^5 - C_{3-8} -cycloalk(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- 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-
 5 C_{3-8} -cycloalk(en)yl and halo- C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl; wherein
 each of R^4 and R^5 is independently selected from the group consisting of hydrogen,
 C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl and C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl;
 as the free base or salts thereof.

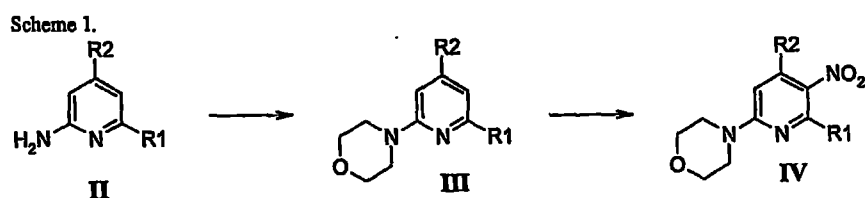
10

The compounds of the invention of the general formula I, wherein R^1 , R^2 , R^3 and q are as defined above may be prepared by the methods as represented in the schemes and as described below.

15

In the compounds of the general formulae I - XV, R^1 , R^2 , R^3 and q are as defined under formula I.

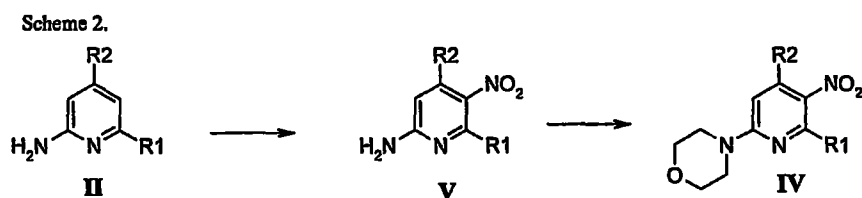
- 20 Compounds of the general formulae II, VII, VIII, IX, X, XI and XII are either obtained from commercial sources, or prepared by standard methods known to chemists skilled in the art.



- 25 Compounds of the general formula III (scheme 1) may be prepared by reacting compounds of the general formula II with bis-(2-haloethyl)ethers, with or without the addition of bases, such as trialkyl amines, potassium carbonate or lithium-, sodium-, or potassium alcoholates, with or without the addition of catalysts such as sodium iodide, in a suitable solvent, such as dimethyl sulfoxide, *N,N*-dimethylformamide or ethanol, at a suitable temperature, such as room temperature or reflux temperature.

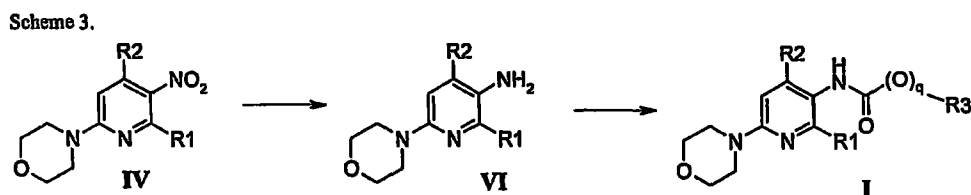
30

Compounds of the general formula IV (scheme 1) may be prepared from compounds of the general formula III, by nitration reactions known to chemists skilled in the art, such as reaction with concentrated nitric acid, sodium nitrite or sodium nitrate, in a suitable solvent, such as glacial acetic acid, acetic anhydride, trifluoroacetic acid, concentrated sulfuric acid or mixtures thereof, at appropriate temperatures, for example 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.



Compounds of the general formula V (scheme 2) may be prepared from compounds of the general formula II by nitration reactions known to chemists skilled in the art as described under scheme 1 for the preparation of compounds of the general formula IV.

Compounds of the general formula IV (scheme 2) may be prepared by reacting compounds of the general formula V with suitably substituted bis-(2-haloethyl)ethers as described under scheme 1 for the preparation of compounds of the general formula III.

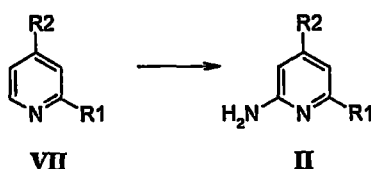


Compounds of the general formula VI (scheme 3) may be prepared from compounds of the general formula IV, by reducing the nitro group to an amino group, with suitable reducing agents such as zinc or iron powder in the presence of acid such as acetic acid or aqueous hydrochloric acid, or by hydrogen gas or ammonium formate in the presence of a suitable hydrogenation catalyst such as palladium on activated carbon in suitable solvents such as methanol, ethanol, ethyl acetate 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.

43
43

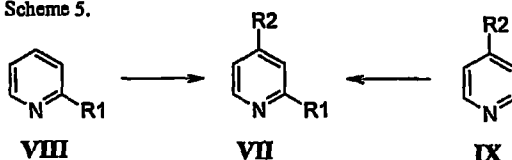
Compounds of the general formula I (scheme 3) may be prepared by reacting compounds of the general formula VI with suitable electrophilic reagents, such as, but not limited to, suitably substituted carboxylic acid fluorides, carboxylic acid chlorides, carboxylic acid bromides, carboxylic acid iodides, carboxylic acid anhydrides, activated esters, chloroformates, 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 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 skilled in the art, for example 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 well known to chemists skilled in the art.

Scheme 4.



Compounds of the general formula II (scheme 4) may be prepared by reacting compounds of the general formula VII with sodium amide in a suitable solvent, such as xylene at a suitable temperature such as reflux temperature for example as described by J. Lecocq, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 1950, 188.

Scheme 5.

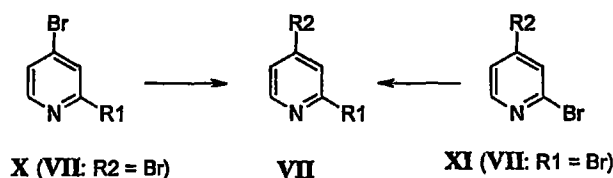


Compounds of the general formula VII, wherein R^2 is F, Cl, Br or I (scheme 5), may be prepared from compounds of the general formula VIII, by means of

metallation and subsequent reaction with a suitable electrophile known to chemists skilled in the art, using appropriate bases such as butyllithium or lithium di-*t*-butyl(2,2,6,6-tetramethylpiperidino)zincate with subsequent addition of a suitable electrophile such as fluorine, chlorine, bromine, iodine, carbon tetrabromide or hexachloroethane in a suitable solvent such as heptane or tetrahydrofuran, at suitable temperatures, such as -78 °C or room temperature for example as described by F. Mongin and G. Quéguiner, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4059.

Compounds of the general formula VII, wherein R¹ is F, Cl, Br or I (scheme 5), may be prepared from compounds of the general formula IX, by means of metallation and subsequent electrophilic aromatic substitution as described above.

Scheme 6.



Compounds of the general formula VII, wherein R² 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 or halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl (scheme 6), may be prepared from compounds of the general formula X, 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).

Compounds of the general formula VII, wherein R¹ 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 or halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl (scheme 6), may be prepared from compounds of the general formula XI, by means of cross-coupling reactions as described above.

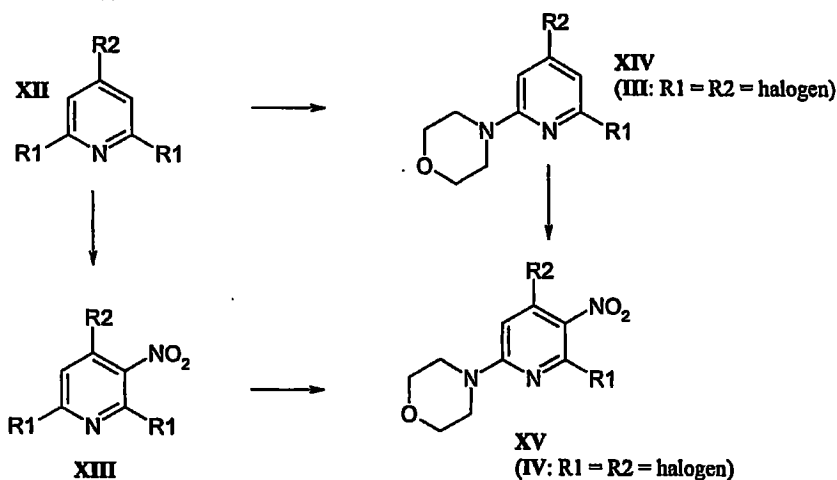
Additionally, compounds of the general formula VII, wherein R^2 is cyano (scheme 6), may be prepared from compounds of the general formula X, by means of nickel-catalyzed cyanation reactions known to chemists skilled in the art for example as described by L. Cassar, *J. Organomet. Chem.*, 1973, 54, C57-C58.

5

Compounds of the general formula VII, wherein R^1 is cyano (scheme 6), may be prepared from compounds of the general formula XI, by means of nickel-catalyzed cyanation reactions as described above.

- 10 Compounds of the general formula VII, wherein $R^1 = R^2$ (scheme 6), may be prepared from compounds of the general formula X, wherein $R^1 = R^2 = \text{Br}$, by means of cross-coupling reactions or cyanation reactions as described above.

Scheme 7.



- 15 Furthermore, compounds of general formula XIII (scheme 7), wherein R^1 and R^2 are halogen, can be prepared from 2,4,6-trihalopyridines of general formula XII, wherein R^1 and R^2 are halogen, by nitration reactions known to chemists skilled in the art as described under scheme 1 for the preparation of compounds of the general formula IV.
- 20 Compounds of general formula XIV (scheme 7), wherein R^1 and R^2 are halogen, may be prepared by from compounds of general type XII, wherein R^1 and R^2 are halogen, by reaction with morpholine in a suitable solvent such as dimethyl sulfoxide or *N*-methylpyrrolidinone, and with or without the addition of bases, such as pyridine, trialkyl

amines, potassium carbonate, magnesium oxide, at suitable temperatures, such as room temperature or reflux temperature.

Compounds of general type XV may be prepared from compounds of general type XIII by
5 reaction with morpholine in a suitable solvent such as dimethyl sulfoxide or
N-methylpyrrolidinone, and with or without the addition of bases, such as pyridine, trialkyl
amines, potassium carbonate, magnesium oxide, at suitable temperatures, such as room
temperature or reflux temperature. Additionally, compounds of general type XV may be
prepared from compounds of general type XIV by nitration reactions known to chemists
10 skilled in the art as described under scheme 1 for the preparation of compounds of the
general formula IV.

Furthermore, compounds of general formula IV, wherein R¹ or R² or both R¹ and R² is
cyano (scheme 7), may be prepared from compounds of general formula XV, using
15 cyanation reactions as described above. Compounds of general formula III, wherein R¹ or
R² or both R¹ and R² is cyano, may be prepared from compounds of general formula XIV,
using cyanation reactions as described above.

Compounds of the general formula III, wherein R¹ is C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl,
20 C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl or
halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl (scheme 6), may be prepared from compounds of
the general formula XIV, by means of cross-coupling reactions as described above (scheme
6).

25 Compounds of the general formula III, wherein R² 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 or
halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl (scheme 6), may be prepared from compounds of
the general formula XIV, by means of cross-coupling reactions as described above (scheme
6).

30

Compounds of the general formula IV, wherein R¹ 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 or
halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl (scheme 6), may be prepared from compounds of

47

the general formula XV, by means of cross-coupling reactions as described above (scheme 6).

Compounds of the general formula IV, wherein R² 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 or halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl (scheme 6), may be prepared from compounds of the general formula XV, by means of cross-coupling reactions as described above (scheme 6).

Compounds of general formula IV, wherein R¹ or R² or both R¹ and R² is C₁₋₆-alk(en/yn)xyloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)xyloxy or C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)xyloxy, may be prepared from compounds of general formula XV by reaction with the appropriate lithium-, sodium-, or potassium alcoholates or alcohols in the presence of base such as lithium-, sodium-, or potassium hydroxide, lithium-, sodium-, or potassium hydride, and with or without the addition of a catalyst such as copper sulfate, in a suitable solvent such as dioxane, at suitable temperatures, such as room temperature or reflux temperature.

Compounds of general formula III, wherein R¹ or R² or both R¹ and R² is C₁₋₆-alk(en/yn)xyloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)xyloxy or C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)xyloxy, may be prepared from compounds of general formula XIV by reaction with the appropriate lithium-, sodium-, or potassium alcoholates or alcohols in the presence of base such as lithium-, sodium-, or potassium hydroxide, lithium-, sodium-, or potassium hydride, and with or without the addition of a catalyst such as copper sulfate, in a suitable solvent such as dioxane, at suitable temperatures, such as room temperature or reflux temperature.

Additionally, for further variation of R¹ and R², 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 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, 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 alcohols under conditions known as the *Mitsunobu* reaction (O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1).

- 5 Compounds containing functional groups, such as hydroxy groups, not compatible with suggested reaction conditions, can be protected and deprotected by methods known to chemists skilled in the art, for example as described by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, 2nd edition, Wiley Interscience, 1991. In particular, hydroxy groups can be protected as, but not limited to, methyl-, *tert*-butyl-, trialkylsilyl-,
10 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
15 carbon in suitable solvents such as methanol, ethanol or tetrahydrofuran, at suitable temperatures for example 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.

20

Preparation of the compounds of the invention

Examples

- Analytical LC-MS data were obtained on a PE Sciex API 150EX instrument equipped with
25 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 µm 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
30 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 µm 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 µm particle size; Solvent system: 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 gas chromatograph fitted with a Phenomenex column (Zebron 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 dimethyl sulfoxide (99.8%D) was used as solvent. Tetramethylsilane was used as internal reference standard. Chemical shift values are expressed in ppm-values relative to tetramethylsilane. 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.

Preparation of intermediates

4-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-yl)-morpholine.

2-Amino-4,6-dimethylpyridine (50 g), bis(2-chloroethyl)ether (57.5 mL), sodium iodide (6.13 g) and triethylamine (137 mL) were mixed in dry *N,N*-dimethylformamide (1 L) under argon and heated to 150 °C for 16 hours. Water/brine/saturated aqueous sodium bicarbonate (2:1:1, 750 mL) were added to the cooled reaction mixture and it was extracted with ethyl acetate (5x 200 mL). The combined organic phases were concentrated *in vacuo* to app. 500

mL. Water (500 mL) and concentrated aqueous hydrochloric acid (35 mL) were added, the phases separated and the aqueous phase washed with ethyl acetate (200 mL). The aqueous phase was made basic with the addition of concentrated aqueous sodium hydroxide (50 mL) and extracted with isopropyl acetate (5x 200 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to furnish 44.0 g (56% yield) of the title compound as a black oil. The crude product was used without further purification. GC-MS (*m/z*) 192 (M^+); t_R = 5.60. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2.08 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.39 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 6.05 (s, 1H), 6.44 (s, 1H).

10 4-(4,6-Dimethyl-5-nitro-pyridin-2-yl)-morpholine.

To 4-(4,6-dimethyl-pyridin-2-yl)-morpholine (9.4 g) dissolved in trifluoroacetic acid (250 mL) cooled to 0 °C was added sodium nitrite (3.54 g) over 15 minutes and the reaction mixture was then stirred 15 minutes at 0 °C. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to app. 100 mL and the pH adjusted to 11 with concentrated aqueous sodium hydroxide (150 mL). Brine (200 mL) was added and the mixture was extracted with diethyl ether (4x 150 mL), the organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude product was subjected to flash chromatography (SiO₂, heptane/ethylacetate 4:1) to furnish 2.01 g (17% yield) of the title compound as a yellow solid. GC-MS (*m/z*) 237 (M^+); t_R = 7.69. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2.28 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 6.72 (s, 1H).

2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-ylamine.

Glacial acetic acid (25 mL) was added slowly to a mixture of zinc dust (2.76 g) and 4-(4,6-dimethyl-5-nitro-pyridin-2-yl)-morpholine (2.01 g) in tetrahydrofuran (100 mL) cooled to 0 °C. The reaction mixture was then stirred for 16 hours at 25 °C, filtered through celite, made basic with 25% aqueous ammonia and extracted with tetrahydrofuran (3x 75 mL). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to furnish 1.76 g (100%) of the title compound as a dark red solid. GC-MS (*m/z*) 207 (M^+); t_R = 7.27. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2.07 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.16 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 4.10 (b, 2H), 6.38 (s, 1H).

4-(4,6-Dichloropyridin-2-yl)-morpholine.

Morpholine (5.0 g) was added to a suspension of 2,4,6-trichloropyridine (10.0 g) and sodium carbonate (5.9 g) in acetonitrile (100 mL). The reaction mixture was then stirred at 70 °C for 16 hours, cooled to ambient temperature, filtered through celite and concentrated *in vacuo*. The crude product was subjected to flash chromatography (SiO₂, heptane/ethylacetate 4:1) to furnish 3.90 g (30% yield) of the title compound as an off-white solid. LC-MS (*m/z*) 323.8 (M⁺); *t_R* = 3.10, (UV, ELSD) 98.5%, 98.9%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.50 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 6.67 (s, 1H).

4-(4,6-Dichloro-5-nitropyridin-2-yl)-morpholine.

To a solution of 4-(4,6-dichloropyridin-2-yl)-morpholine (3.90 g) in concentrated sulfuric acid (40 mL) was added potassium nitrate (1.80 g) over 10 minutes. The reaction mixture was stirred for 16 hours at ambient temperature and then poured in to crushed ice (500 g). The reaction mixture was made alkaline with concentrated sodium hydroxide and extracted with ethyl acetate (2x100 mL). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude product was subjected to flash chromatography (SiO₂, heptane/ethylacetate 3:1) to furnish 2.26 g (49% yield) of the title compound as a yellow solid. LC-MS (*m/z*) 278.0 (M⁺); *t_R* = 3.10, (UV, ELSD) 96.5%, 98.8%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.62 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 6.50 (s, 1H).

20

4-(4-Chloro-6-methoxy-5-nitropyridin-2-yl)-morpholine and 4-(6-Chloro-4-methoxy-5-nitropyridin-2-yl)-morpholine.

To a solution of 4-(4,6-dichloro-5-nitropyridin-2-yl)-morpholine (2.02 g) in methanol (15 ml) was added sodium methoxide (0.98 g) and the mixture was heated for 16 hours at 65 °C.

After cooling to ambient temperature the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The crude product was subjected to flash chromatography (SiO₂, heptane/ethylacetate 3:1) to furnish 0.89 g (45% yield) of 4-(4-chloro-6-methoxy-5-nitropyridin-2-yl)-morpholine (fast eluting band) and 0.38 g (19%) of 4-(6-chloro-4-methoxy-5-nitropyridin-2-yl)-morpholine (late eluting band), both as yellow solids.

4-(4-chloro-6-methoxy-5-nitropyridin-2-yl)-morpholine: LC-MS (*m/z*) 273 (M⁺); *t_R* = 2.77, (UV, ELSD) 95%, 97 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.60 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.96 (s, 1H), 6.17 (s, 1H).

4-(6-chloro-4-methoxy-5-nitropyridin-2-yl)-morpholine: LC-MS (m/z) 273 (M^+); t_R = 2.39, (UV, ELSD) 93%, 95%. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 3.57 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 5.95 (s, 1H).

5 4-Chloro-2-methoxy-6-morpholin-4-ylpyridin-3-ylamine

To a solution of 4-(4-chloro-6-methoxy-5-nitropyridin-2-yl)-morpholine (0.82 g) in concentrated hydrochloric acid (50 mL) was added a solution of stannous dichloride (3.38 g) in concentrated hydrochloric acid (80 mL). The reaction mixture was heated to 75 °C for 1 hour and then poured on to crushed ice (400 g) and extracted with ethyl acetate (2x100
10 mL). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*, to furnish 0.45 g (61% yield) of the title compound as an off-white solid. LC-MS (m/z) 244 (M^+); t_R = 1.48, (UV, ELSD) 89%, 94%. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 3.30 (m, 4H), 3.65 (br s, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 6.20 (s, 1H).

15 2-Chloro-4-methoxy-6-morpholin-4-ylpyridin-3-ylamine

To a solution of 4-(6-chloro-4-methoxy-5-nitropyridin-2-yl)-morpholine (0.38 g) in concentrated hydrochloric acid (20 mL) was added a solution of stannous dichloride (1.57 g) in concentrated hydrochloric acid (60 mL). The reaction mixture was heated to 75 °C for 5 minutes and then poured on to crushed ice (100 g) and extracted with ethyl acetate (2x20
20 mL). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*, to furnish 0.28 g (83% yield) of the title compound as an off-white solid. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 3.35 (m, 4H), 3.65 (br s, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 6.10 (s, 1H).

Compounds of the invention

25 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

30 *1aa* (2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-carbamic acid benzyl ester.

Benzyl chloroformate (18 mg) was added to a solution of 0.085 M 2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-ylamine and 0.17 M *N,N*-diisopropyl-ethylamine in 1,2-dichloroethane (1 mL). The vial was shaken for 16 hours under argon and concentrated *in*

vacuo. Aqueous sodium hydroxide (1 M, 1 mL) was added and the crude mixture was extracted with isopropyl acetate/tetrahydrofuran (4:1, 2x 1 mL). The organic phase was washed with brine (1 mL), concentrated *in vacuo* and redissolved in 1-propanol/dimethyl sulfoxide (1:1, 0.4 mL) of which 0.2 mL was subjected to preparative LC-MS purification to furnish 4.5 mg (31% yield) of the title compound as an oil. LC-MS (m/z) 342 (MH^+); t_R = 1.58, (UV, ELSD) 99%, 99%.

The following compounds were prepared analogously:

Iab (2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-carbamic acid 2-chloro-benzyl ester.

Yield: 18%. LC-MS (m/z) 376 (MH^+); t_R = 1.78, (UV, ELSD) 99%, 100%.

Iac 2-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide.

Yield: 4%. LC-MS (m/z) 360 (MH^+); t_R = 1.59, (UV, ELSD) 96%, 100%.

Iad 2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide.

Yield: 24%. LC-MS (m/z) 352 (MH^+); t_R = 1.64, (UV, ELSD) 96%, 100%.

Iae N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-thiophen-2-yl-acetamide.

Yield: 16%. LC-MS (m/z) 332 (MH^+); t_R = 1.20, (UV, ELSD) 93%, 99%.

Iaf 3-Cyclohexyl-N-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-propionamide.

Yield: 15%. LC-MS (m/z) 346 (MH^+); t_R = 1.81, (UV, ELSD) 91%, 100%.

Iag (2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-carbamic acid isobutyl ester.

Yield: 29%. LC-MS (m/z) 308 (MH^+); t_R = 1.44, (UV, ELSD) 97%, 99%.

Iah 3-(3-Chloro-phenyl)-N-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-propionamide.

3-(3-Chlorophenyl)propionic acid (20 mg) was stirred at 25°C for 2 hours under argon in oxalyl chloride (2 M in dichloromethane, 1 mL). The solvent was removed *in vacuo* and a solution of 0.085 M 2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-ylamine and 0.17 M *N,N*-diisopropyl-ethylamine in 1,2-dichloroethane (1 mL) was added to the reaction mixture. The vial was shaken for 16 hours under argon and concentrated *in vacuo*. Aqueous sodium

hydroxide (1 M, 1 mL) was added and the crude mixture was extracted with isopropyl acetate/tetrahydrofuran (4:1, 2x 1 mL). The organic phase was washed with brine (1 mL), concentrated *in vacuo* and redissolved in 1-propanol/dimethyl sulfoxide (1:1, 0.4 mL) of which 0.2 mL was subjected to preparative LC-MS purification to furnish 2.3 mg (14%
5 yield) of the title compound as an oil. LC-MS (*m/z*) 374 (MH^+); t_R = 1.71, (UV, ELSD) 99%, 99%.

The following compounds were prepared analogously:

Iai N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(3,5-dimethyl-phenyl)-acetamide.

10 Yield: 19%. LC-MS (*m/z*) 354 (MH^+); t_R = 1.69, (UV, ELSD) 99%, 99%.

Iaj N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3-p-tolyl-propionamide.

Yield: 20%. LC-MS (*m/z*) 354 (MH^+); t_R = 1.64, (UV, ELSD) 99%, 100%.

15 *Iak 2-(3-Chloro-phenyl)-N-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide.*

Yield: 14%. LC-MS (*m/z*) 360 (MH^+); t_R = 1.58, (UV, ELSD) 97%, 99%.

Ial 2-(3,4-Dichloro-phenyl)-N-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide.

Yield: 9%. LC-MS (*m/z*) 395 (MH^+); t_R = 1.84, (UV, ELSD) 97%, 99%.

20

Iam N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-thiophen-3-yl-acetamide.

Yield: 18%. LC-MS (*m/z*) 332 (MH^+); t_R = 1.18, (UV, ELSD) 97%, 99%.

Ian N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-p-tolyl-acetamide.

25 Yield: 16%. LC-MS (*m/z*) 340 (MH^+); t_R = 1.50, (UV, ELSD) 96%, 99%.

Iao 2-(3-Bromo-phenyl)-N-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide.

Yield: 12%. LC-MS (*m/z*) 405 (MH^+); t_R = 1.63, (UV, ELSD) 96%, 99%.

30 *Iap N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide.*

Yield: 20%. LC-MS (*m/z*) 394 (MH^+); t_R = 1.77, (UV, ELSD) 94%, 99%.

Iaq N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-phenyl-acetamide.

Yield: 11%. LC-MS (m/z) 326 (MH^+); t_R = 1.29, (UV, ELSD) 93%, 99%.

Iar 3,5,5-Trimethyl-hexanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide.

5 Yield: 20%. LC-MS (m/z) 348 (MH^+); t_R = 1.97, (UV, ELSD) 93%, 99%.

Ias Octanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide.

Yield: 44%. LC-MS (m/z) 334 (MH^+); t_R = 1.92, (UV, ELSD) 92%, 99%.

10 *Iat N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-naphthalen-2-yl-acetamide.*

Yield: 4%. LC-MS (m/z) 376 (MH^+); t_R = 1.73, (UV, ELSD) 92%, 99%.

Iau Heptanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide.

Yield: 24%. LC-MS (m/z) 320 (MH^+); t_R = 1.56, (UV, ELSD) 90%, 99%.

15

Iav N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(3,4-dimethyl-phenyl)-acetamide.

Yield: 26%. LC-MS (m/z) 354 (MH^+); t_R = 1.65, (UV, ELSD) 77%, 99%.

Iaw 2-Cyclohex-1-enyl-N-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide.

20 Yield: 13%. LC-MS (m/z) 330 (MH^+); t_R = 1.50, (UV, ELSD) 72%, 99%.

Iax N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(4-methoxy-3-methyl-phenyl)-acetamide.

Yield: 16%. LC-MS (m/z) 370 (MH^+); t_R = 1.56, (UV, ELSD) 94%, 99%.

25

Iay N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-acetamide.

Yield: 19%. LC-MS (m/z) 356 (MH^+); t_R = 1.35, (UV, ELSD) 96%, 99%.

Iaz N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3-(4-methoxy-phenyl)-propionamide.

30 Yield: 15%. LC-MS (m/z) 370 (MH^+); t_R = 1.48, (UV, ELSD) 76%, 99%.

56
56*Iba N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-m-tolyl-acetamide.*

m-Tolylacetic acid (0.33 g), *N,N*-diisopropyl-ethylamine (0.90 mL) and *N*-[(dimethylamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]pyridin-1-yl-methylene]-*N*-methyl-methanaminium hexafluoro-phosphate *N*-oxide (1.00 g) were mixed in dry

- 5 *N,N*-dimethylformamide (3 mL) and stirred under argon for 2 minutes. 2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-ylamine (0.30 g) dissolved in dry *N,N*-dimethylformamide (2 mL) was added to the reaction mixture, which was stirred at 25 °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
- 10 over sodium sulfate, concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography (SiO₂, heptane/ethylacetate 3:1) to furnish 0.069 g (14% yield) of the title compound as a white solid. LC-MS (*m/z*) 340 (MH⁺); *t_R* = 1.42, (UV, ELSD) 96%, 100%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 2.00 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.37 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.67 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 9.30 (s, 1H).

15

The following compounds were prepared analogously:

Ibb N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide.

Yield: 14%. LC-MS (*m/z*) 344 (MH⁺); *t_R* = 1.34, (UV, ELSD) 99%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1.99 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.37 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.66 (m, 4H), 6.52

20 (s, 1H), 7.16 (dd, 2H), 7.38 (dd, 2H), 9.33 (s, 1H).

Ibc N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-butyramide.

Yield: 53%. LC-MS (*m/z*) 306 (MH⁺); *t_R* = 1.26, (UV, ELSD) 99%, 98%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1.05 (s, 9H), 2.07 (s, 3H), 2.18 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.37 (m, 4H), 3.67

25 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 9.01 (s, 1H).

Ibd N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(3-fluoro-phenyl)-acetamide.

Yield: 15%. LC-MS (*m/z*) 344 (MH⁺); *t_R* = 1.54, (UV, ELSD) 100%, 100%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 2.00 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.37 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.66 (m, 4H), 6.52

30 (s, 1H), 7.08 (dt, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 9.34 (s, 1H).

57

Ibe 2-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-N-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide.

Yield: 62%. LC-MS (m/z) 344 (MH^+); t_R = 1.58, (UV, ELSD) 99%, 99%. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.14 (m, 4H), 1.42 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.04 (s, 3H),
5 2.10 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 9.04 (s, 1H).

Ibf 2-(3,4-Difluoro-phenyl)-N-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide.

Yield: 9%. LC-MS (m/z) 362 (MH^+); t_R = 1.52, (UV, ELSD) 95%, 99%. ^1H NMR (500
10 MHz, DMSO- d_6): 2.00 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.37 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.66 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 9.32 (s, 1H).

Ibg 4-Methyl-pentanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide.

Yield: 34%. LC-MS (m/z) 306 (MH^+); t_R = 1.33, (UV, ELSD) 100%, 99%. ^1H NMR (500
15 MHz, DMSO- d_6): 0.91 (d, 6H), 1.49 (dt, 2H), 1.58 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.28 (t, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 9.07 (s, 1H).

Ibh 2-Cyclopent-2-enyl-N-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide.

Yield: 13%. LC-MS (m/z) 316 (MH^+); t_R = 1.25, (UV, ELSD) 97%, 94%. ^1H NMR (500
20 MHz, DMSO- d_6): 1.51 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.38 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 5.73 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 9.09 (s, 1H).

Ibi 2-Cyclohexyl-N-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide.

Yield: 12%. LC-MS (m/z) 332 (MH^+); t_R = 1.50, (UV, ELSD) 99%, 95%. ^1H NMR (500
25 MHz, DMSO- d_6): 0.98 (m, 2H), 1.20 (m, 3H), 1.71 (m, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.15 (d, 2H), 2.16 (s, 3H), 3.37 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 9.05 (s, 1H).

Ibj 5-Methyl-hexanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide.

Yield: 40%. LC-MS-TOF (m/z) 320 (MH^+); t_R = 1.51, (UV, ELSD) 97%, 100%. ^1H NMR
30 (500 MHz, DMSO- d_6): 0.87 (d, 6H), 1.21 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 9.05 (s, 1H).

Ibk 2-Cyclopentyl-N-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide.

2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-ylamine (0.22 g) and cyclopentylacetyl chloride (0.19 mL) were dissolved in acetonitrile (5 mL) and heated to 150 °C for 10 minutes in a sealed microwave process vial. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and purified

- 5 by flash chromatography (SiO₂, heptane/ethylacetate 3:1) to furnish 0.17 g (49% yield) of the title compound as a white solid. LC-MS (*m/z*) 318 (MH⁺); *t_R* = 1.40, (UV, ELSD) 97%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1.21 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 9.05 (s, 1H).

10

The following compounds were prepared analogously except *Ibl* and *Ibm* which were recrystallized from ethyl acetate after flash chromatography:

Ibl 3-Cyclopentyl-N-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-propionamide.

Yield: 34%. LC-MS (*m/z*) 332 (MH⁺); *t_R* = 1.57, (UV, ELSD) 99%, 99%. ¹H NMR (500
15 MHz, DMSO-*d*₆): 1.11 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.77 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.28 (t, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 9.06 (s, 1H).

Ibm Hexanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide.

- Yield: 51%. LC-MS (*m/z*) 306 (MH⁺); *t_R* = 1.39, (UV, ELSD) 99%, 99%. ¹H NMR (500
20 MHz, DMSO-*d*₆): 0.88 (t, 3H), 1.31 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.27 (t, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 9.03 (s, 1H).

Ibn N-(4-Chloro-2-methoxy-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-cyclopentylacetamide.

- Yield: 53%. LC-MS (*m/z*) 354 (MH⁺); *t_R* = 2.68, (UV, ELSD) 98%, 99%. ¹H NMR (500
25 MHz, CDCl₃): 1.25 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.45 (m, 3H), 3.45 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 6.50 (s, 1H).

Ibo N-(2-Chloro-4-methoxy-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-cyclopentylacetamide.

- Yield: 69%. LC-MS (*m/z*) 354 (MH⁺); *t_R* = 2.39, (UV, ELSD) 99%, 99%. ¹H NMR (500
30 MHz, CDCl₃): 1.25 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.35 (m, 3H), 3.50 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.00 (s, 1H), 6.45 (s, 1H).

1bp N-(2-Chloro-4-methoxy-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutyramide.

Yield: 56%. LC-MS (m/z) 342 (MH^+); t_R = 2.31, (UV, ELSD) 99%, 99%. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1.10 (s, 9H), 2.25 (s, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.00 (s, 1H), 6.45 (s, 1H).

5

1bq N-(4-Chloro-2-methoxy-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutyramide.

Yield: 68%. LC-MS (m/z) 342 (MH^+); t_R = 1.39, (UV, ELSD) 99%, 99%. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): 1.10 (s, 9H), 2.15 (s, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).

10

1br N-(4-Chloro-2-methoxy-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-propionamide.

Yield: 71%. LC-MS (m/z) 300 (MH^+); t_R = 0.97, (UV, ELSD) 98%, 98%. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): 1.05 (t, 3H), 2.25 (q, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 9.00 (s, 1H).

15

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

Name	Supplier	CAS no.	Cat.no.
1-Cyclohexenylacetic acid	Alfa	18294-87-6	19462
3,4-Difluorophenylacetic acid	ABCR	658-93-5	F02874E
3-Bromophenylacetic acid	Aldrich	1878-67-7	28,886-1
3-Chlorophenylacetic acid	Aldrich	1878-65-5	C6,335-9
3-(Trifluoromethyl)phenylacetic acid	Aldrich	351-35-9	19,335-6
2-Amino-4,6-dimethylpyridine	Aldrich	5407-87-4	A5,180-7
2-Chlorobenzyl chloroformate	Aldrich	39545-31-8	49,379-1
2-Cyclopentene-1-acetic acid	Aldrich	13668-61-6	C11,285-2
2-Naphthylacetic acid	Aldrich	581-96-4	31,791-8
2-Phenylacetic acid	Aldrich	103-82-2	P1,662-1
2,4,6-trichloropyridine	Aldrich	16063-69-7	63,353-4
3-(3-Chlorophenyl)propionic acid	ABCR	21640-48-2	TWC2925
3-(4-Methoxyphenyl)propionic acid	Aldrich	1929-29-9	M2,352-7
3-(4-Methylphenyl)propionic acid	Aldrich	1505-50-6	11,826-5
3,4-Dichlorophenylacetic acid	Aldrich	5807-30-7	28,000-3

3,4-Dimethylphenylacetic acid	Vitas-M	17283-16-8	TBB000367
3,5,5-Trimethylhexanoic acid	Acros	3302-10-1	26944-0250
3,5-Dimethylphenylacetic acid	ABCR	42288-46-0	C-42288-46
3-Cyclohexylpropionyl chloride	Acros	39098-75-4	35071-0250
3-Cyclopentylpropionyl chloride	Aldrich	104-97-2	26,859-3
3-Fluorophenylacetic acid	Aldrich	331-25-9	24,804-5
4-Chlorophenylacetyl chloride	Lancaster	25026-34-0	6317
4-Fluorophenylacetic acid	Aldrich	405-50-5	F1,330-4
4-Methoxy-3-methylphenylacetic acid	Vitas-M	4513-73-9	TBB000371
4-Methoxyphenylacetic acid	Aldrich	104-01-8	M1,920-1
4-Methylpentanoic acid	Aldrich	646-07-1	27,782-7
5-Methylhexanoic acid	Matrix	628-46-6	3527
Benzyl chloroformate	Aldrich	501-53-1	11,993-8
Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-acetic acid	Aldrich	1007-01-8	12,726-4
Bis-(2-chloroethyl)ether	Aldrich	111-44-4	C4,113-4
Cyclohexyl-acetic acid	Aldrich	5292-21-7	C10,450-7
Cyclopentylacetyl chloride	Lancaster	1122-99-2	14562
Heptanoic acid	Aldrich	111-14-8	14,687-0
Hexanoyl chloride	Aldrich	142-61-0	29,465-9
Isobutyl chloroformate	Aldrich	543-27-1	17,798-9
<i>m</i> -Tolylacetic acid	Aldrich	621-36-3	T3,809-1
<i>N</i> -[(Dimethylamino)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>] pyridin-1-ylmethylene]- <i>N</i> -methylmethanaminium hexafluorophosphate <i>N</i> -oxide	Fluka	148893-10-1	11373
Octanoic acid	Aldrich	124-07-2	15,375-3
Oxalyl chloride	Aldrich	79-37-8	32,042-0
<i>p</i> -Tolylacetic acid	Aldrich	622-47-9	T3,810-5
sodium iodide	Aldrich	7681-82-5	32,245-8
sodium nitrite	Aldrich	7632-00-0	51,091-2
<i>Tert</i> -butylacetic acid	Aldrich	1070-83-3	B8,840-3

66

Thiophen-2-acetyl chloride	Aldrich	39098-97-0	19,599-5
Thiophene-3-acetic acid	Aldrich	6964-21-2	22,063-9
Trans-2-phenyl-1-cyclopropanecarbonyl chloride	Aldrich	939-87-7	13,430-9
Zinc	Aldrich	52374-36-4	20,998-8

In vitro and in vivo testing

The compounds of the invention have been tested and shown effect in at least one 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 confluent mono-layer on the day before the experiment. The cells were loaded with 1 µCi/ml [⁸⁶Rb] over night. On the day of the experiment cells were washed with a HBSS-containing buffer (Hanks balanced salt solution provided from Invitrogen, cat# 14025-050). Cells were pre-incubated with drug for 30 minutes and the ⁸⁶Rb⁺ efflux was stimulated by a submaximal concentration of 15 mM
20 potassium chloride in the continued presence of drug for additional 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 sodium hydroxide and the amount of ⁸⁶Rb⁺ was counted. The relative efflux was calculated ((CPM_{super}/(CPM_{super}+ CPM_{cell}))_{Cmpd}/(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 in CHO cells

- 5 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
- 10 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
- 15 activation threshold for the current and on the maximum induced current were studied.

- 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
- 20 in diseases with increased neuronal activity - like epilepsy.

Electrophysiological recordings of KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 or KCNQ5 channels in oocytes

- Voltage-activated KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 or KCNQ5 currents were recorded from
- 25 *Xenopus* oocytes injected with mRNA coding for KCNQ2, KCNQ2+KCNQ3 or KCNQ5 ion channels (Wang et al., *Science* 1998, 282, 1890-1893; Lerche et al., *J Biol Chem* 2000, 275, 22395-400). KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 or KCNQ5 potassium channels were activated by voltage steps from the membrane holding potential (between - 100 mV and - 40 mV) up to + 40 mV in increments of 5-20 mV (or by a ramp protocol). The electrophysiological
- 30 effects induced by the compounds were evaluated on various parameters of the voltage-activated KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 or KCNQ5 currents. Especially effects on the activation threshold for the current and on the maximum induced current were studied.

63
b

The hyperpolarizing effects of some of the compounds were also tested directly on the membrane potential during current clamp.

Maximum electroshock

- 5 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).

Pilocarpine induced seizures

- 10 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).

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

- 25 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

64
64

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).

5

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

10 crossed in a test cage (Watson et al. *Neuropharmacology* 1997, 36, 1369-1375).

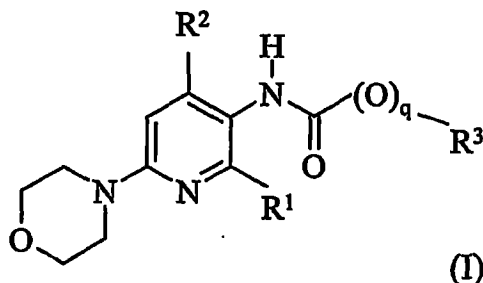
Hypothermic actions on the animals core body temperature of the compound were measured by either rectal probe or implanted radiotelemetry transmitters capable of measuring temperature (Keeney et al. *Physiology and Behaviour* 2001, 74, 177-184).

15 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:



wherein:

- 5 q is 0 or 1;
 each of R¹ and R² is independently 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, 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)oxy, C₃₋₈-cycloalk(en)oxy and C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)oxy; and
 10 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, optionally substituted Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, optionally substituted Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, optionally substituted Aryl-C₃₋₈-cycloalk(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, 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, 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, NR⁴R⁵-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, NR⁴R⁵-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, NR⁴R⁵-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-C₃₋₈-cycloalk(en)yl and halo-C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl; wherein
 15 each of R⁴ and R⁵ is independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl and C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl;
 20 as the free base or salts thereof.
 25

66
66

2. A compound according to claim 1 wherein q is 0.
3. A compound according to claim 1 wherein q is 1.
- 5 4. A compound according to any one of claims 1-3 wherein each of R¹ and R² is independently 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, C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy and halogen.
- 10 5. A compound according to claim 4 wherein both R¹ and R² are C₁₋₆-alk(en/yn)yl.
6. A compound according to claim 4 wherein R¹ is C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy and R² is halogen, or wherein R¹ is halogen and R² is C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy.
- 15 7. A compound according to any one of claims 1-6 wherein 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, optionally substituted Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, optionally substituted Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl, optionally substituted Aryl-C₃₋₈-cycloalk(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,
- 20 8. A compound according to claim 7 wherein R³ is selected from the group consisting of C₁₋₈-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, optionally substituted Aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, optionally substituted Aryl-C₃₋₈-cycloalk(en)yl and Heteroaryl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl.
- 25 9. A compound according to any one of claims 1, 7 and 8 wherein optionally substituted Aryl may be substituted with one or more substituent indepently 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, 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 and C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy.
- 30

67
69

10. A compound according to claim 9 wherein optionally substituted Aryl may be substituted with one or more substituent independently selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and C₁₋₆-alk(en/yn)loxy.
- 5 11. A compound according to any one of Claims 1-10, said compounds being selected from the group consisting of:
- (2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-carbamic acid benzyl ester;
 - (2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-carbamic acid 2-chloro-benzyl ester;
 - 2-(4-Chloro-phenyl)-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide;
 - 2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide;
 - N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-thiophen-2-yl-acetamide;
 - 3-Cyclohexyl-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-propionamide;
 - (2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-carbamic acid isobutyl ester;
 - 3-(3-Chloro-phenyl)-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-propionamide;
 - N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(3,5-dimethyl-phenyl)-acetamide;
 - N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3-p-tolyl-propionamide;
 - 2-(3-Chloro-phenyl)-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide;
 - 2-(3,4-Dichloro-phenyl)-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide;
 - N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-thiophen-3-yl-acetamide;
 - N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-p-tolyl-acetamide;
 - 2-(3-Bromo-phenyl)-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide;
 - N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide;
 - N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-phenyl-acetamide;
 - 3,5,5-Trimethyl-hexanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide;
 - Octanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide;
 - N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-naphthalen-2-yl-acetamide;
 - Heptanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide;
 - N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(3,4-dimethyl-phenyl)-acetamide;
 - 2-Cyclohex-1-enyl-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide;
 - N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(4-methoxy-3-methyl-phenyl)-

acetamide;

N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-acetamide;

N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3-(4-methoxy-phenyl)-

propionamide;

N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-*m*-tolyl-acetamide;

N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide;

N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-butyramide;

N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(3-fluoro-phenyl)-acetamide;

2-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-

acetamide;

2-(3,4-Difluoro-phenyl)-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide;

4-Methyl-pentanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide;

2-Cyclopent-2-enyl-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide;

2-Cyclohexyl-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide;

5-Methyl-hexanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide;

2-Cyclopentyl-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide;

3-Cyclopentyl-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-propionamide; and

Hexanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide

N-(4-Chloro-2-methoxy-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-cyclopentylacetamide

N-(2-Chloro-4-methoxy-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-cyclopentylacetamide

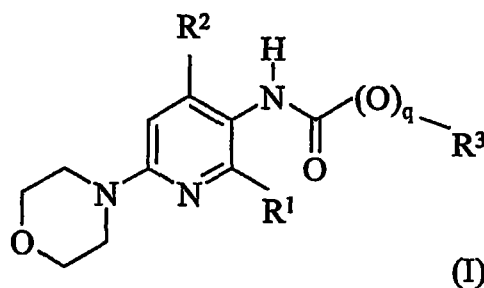
N-(2-Chloro-4-methoxy-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutyramide

N-(4-Chloro-2-methoxy-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutyramide

N-(4-Chloro-2-methoxy-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-propionamide

as the free base or salts thereof.

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



15. Use according to Claim 14 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
16. Use according to Claim 15 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
17. Use according to Claim 15 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
18. Use according to Claim 15 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.
- 20
19. Use according to Claim 15 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.
- 25
- 30

DERIVADOS DE PIRIDINA SUSTITUIDOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con compuestos que son abridores de los canales iónicos de potasio de la familia KCNQ. Los compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades sensibles a la abertura de los canales iónicos de potasio de la familia KCNQ, donde una de dichas enfermedades es epilepsia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los canales iónicos son proteínas celulares que regulan el flujo de iones, por ejemplo, potasio, calcio, cloruro y sodio, dentro y fuera de las células. Dichos canales se presentan en todas las células humanas y de animales, y afectan una variedad de procesos, entre ellos, la transmisión neuronal, la contracción muscular y la secreción celular.

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

Una subclase de genes del canal de potasio comprende la familia KCNQ. Se ha demostrado que hay mutaciones subyacentes en cuatro de cinco genes KCNQ, en enfermedades como arritmias cardíacas, sordera y epilepsia (Jentsch, *Nature Reviews Neuroscience*, 2000, 1, 21-30).

Se cree que el gen KCNQ4 codifica la correlación molecular de un canal de potasio hallado en células pilosas externas de la cóclea y en células pilosas Tipo I del aparato vestibular, en donde las mutaciones pueden conducir a una forma de sordera heredada.

KCNQ1 (KvLQT1) está ensamblado con el producto del gen KCNE1 (proteína de canal K(+) mínimo) en el corazón, para formar una corriente K(+) de tipo rectificadora de demora cardíaca. Las mutaciones en este canal pueden provocar una forma del síndrome de QT largo heredado tipo 1 (LQT1), y además, asociarse con una forma de sordera (Robbins, *Pharmacol. Ther.*, 2001, 90, 1-19).

Los genes KCNQ2 y KCNQ3 se descubrieron en 1988, y parecen estar mutados en una forma heredada de epilepsia, conocida como convulsiones neonatales familiares benignas (Rogaski, *Trends in Neurosciences*, 2000, 23, 393-398). Las proteínas codificadas por las proteínas KCNQ2 y KCNQ3 se ubican en las neuronas piramidales de la corteza humana y en el hipocampo, regiones del cerebro asociadas con la generación y propagación de convulsiones (Cooper y col., *Proceedings National Academy of Science U. S. A.*, 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 no inactivante hallada en muchos tipos celulares neuronales. En cada tipo celular, es dominante en el control de la excitabilidad de la membrana, por ser la única corriente sostenida en el rango de iniciación de potencial de acción (Marrion, *Annual Review Physiology*, 1997, 59, 483-504). La modulación de la corriente M posee drásticos efectos sobre la excitabilidad neuronal; por ejemplo, la activación de la corriente reducirá la excitabilidad neuronal. Los abridores de estos canales KCNQ, o activadores de la corriente M, reducirán la excesiva actividad neuronal, y por lo tanto, podrán usarse en el tratamiento de convulsiones y otras enfermedades y trastornos caracterizados por la excesiva actividad

neuronal, tales como la hiperexcitabilidad neuronal, por ejemplo, trastornos convulsivos, epilepsia y dolor neuropático.

Retigabine (D-23129; éster etílico de ácido *N*-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil)carbámico) y sus análogos se describen en EP 554543. Retigabine es un compuesto anticonvulsivo con amplio espectro y potentes propiedades anticonvulsivas, tanto *in vitro* como *in vivo*. Es activo luego de la administración oral e intraperitoneal en ratas y ratones, en un rango de ensayos anticonvulsivos que abarca: convulsiones inducidas por vía eléctrica; convulsiones inducidas por vía química mediante pentilentetrazol, picrotoxina y N-metil-D-aspartato (NMDA), y en un modelo animal genético, el ratón DBA/2 (Rostock y col., *Epilepsy Research*, 1996, 23, 211-223). Además, retigabine es activo en el modelo de activación propagada de núcleo amigdalino de convulsiones parciales complejas, lo que indica además que este compuesto tiene potencial para tratamiento anticonvulsivo. En ensayos clínicos, retigabine recientemente ha demostrado eficacia en la reducción de la incidencia de convulsiones en pacientes epilépticos (Bialer y col., *Epilepsy Research*, 2002, 51, 31-71).

Se ha demostrado que retigabine activa una corriente K(+) en células neuronales, y la farmacología de esta corriente inducida exhibe concordancia con la farmacología publicada del canal M, que ha sido correlacionada recientemente con el heteromultímero del canal K(+) KCNQ2/3. Esto sugiere que la activación de los canales KCNQ2/3 puede ser responsable de algo de la actividad anticonvulsiva de este agente (Wickenden y col., *Molecular Pharmacology*, 2000, 58, 591-600), y que otros agentes que funcionen con el mismo mecanismo pueden tener usos similares.

Además, se ha informado que los canales KCNQ 2 y 3 están regulados en forma ascendente en modelos de dolor neuropático (Wickenden y col., *Society for Neuroscience Abstracts*, 2002, 454.7); y se ha extraído la hipótesis de que los

moduladores del canal de potasio son activos tanto en dolor neuropático como en epilepsia (Schroder y col., *Neuropharmacology*, 2001, 40, 888-898).

Se ha demostrado también que retigabine es beneficioso en modelos animales de dolor neuropático (Blackburn-Munro y Jensen, *European Journal of Pharmacology*, 2003, 460, 109-116), y por lo tanto, se sugiere que los abridores de los canales KCNQ serán útiles en el tratamiento de trastornos del dolor, entre ellos, dolor neuropático.

Se informa que la ubicación de ARNm del canal KCNQ es en el cerebro y en otras áreas del sistema nervioso central asociadas con el dolor (Goldstein y col., *Society for Neuroscience Abstracts*, 2003, 53.8).

Además de su función en el dolor neuropático, la expresión de ARNm para KCNQ 2-5 en los ganglios de raíz posterior y del trigémino y en el núcleo caudado del trigémino implica que los abridores de estos canales también pueden afectar el procesamiento sensitivo del dolor por migraña (Goldstein y col., *Society for Neuroscience Abstracts*, 2003, 53.8).

Informes recientes demuestran que el ARNm para KCNQ 3 y 5, además de aquel para KCNQ2, se expresa en astrocitos y en neuroglíocitos. Por consiguiente, los canales KCNQ 2; 3 y 5 pueden ayudar a modular la actividad sináptica en el SNC, y contribuir a los efectos neuroprotectores de los abridores del canal KCNQ (Noda y col., *Society for Neuroscience Abstracts*, 2003, 53.9).

De esta manera, retigabine y otros moduladores de KCNQ pueden exhibir protección contra los aspectos neurodegenerativos de la epilepsia, ya que se ha demostrado que retigabine impide la neurodegeneración de miembros y la expresión de marcadores de apoptosis luego del estado epiléptico inducido por ácido cáínico en la rata (Ebert y col., *Epilepsia*, 2002, 43, Sup. 5, 86-95). Esto puede tener importancia en la prevención del avance de la epilepsia en los pacientes; esto es, que los compuestos pueden ser antiepileptógenos. Se ha

demostrado también que retigabine demora el avance de la activación propagada del hipocampo en la rata, otro modelo de desarrollo de epilepsia (Tober y col., *European Journal Of Pharmacology*, 1996, 303, 163-169).

Por lo tanto, se sugiere que estas propiedades de retigabine y de otros moduladores de KCNQ pueden evitar el daño neuronal inducido por la excesiva activación neuronal, y que dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, y pueden modificar la enfermedad (o ser antiepiléptógenos) en pacientes con epilepsia.

Dado que los compuestos anticonvulsivos como las benzodiazepinas y el clorometiazol se usan clínicamente en el tratamiento del síndrome de abstinencia de etanol, y que otros compuestos anticonvulsivos, por ejemplo, gabapentina, son muy eficaces en modelos animales de este síndrome (Watson y col., *Neuropharmacology*, 1997, 36, 1369-1375), se espera, en consecuencia, que otros compuestos anticonvulsivos, tales como los abridores de KCNQ, sean eficaces en esta afección.

El ARNm para las subunidades KCNQ 2 y 3 se encuentra en regiones del cerebro asociadas con la ansiedad y las conductas emocionales tales como el trastorno bipolar, por ejemplo, en el hipocampo y el núcleo amigdalino (Saganich y col., *Journal of Neuroscience*, 2001, 21, 4609-4624). Según se ha informado, retigabine es activo en algunos modelos animales de conductas de tipo ansiedad (Hartz y col., *Journal of Psychopharmacology*, 2003, 17, Sup. 3, A28, B16), y otros compuestos anticonvulsivos utilizados en el campo clínico se usan en el tratamiento del trastorno bipolar. Por lo tanto, los abridores de KCNQ pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos de ansiedad y trastorno bipolar.

WO 2001 96540 describe el uso de moduladores de la corriente M, formada por la expresión de genes KCNQ2 y KCNQ3, para insomnio, mientras

27
27

que WO 2001 092526 describe que los moduladores de KCNQ5 pueden utilizarse para el tratamiento de trastornos del sueño.

WO 01/022953 describe el uso de retigabine para la profilaxis y el tratamiento del dolor neuropático, tal como alodinia, dolor hiperalgésico, dolor fantasma, dolor neuropático relacionado con neuropatía diabética y dolor neuropático relacionado con migraña.

WO 02/049628 describe el uso de retigabine para el tratamiento de trastornos de ansiedad, tales como ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad de tipo pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, ansiedad de rendimiento, trastorno de estrés postraumático, reacción de estrés agudo, trastornos de adaptación, trastornos hipocondríacos, trastorno de ansiedad por separación, agorafobia y fobias específicas.

WO 97/15300 describe el uso de retigabine para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer; corea de Huntington; esclerosis, tal como esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Creutzfeld-Jakob; enfermedad de Parkinson; encefalopatías inducidas por sida o infección por virus de rubéola, virus de herpes, *Treponema buccale* y patógenos desconocidos; neurodegeneraciones inducidas por traumatismos; estados de hiperexcitación neuronal tales como en casos de abstinencia de medicamentos o intoxicación; y enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso periférico, tales como polineuropatías y polineuritis.

Se ha hallado además que los abridores del canal KCNQ son eficaces en el tratamiento del accidente cerebrovascular; por lo tanto, puede esperarse que los abridores de KCNQ selectivos sean eficaces en el tratamiento del accidente cerebrovascular (Schroder y col., *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 demostrado que los canales KCNQ son expresados en circuitos dopaminérgicos y colinérgicos en el cerebro, asociados con el sistema de recompensa cerebral, en particular, el área tegmental anterior (Cooper y col., *J. Neurosci.*, 2001, 21, 9529-9540). Por lo tanto, se espera que los abridores del canal KCNQ sean eficaces en trastornos de hiperexcitabilidad que comprometen el sistema de recompensa cerebral, tales como el abuso de cocaína, la abstinencia de nicotina y la abstinencia de etanol.

Los canales de potasio compuestos de las subunidades KCNQ4 son expresados en el oído interno (Kubisch y col., *Cell*, 1999, feb. 5; 96 (3); 437-46), y por lo tanto, se espera que la abertura de estos canales pueda tratar el acúfenos.

En consecuencia, se observa un gran deseo de nuevos compuestos que sean potentes abridores de la familia KCNQ de canales de potasio.

Además, se desean nuevos compuestos con mejores propiedades en relación con compuestos conocidos, que sean abridores de la familia KCNQ de canales de potasio, tales como retigabine. Se desea la mejoría de uno o más de los siguientes parámetros:

semivida, aclaramiento, selectividad, interacciones con otras medicaciones, biodisponibilidad, potencia, capacidad de formulación, estabilidad química, estabilidad metabólica, permeabilidad de membrana, solubilidad e índice terapéutico. La mejoría de dichos parámetros puede lograr mejorías tales como:

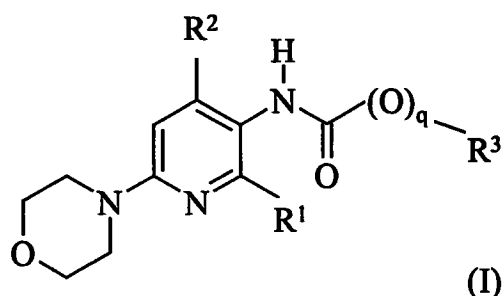
- mejor régimen de dosificación, mediante la reducción de la cantidad de dosis necesarias por día;
- facilidad de administración a pacientes que toman múltiples medicaciones;
- menos efectos colaterales;
- mayor índice terapéutico;
- mejor tolerancia; o

- mejor cumplimiento.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Un objetivo de la invención es la provisión de compuestos que son potentes abridores de la familia KCNQ de canales de potasio.

Los compuestos de la invención son derivados de piridina sustituidos de la fórmula I que se muestra a continuación, como la base libre o una de sus sales:



donde:

R¹, R², R³ y q se definen a continuación.

La invención proporciona un compuesto de fórmula I para el uso como un medicamento.

La invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La invención provee el uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos convulsivos, trastornos de ansiedad, dolor neuropático y trastornos de dolor de migraña o trastornos neurodegenerativos.

Además, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula I en un método para el tratamiento de trastornos convulsivos, trastornos de ansiedad, dolor neuropático y trastornos de dolor de migraña o trastornos neurodegenerativos.

DEFINICIÓN DE SUSTITUYENTES

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

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. "Halo" significa halógeno.

"Ciano" designa



que está unido al resto de la molécula por medio del átomo de carbono.

La expresión "alqu_{C₁₋₆}(en/in)ilo" significa alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆.

El término "alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono, por ejemplo, sin limitación, 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 "alquenilo C₂₋₆" se refiere a un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene de dos a seis átomos de carbono y un doble enlace, por ejemplo, sin limitación, etenilo, propenilo y butenilo.

El término "alquinilo C₂₋₆" se refiere a un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene de dos a seis átomos de carbono y un triple enlace, por ejemplo, sin limitación, etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión "alqu_{C₁₋₈}(en/in)ilo" significa alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ o alquinilo C₂₋₈.

El término "alquilo C₁₋₈" se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de uno a ocho átomos de carbono, por ejemplo, sin limitación, 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, hex-3-ilo, 2-metil-4,4-dimetil-pent-1-ilo y hept-1-ilo.

8/31

El término "alquenilo C_{2-8} " se refiere a un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene de dos a ocho átomos de carbono y un doble enlace, por ejemplo, sin limitación, etenilo, propenilo y butenilo.

El término "alquinilo C_{2-8} " se refiere a un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene de dos a ocho átomos de carbono y un triple enlace, por ejemplo, sin limitación, etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión "cicloalqu C_{3-8} (en)ilo" significa cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo C_{3-8} .

El término "cicloalquilo C_{3-8} " designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene tres a ocho átomos de carbono, por ejemplo, sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bicicloheptilo tal como 2-biciclo[2.2.1]heptilo.

El término "cicloalquenilo C_{3-8} " designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene tres a ocho átomos de carbono y un doble enlace, por ejemplo, sin limitación, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

El término "heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8} " significa heterocicloalquilo C_{3-8} o heterocicloalquenilo C_{3-8} .

El término "heterocicloalquilo C_{3-8} " designa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico donde el anillo está formado por 3 a 8 átomos seleccionados de 2-7 átomos de carbono y 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de modo independiente de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de heterocicloalquilos C_{3-8} son pirrolidina, azepano, morfolina, piperidina, piperazina y tetrahidrofurano.

El término "heterocicloalquenilo C_{3-8} " designa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico con un doble enlace, donde el anillo está formado por 3 a 8 átomos seleccionados de 2-7 átomos de carbono y 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de modo independiente de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de heterocicloalquenos C_{3-8} son dihidropirrol, dihidrofurano y dihidrotiofeno.

Cuando heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8} comprende nitrógeno, entonces heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8} está unido al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno del anillo heterocíclico.

Cuando heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8} no comprende nitrógeno, entonces heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8} está unido al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono del anillo heterocíclico.

El término "halo-alqu C_{1-6} (en/in)ilo" designa alqu C_{1-6} (en/in)ilo sustituido con halógeno, por ejemplo, sin limitación, trifluormetilo.

Asimismo, "halo-cicloalq C_{3-8} (en)ilo" designa cicloalq C_{3-8} (en)ilo sustituido con halógeno, por ejemplo, sin limitación, clorociclopropano y clorociclohexano.

De la misma manera, "halo-cicloalq C_{3-8} (en)ilo-alqu C_{1-6} (en/in)ilo" designa halo-cicloalq C_{3-8} (en)ilo unido al resto de la molécula por medio de alqu C_{1-6} (en/in)ilo.

El término "alqu C_{1-6} (en/in)iloxi" designa alqu C_{1-6} (en/in)ilo unido al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno.

Asimismo, "cicloalqu C_{3-8} (en)iloxi" designa cicloalqu C_{3-8} (en)ilo unido al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno.

En las expresiones "cicloalqu C_{3-8} (en)ilo-alqu C_{1-6} (en/in)ilo", "Aril-alqu C_{1-6} (en/in)ilo", "Aril-cicloalqu C_{3-8} (en)ilo", "Aril-cicloalqu C_{3-8} (en)ilo-alqu C_{1-6} (en/in)ilo", "heterocicloalq C_{3-8} (en)ilo-alqu C_{1-6} (en/in)ilo", "alqu C_{1-6} (en/in)ilo-heterocicloalqu C_{3-8} (en)ilo-alqu C_{1-6} (en/in)ilo", "Heteroaril-alqu C_{1-6} (en/in)ilo", "Heteroaril-cicloalqu C_{3-8} (en)ilo", "Heteroaril-cicloalq C_{3-8} (en)ilo-alqu C_{1-6} (en/in)ilo", "NR⁴R⁵-alqu C_{1-6} (en/in)ilo", "NR⁴R⁵-cicloalq C_{3-8} (en)ilo", "NR⁴R⁵-cicloalq C_{3-8} (en)ilo-alqu C_{1-6} (en/in)ilo", "cicloalqu C_{3-8} (en)ilo-alqu C_{1-6} (en/in)iloxi", "alqu C_{1-6} (en/in)iloxi-alqu C_{1-6} (en/in)ilo", "cicloalqu C_{3-8} (en)iloxi-alqu C_{1-6} (en/in)ilo" y "cicloalqu C_{3-8} (en)ilo-alqu C_{1-6} (en/in)iloxi-alqu C_{1-6} (en/in)ilo", los términos "alqu C_{1-6} (en/in)ilo", "cicloalqu C_{3-8} (en)ilo", "Ariilo", "heterocicloalq C_{3-8} (en)ilo", "Heteroarilo", "alqu C_{1-6} (en/in)iloxi" y "cicloalqu C_{3-8} (en)iloxi" se definen como con anterioridad.

El término "Heteroarilo" se refiere a sistemas heteroaromáticos monocíclicos o bicíclicos seleccionados del grupo que consiste en piridina, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, triazol, tetrazol, oxazol, imidazol, tiazol, benzofurano, benzotiofeno e indol.

El término Arilo designa sistemas aromáticos monocíclicos o bicíclicos seleccionados del grupo que consiste en fenilo y naftilo.

El término "Aril-alquC₁₋₆(en/in)ilo opcionalmente sustituido" designa Aril-alquC₁₋₆(en/in)ilo donde la porción Arilo está opcionalmente sustituida, tal como con 1; 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquC₁₋₆(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo, halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, alquC₁₋₆(en/in)iloxi, cicloalquC₃₋₈(en)iloxi y cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)iloxi.

Asimismo, "Aril-cicloalquC₃₋₈(en)ilo opcionalmente sustituido" designa Aril-cicloalquC₃₋₈(en)ilo donde la porción Arilo está opcionalmente sustituida, tal como con 1; 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquC₁₋₆(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo, halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, alquC₁₋₆(en/in)iloxi, cicloalquC₃₋₈(en)iloxi y cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)iloxi.

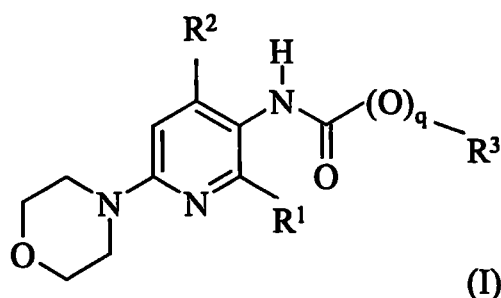
De la misma manera, "Aril-cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo opcionalmente sustituido" designa Aril-cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo donde la porción Arilo está opcionalmente sustituida, tal como con 1; 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquC₁₋₆(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo, halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, alquC₁₋₆(en/in)iloxi, cicloalquC₃₋₈(en)iloxi y cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)iloxi.

84
34

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con derivados de piridina sustituidos que son abridores de los canales de potasio KCNQ.

La presente invención se relaciona con un compuesto representado por la fórmula general I:



donde:

q es 0 ó 1;

cada R^1 y R^2 se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, ciano, $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{halo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{halo-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{halo-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{iloxi}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{iloxi}$ y $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{iloxi}$; y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en $\text{alquC}_{1-8}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{Aril-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, $\text{Aril-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, $\text{Aril-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo-heterocicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{heterocicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo-heterocicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{Heteroaril-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{Heteroaril-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{Heteroaril-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{iloxi-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{iloxi-}$

alquC₁₋₆(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)iloxi-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo y halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo; donde:

cada R⁴ y R⁵ se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquC₁₋₆(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo y cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo; como la base libre o sus sales.

En una realización del compuesto de fórmula I, q es 0;

en otra realización del compuesto de fórmula I, q es 1.

En otra realización del compuesto de fórmula I, cada R¹ y R² se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, ciano, halo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo, halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, alquC₁₋₆(en/in)iloxi, cicloalquC₃₋₈(en)iloxi y cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)iloxi;

en otra realización, cada R¹ y R² se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquC₁₋₆(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, alquC₁₋₆(en/in)iloxi, cicloalquC₃₋₈(en)iloxi y cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)iloxi;

en otra realización, cada R¹ y R² se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en halógeno, ciano y alquC₁₋₆(en/in)ilo y alquC₁₋₆(en/in)iloxi;

en otra realización, cada R¹ y R² se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en alquC₁₋₆(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo y cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo;

en otra realización, R¹ es alquC₁₋₆(en/in)ilo, tal como metilo;

en otra realización, R² es alquC₁₋₆(en/in)ilo, tal como metilo;

en otra realización, R¹ es alquC₁₋₆(en/in)iloxi, tal como metoxi, y R² es halógeno;

en otra realización, R¹ es halógeno, y R² es alquC₁₋₆(en/in)iloxi, tal como metoxi.

Típicamente, tanto R¹ como R² son alquC₁₋₆(en/in)ilo, tal como metilo.

En otra realización del compuesto de fórmula I, R^3 se selecciona del grupo que consiste en $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo-heterocicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{heterocicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo-heterocicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{-alqC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{iloxi-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{iloxi-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{iloxi-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{halo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{halo-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$ y $\text{halo-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$;

en otra realización, R^3 se selecciona del grupo que consiste en $\text{alquC}_{1-8}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{Aril-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, $\text{Aril-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, $\text{Aril-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, $\text{Heteroaril-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{Heteroaril-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{Heteroaril-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$ y $\text{NR}^4\text{R}^5\text{-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$;

en otra realización, R^3 se selecciona del grupo que consiste en $\text{alquC}_{1-8}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{Aril-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, $\text{Aril-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, $\text{Heteroaril-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$ y $\text{NR}^4\text{R}^5\text{-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$;

en otra realización, R^3 se selecciona del grupo que consiste en $\text{alquC}_{1-8}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{Aril-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, $\text{Aril-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, $\text{Aril-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, $\text{Heteroaril-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{Heteroaril-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$ y $\text{Heteroaril-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$.

Típicamente, R^3 se selecciona del grupo que consiste en $\text{alquC}_{1-8}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$ - $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{Aril-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, $\text{Aril-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido y $\text{Heteroaril-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$.

A fin de ilustrar adicionalmente la invención, sin limitarla, una realización de R^3 es $\text{alquC}_{1-8}(\text{en/in})\text{ilo}$;

otra realización de R^3 es $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$ - $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$;

otra realización de R^3 es $\text{Aril-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido;

otra realización de R^3 es $\text{Aril-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido;

otra realización de R^3 es $\text{Heteroaril-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$.

En otra realización del compuesto de fórmula I, cada R^4 y R^5 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$ y $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$ - $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$;

en otra realización, cada R^4 y R^5 se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$ e hidrógeno;

en otra realización, tanto R^4 como R^5 son $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$;

en otra realización, tanto R^4 como R^5 son hidrógeno.

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, cualquier Heteroarilo mencionado, ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor, se selecciona del grupo que consiste en piridina, furano, pirrol, pirazol, triazol, tetrazol, oxazol, imidazol, tiazol, benzofurano, benzotiofeno e indol; en otra realización, cualquier Heteroarilo mencionado, ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor, es tiofeno.

En otra realización adicional del compuesto de fórmula I, cualquier Arilo mencionado, ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor, es fenilo;

en otra realización, cualquier Arilo mencionado, ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor, es naftilo.

28
28

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, cualquier Arilo opcionalmente sustituido mencionado, ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor, puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes.

A fin de ilustrar adicionalmente la invención, sin limitarla, una realización se relaciona con dichos compuestos de fórmula I donde cualquier Arilo opcionalmente sustituido mencionado, ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor, no está sustituido;

en otra realización, cualquier Arilo opcionalmente sustituido mencionado, ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor, está sustituido con 1 sustituyente;

en otra realización, cualquier Arilo opcionalmente sustituido mencionado, ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor, está sustituido con 2 sustituyentes.

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, cualquier Arilo opcionalmente sustituido mencionado, ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor, puede estar sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, cicloalquC₃₋₈(en)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo, halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)iloxi y cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)iloxi;

en otra realización, cualquier Arilo opcionalmente sustituido mencionado, ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor, puede estar sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-alquC₁₋₆(en/in)ilo y alquC₁₋₆(en/in)iloxi.

A fin de ilustrar adicionalmente la invención, sin limitarla, una realización se refiere a dichos compuestos de fórmula I donde cualquier Arilo opcionalmente sustituido mencionado, ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor, está sustituido con halógeno;

en otra realización, cualquier Arilo opcionalmente sustituido mencionado, ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor, está sustituido con alquC₁₋₆(en/in)ilo;

89
39

en otra realización, cualquier Arilo opcionalmente sustituido mencionado, ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor, está sustituido con halo-alquC₁₋₆(en/in)ilo;

en otra realización, cualquier Arilo opcionalmente sustituido mencionado, ya sea solo o como parte de un sustituyente mayor, está sustituido con alquC₁₋₆(en/in)iloxi.

Otra realización se relaciona con un compuesto de fórmula I, como la base libre o una de sus sales, donde dicho compuesto se selecciona de los compuestos del siguiente esquema:

Ejemplo Nro.	Nombre del compuesto
1aa	Éster bencílico de ácido (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico
1ab	Éster 2-cloro-bencílico de ácido (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico
1ac	2-(4-Cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1ad	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 2-fenil-ciclopropanocarboxílico
1ae	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-tiofen-2-il-acetamida
1af	3-Ciclohexil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida
1ag	Éster isobutílico de ácido (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico
1ah	3-(3-Cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida
1ai	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,5-dimetil-fenil)-acetamida
1aj	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-p-tolil-propionamida
1ak	2-(3-Cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1al	2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
1am	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-tiofen-3-il-acetamida
1an	N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-p-tolil-acetamida
1ao	2-(3-Bromo-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida

lap	<i>N</i> -(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida
laq	<i>N</i> -(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-fenil-acetamida
lar	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 3,5,5-trimetil-hexanoico
las	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido octanoico
lat	<i>N</i> -(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-naftalen-2-il-acetamida
lau	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido heptanoico
lav	<i>N</i> -(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,4-dimetil-fenil)-acetamida
law	2-(Ciclohex-1-enil)- <i>N</i> -(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
lax	<i>N</i> -(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-acetamida
lay	<i>N</i> -(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida
laz	<i>N</i> -(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida
lba	<i>N</i> -(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2- <i>m</i> -tolil-acetamida
lbb	<i>N</i> -(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida
lbc	<i>N</i> -(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-butiramida
lbd	<i>N</i> -(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida
lbe	2-Biciclo[2.2.1]hept-2-il- <i>N</i> -(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
lbf	2-(3,4-Difluoro-fenil)- <i>N</i> -(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
lbg	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 4-metil-pentanoico
lbh	2-(Ciclopent-2-enil)- <i>N</i> -(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
lbi	2-Ciclohexil- <i>N</i> -(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
lbj	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 5-metil-hexanoico
lbk	2-Ciclopentil- <i>N</i> -(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida
lbl	3-Ciclopentil- <i>N</i> -(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida
lbm	(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido hexanoico
lbn	<i>N</i> -(4-Cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclopentilacetamida

961

1bo	<i>N</i> -(2-Cloro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclopentilacetamida
1bp	<i>N</i> -(2-Cloro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutiramida
1bq	<i>N</i> -(4-Cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutiramida
1br	<i>N</i> -(4-Cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida

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

La presente invención comprende además sales de los compuestos de la invención, típicamente, sales farmacéuticamente aceptables. Las sales de la invención incluyen sales de adición de ácido, sales metálicas, sales de amonio y de amonio alquilado.

Las sales de la invención son preferentemente sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido de la invención preferentemente son 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, como así también, de ácidos orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados comprenden los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Ejemplos de ácidos orgánicos adecuados comprenden los ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico, ácidos teofilinacéticos, así como también, las 8-haloteofilinas, por ejemplo, 8-bromoteofilina y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables

92
92

incluyen las sales farmacéuticamente aceptables citadas en *J. Pharm. Sci.*, 1977; 66; 2, incorporado en la presente solicitud a modo de referencia.

Además se proponen como sales de adición de ácido los hidratos que los presentes compuestos puedan formar.

Ejemplos de sales metálicas incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares.

Ejemplos de sales de amonio y amonio alquilado comprenden sales de amonio, de metil-, dimetil-, trimetil-, etil-, hidroxietil-, dietil-, *n*-butil-, *sec*-butil-, *ter*-butil-, tetrametilamonio, y similares.

Además, los compuestos de esta invención pueden presentarse en formas no solvatadas, como así también, en formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas, para los propósitos de esta invención.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos, y se tiene la intención de que cualquier isómero óptico (esto es, enantiómeros o diastereómeros), como isómeros ópticos separados, puros o parcialmente purificados, y cualquier mezcla de ellos, incluso mezclas racémicas, es decir, una mezcla de estereoisómeros, se incluyan dentro del alcance de la invención.

Las formas racémicas pueden resolverse en las antípodas ópticas por métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de sales diastereómeras con un ácido ópticamente activo, y la liberación del compuesto amina ópticamente activo mediante el tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en las antípodas ópticas se basa en la cromatografía sobre una matriz ópticamente activa. Los compuestos racémicos de la presente invención también pueden resolverse en sus antípodas ópticas, por ejemplo, por medio de la

cristalización fraccional. Los compuestos de la presente invención además pueden resolverse mediante la formación de derivados diastereómeros. Pueden emplearse métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por los expertos en el arte. Dichos métodos incluyen aquellos descritos por J. Jaques A. Collet y S. Wilen, en *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley and Sons, New York (1981). Los compuestos ópticamente activos además se pueden preparar a partir de materiales iniciales ópticamente activos, o mediante síntesis estereoselectiva.

Además, cuando se presenta un doble enlace o un sistema de anillo completa o parcialmente saturado en la molécula, pueden formarse isómeros geométricos. Se tiene la intención de que cualquier isómero geométrico, como isómeros geométricos separados, puros o parcialmente purificados, o sus mezclas, se incluya dentro del alcance de la invención. Asimismo, las moléculas que tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. Estos también tienen la intención de ser incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden presentarse en diferentes formas tautómeras, y cualquier forma tautómera que los compuestos puedan formar tiene la intención de incluirse dentro del alcance de la presente invención.

La invención además abarca profármacos de los presentes compuestos, que con la administración, sufren conversión química por procesos metabólicos, antes de convertirse en sustancias farmacológicamente activas. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de la fórmula general I, que pueden convertirse sin dificultad *in vivo* en el compuesto requerido de la fórmula I. Los procedimientos convencionales para la selección y

preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

La invención además abarca metabolitos activos de los presentes compuestos.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen afinidad para el subtipo de receptor KCNQ2, con un EC_{50} inferior a 15000 nM, tal como inferior a 10000 nM, medido por el ensayo "Salida relativa a través del canal KCNQ2", descrito a continuación. Una realización se relaciona con dichos compuestos de fórmula I que tienen afinidad para el subtipo de receptor KCNQ2, con un EC_{50} inferior a 2000 nM, tal como inferior a 1500 nM, medido por el ensayo "Salida relativa a través del canal KCNQ2", descrito a continuación. A fin de ilustrar adicionalmente la invención, sin limitarla, una realización se refiere a dichos compuestos que tienen afinidad para el subtipo de receptor KCNQ2 con un EC_{50} inferior a 200 nM, tal como inferior a 150 nM, medido por el ensayo "Salida relativa a través del canal KCNQ2", descrito a continuación.

Una realización se relaciona con dichos compuestos de fórmula I que tienen un ED_{50} inferior a 15 mg/kg, en el ensayo "Máximo electrochoque", descrito a continuación. A fin de ilustrar la invención adicionalmente, sin limitarla, una realización se refiere a dichos compuestos que tienen un ED_{50} inferior a 5 mg/kg en el ensayo "Máximo electrochoque", descrito a continuación.

Una realización se relaciona con dichos compuestos de fórmula I que tienen un ED_{50} inferior a 5 mg/kg en el "ensayo de umbral de convulsión eléctrica" y en el "ensayo de umbral de convulsión química", descritos a continuación.

Una realización se relaciona con dichos compuestos de fórmula I que tienen pocos o insignificantes efectos colaterales. Algunos de los compuestos de acuerdo con la invención, por lo tanto, se evalúan en modelos de las acciones indeseadas sedantes, hipotérmicas y atáxicas.

95
95

Una realización se relaciona con dichos compuestos de fórmula I que tienen un índice terapéutico grande, entre la eficacia anticonvulsiva y los efectos colaterales, tales como el daño de la actividad locomotora o los efectos atáxicos, medidos por el comportamiento en una vara giratoria. Se espera que dichos compuestos sean bien tolerados por los pacientes, y que permitan la utilización de altas dosis, antes de observar efectos colaterales. Por lo tanto, se espera que el cumplimiento con el tratamiento sea bueno, y que pueda tolerarse la administración de altas dosis, para lograr el tratamiento más eficaz en pacientes que de otro modo presentarían efectos colaterales con otras medicaciones.

Como ya se mencionó, los compuestos de acuerdo con la invención tienen efectos sobre los canales de potasio de la familia KCNQ, en particular, la subunidad KCNQ2, y por lo tanto, se consideran útiles para incrementar el flujo iónico en un canal de potasio dependiente del voltaje, en un mamífero tal como un ser humano. Los compuestos de la invención se consideran aplicables en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad sensible al mayor flujo iónico en un canal de potasio, tal como los canales iónicos de potasio de la familia KCNQ. Dicho trastorno o dicha enfermedad es preferentemente un trastorno o una enfermedad del sistema nervioso central.

En un aspecto, los compuestos de la invención pueden administrarse como el único compuesto terapéuticamente eficaz.

En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden administrarse como parte de un tratamiento de combinación; esto es, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros compuestos terapéuticamente eficaces que tienen, por ejemplo, propiedades anticonvulsivas. Los efectos de dichos otros compuestos que tienen propiedades anticonvulsivas pueden incluir, sin limitación, actividades sobre:

- los canales iónicos tales como canales de sodio, potasio o calcio;

- los sistemas de aminoácidos de excitación, por ejemplo, bloqueo o modulación de receptores NMDA;
- los sistemas neurotransmisores inhibitorios, por ejemplo, incremento de la liberación de GABA, o bloqueo de la absorción de GABA; o
- efectos de estabilización de membrana.

Las medicaciones anticonvulsivas actuales comprenden, sin limitación, tiagabina, carbamazepina, valproato sódico, lamotrigina, gabapentina, pregabalina, etosuximida, levetiracetam, fenitoína, topiramato, zonisamida, así como también, miembros de la clase de benzodiazepinas y barbitúricos.

Un aspecto de la invención provee un compuesto de fórmula I, base libre o sal, para el uso como un medicamento.

En una realización, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula I, base libre o sal, en un método de tratamiento.

Una realización de la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, base libre o sal, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. La composición puede comprender cualquiera de las realizaciones de fórmula I, como se describen con anterioridad.

Otra realización de la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula I, base libre o sal, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno donde es beneficioso un abridor del canal de potasio KCNQ, tal como un abridor del canal de potasio KCNQ2. Típicamente, dicho trastorno o dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en trastornos convulsivos, trastornos de ansiedad, dolor neuropático y trastornos del dolor de migraña, trastornos neurodegenerativos, accidente cerebrovascular, abuso de cocaína, abstinencia de nicotina, abstinencia de etanol y acúfenos.

Otra realización de la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula I, base libre o sal, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos convulsivos.

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

Otra realización de la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula I, base libre o sal, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos de ansiedad.

Típicamente, los trastornos de ansiedad por tratar se seleccionan del grupo que consiste en ansiedad y trastornos y enfermedades relacionados con el ataque de pánico, agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, trastorno de pánico sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social y otras fobias específicas, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastornos de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a afección médica general, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad por separación, trastornos de adaptación, ansiedad de rendimiento, trastornos hipocondríacos, trastorno de ansiedad debido a afección médica general y trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de ansiedad no especificado de otro modo.

Otra realización de la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula I, base libre o sal, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de dolor neuropático y trastornos del dolor de migraña.

Típicamente, el dolor neuropático y los trastornos de dolor de migraña por tratar se seleccionan del grupo que consiste en alodinia, dolor hiperalgésico, dolor fantasma, dolor neuropático relacionado con neuropatía diabética, dolor

neuropático relacionado con neuralgia del trigémino y dolor neuropático relacionado con migraña.

Otra realización de la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula I, base libre o sal, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

Típicamente, los trastornos neurodegenerativos por tratar se seleccionan del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer; corea de Huntington; esclerosis múltiple; esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Creutzfeld-Jakob; enfermedad de Parkinson; encefalopatías inducidas por sida o infección por virus de rubéola, virus de herpes, *Treponema buccale* y patógenos desconocidos; neurodegeneraciones inducidas por traumatismos; estados de hiperexcitación neuronal tales como en casos de abstinencia de medicamentos o intoxicación; y enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso periférico, tales como polineuropatías y polineuritis.

Otra realización de la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula I, base libre o sal, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos bipolares.

Otra realización de la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula I, base libre o sal, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del sueño, tales como insomnio.

El término "tratamiento", como se usa en la presente solicitud en relación con una enfermedad o un trastorno, incluye además la prevención, la inhibición y la mejoría, según lo requiera el caso.

La invención proporciona compuestos que exhiben efectos en por lo menos uno de los siguientes ensayos:

- "Salida relativa a través del canal KCNQ2",
que es una medida de la potencia del compuesto en el canal objetivo.

- “Máximo electrochoque”,

que es una medida de convulsiones inducidas por la estimulación del SNC no específica por medios eléctricos.

- “Convulsiones inducidas por pilocarpina”;

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

- “Ensayos de umbral de convulsiones eléctricas” y “ensayos de umbral de convulsiones químicas”;

estos modelos miden el umbral al cual se inician las convulsiones, y en consecuencia, son modelos que detectan si los compuestos pueden demorar el inicio de las convulsiones.

- “Activación propagada de núcleo amigdalino”,

que se usa como una medida del avance de la enfermedad, ya que en los animales normales, las convulsiones en este modelo se agravan a medida que el animal recibe más estimulaciones.

- “Registros electrofisiológicos de pinzamiento de parches en células CHO” y “registros electrofisiológicos de canales KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 o KCNQ5 en oocitos”;

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

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención se relaciona además con una composición farmacéutica. Los compuestos de la invención como la base libre o sus sales se pueden administrar solos o en combinación con diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables, en dosis individuales o múltiples. Las

composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden formularse con diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables, como así también, con otros excipientes y coadyuvantes conocidos, de acuerdo con técnicas convencionales tales como las que se describen en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Edición Nro. 19, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera específica para administración por cualquier vía adecuada, tal como las vías oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (que abarca bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (que abarca la subcutánea, intramuscular intratecal, intravenosa e intradérmica); se prefiere la vía oral. Se apreciará que la vía preferida dependerá del estado físico general y de la edad del sujeto por tratar, de la naturaleza del trastorno o la enfermedad por tratar y del ingrediente activo seleccionado.

Las composiciones farmacéuticas formadas mediante la combinación del compuesto de la invención y los portadores farmacéuticamente aceptables entonces pueden administrarse sin dificultad en una variedad de formas farmacéuticas adecuadas para las vías de administración mencionadas. Las formulaciones pueden presentarse, de modo conveniente, en formas farmacéuticas unitarias, elaboradas por métodos conocidos en el arte de la farmacia.

Los compuestos de esta invención en general se utilizan como la base libre o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo es una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto de la invención contiene una base libre, dichas sales se preparan de manera convencional mediante el tratamiento de una solución o suspensión de una base libre de la invención con un equivalente químico de un

ácido farmacéuticamente aceptable. Ejemplos representativos se mencionan con anterioridad.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden ser sólidas o líquidas. Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, grageas, pastillas, comprimidos de disolución bucal, polvos, gránulos y comprimidos, por ejemplo, colocados en una cápsula de gelatina dura en polvo o forma miniesferizada, o por ejemplo, en forma de un comprimido de disolución bucal o sello. En caso de ser apropiado, las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden prepararse con revestimientos tales como revestimientos entéricos, o pueden formularse de manera de proporcionar la liberación controlada del ingrediente activo, tal como la liberación sostenida o prolongada de acuerdo con métodos bien conocidos en el arte. Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, por ejemplo, soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse en forma de unidades separadas tales como cápsulas o comprimidos, donde cada una contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y puede comprender un excipiente adecuado. Además, las formulaciones orales pueden presentarse en forma de un polvo o de gránulos; una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen rellenos o diluyentes sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y varios solventes orgánicos. Ejemplos de portadores sólidos son lactosa, caolín, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, ágar, pectina, goma arábica, estearato de magnesio, ácido esteárico, éteres de alquilo inferior de celulosa, almidón de maíz, almidón de papa, gomas y similares. Ejemplos de portadores líquidos son jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua.

El portador o diluyente puede comprender cualquier material de liberación sostenida conocido en el arte, tal como gliceril monoestearato o gliceril diestearato, solos o en mezcla con una cera.

Puede emplearse cualquier coadyuvante o aditivo habitualmente utilizados para propósitos tales como colorantes, saborizantes, conservantes, etc., siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

La cantidad de portador sólido puede variar, si bien habitualmente será de alrededor de 25 mg a alrededor de 1 g. En caso de utilizarse un portador líquido, la preparación puede presentarse en forma de un jarabe, una emulsión, una cápsula de gelatina blanda o un líquido inyectable estéril, tal como una solución o suspensión líquida, acuosa o no acuosa.

Los comprimidos pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con diluyentes o coadyuvantes comunes, y luego, mediante la compresión de la mezcla en una máquina convencional para la formación de comprimidos.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables estériles, acuosas y no acuosas, así como también polvos estériles para ser reconstituidos en dispersiones o soluciones inyectables estériles, antes del uso. Se contemplan además dentro del alcance de la presente invención las formulaciones inyectables de liberación prolongada.

Para la administración parenteral, pueden emplearse soluciones del compuesto de la invención en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o maní. Dichas soluciones acuosas deben regularse adecuadamente, en caso de ser necesario, y el diluyente líquido en primer lugar debe tornarse isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados pueden obtenerse sin dificultad mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en el arte.

Las soluciones para inyecciones pueden prepararse mediante la disolución del ingrediente activo y posibles aditivos en una parte del solvente para inyección, preferentemente, agua estéril; el ajuste de la solución al volumen deseado; la esterilización de la solución y el relleno de ampollas o viales adecuados con dicha solución. Puede agregarse cualquier aditivo adecuado utilizado convencionalmente en el arte, tal como agentes para la tonicidad, conservantes, antioxidantes, etc.

Otras formas de administración adecuadas abarcan supositorios, pulverizaciones, ungüentos, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.

Una dosificación oral típica se encuentra en el rango de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día; preferentemente, desde alrededor de 0,01 hasta alrededor de 50 mg/kg de peso corporal por día; y más preferentemente, desde alrededor de 0,05 hasta alrededor de 10 mg/kg de peso corporal por día, administrados en una o más dosificaciones, tal como 1 a 3 dosificaciones. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado físico general del sujeto tratado; de la naturaleza y la gravedad del trastorno o de la enfermedad que se trata; y de cualquier otra enfermedad concomitante por tratar; y otros factores evidentes para los expertos en el arte.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria, elaborada por métodos conocidos por los expertos en el arte. Una forma farmacéutica unitaria típica para administración oral, una o más veces por día, tal como 1 a 3 veces por día, puede contener desde 0,01 hasta alrededor de 1000 mg, tal como aproximadamente 0,01 a 100 mg, preferentemente, desde alrededor de 0,05 hasta alrededor de 500 mg; y más preferentemente, desde alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 200 mg.

Para las vías parenterales, tales como intravenosa, intratecal, intramuscular y administraciones similares, las dosis típicas son aproximadamente la mitad de la dosis empleada para la administración oral.

109
104

Ejemplos típicos de fórmulas para la formulación de la invención son los siguientes:

1) Comprimidos que contienen 5,0 mg de un compuesto de la invención, calculado como la base libre:

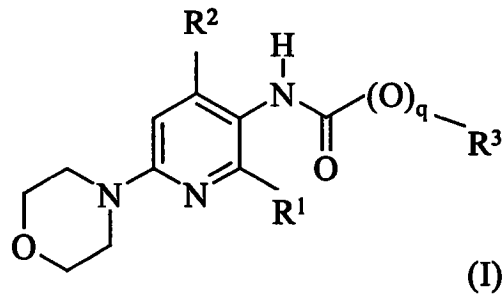
Compuesto de la invención	5,0 mg
Lactosa	60 mg
Almidón de maíz	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,4 mg
Celulosa microcristalina	19,2 mg
Croscarmelosa sódica Tipo A	2,4 mg
Estearato de magnesio	0,84 mg

2) Comprimidos que contienen 0,5 mg de un compuesto de la invención, calculado como la base libre:

Compuesto de la invención 0,5 mg	
Lactosa	46,9 mg
Almidón de maíz	23,5 mg
Polividona	1,8 mg
Celulosa microcristalina	14,4 mg
Croscarmelosa sódica Tipo A	1,8 mg
Estearato de magnesio	0,63 mg

3) Jarabe, que contiene, por mililitro:

Compuesto de la invención	25 mg
Sorbitol	500 mg
Hidroxipropilcelulosa	15 mg
Glicerina	50 mg



donde:

q es 0 ó 1;

cada R^1 y R^2 se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, ciano, $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, halo- $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, halo- $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, halo- $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{iloxi}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{iloxi}$ y $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{iloxi}$; y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en $\text{alquC}_{1-8}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, Aril- $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, Aril- $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, Aril- $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo-heterocicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{heterocicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo-heterocicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, Heteroaril- $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, Heteroaril- $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, Heteroaril- $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{iloxi-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{iloxi-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{iloxi-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, halo- $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, halo- $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$ y halo- $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$;

donde:

cada R^4 y R^5 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$ y $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$;

como la base libre o sus sales.

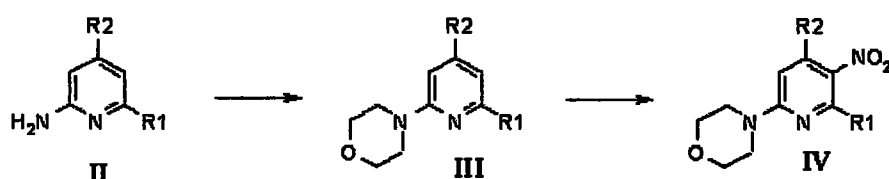
107

Los compuestos de la invención de la fórmula general I donde R^1 , R^2 , R^3 y q se definen como con anterioridad pueden prepararse por medio de los métodos representados en los esquemas, como se describe a continuación.

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

Los compuestos de las fórmulas generales II; VII; VIII; IX; X; XI; y XII se obtienen de fuentes comerciales, o se preparan por métodos convencionales conocidos por los químicos expertos en el arte.

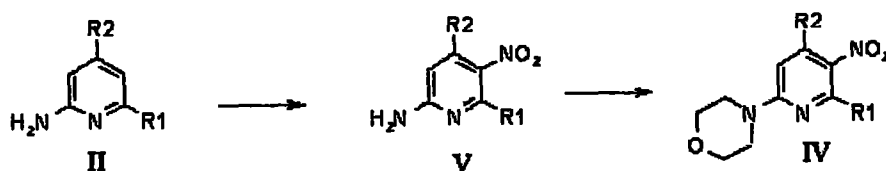
Esquema 1



Los compuestos de la fórmula general III (esquema 1) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de la fórmula general II con bis-(2-haloetil)éteres, con la adición de bases tales como trialkilaminas, carbonato de potasio o alcoholatos de litio, sodio o potasio, o sin la adición de bases; con la adición de catalizadores tales como yoduro de sodio, o sin la adición de catalizadores; en un solvente adecuado, tal como dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida o etanol; a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente o temperatura de reflujo.

Los compuestos de la fórmula general IV (esquema 1) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general III, mediante reacciones de nitración conocidas por los químicos expertos en el arte, tales como la reacción con ácido nítrico concentrado, nitrito de sodio o nitrato de sodio; en un solvente adecuado, tal como ácido acético glacial, anhídrido acético, ácido trifluoracético, ácido

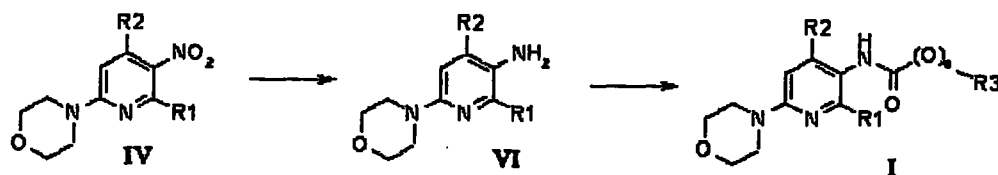
Esquema 2



Los compuestos de la fórmula general V (esquema 2) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general II, mediante reacciones de nitración conocidas por los químicos expertos en el arte, como se describen en el esquema 1 para la preparación de compuestos de la fórmula general IV.

Los compuestos de la fórmula general IV (esquema 2) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de la fórmula general V con bis-(2-haloetil)éteres adecuadamente sustituidos, como se describe en el esquema 1 para la preparación de compuestos de la fórmula general III.

Esquema 3



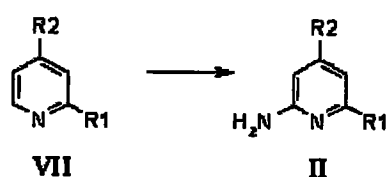
Los compuestos de la fórmula general VI (esquema 3) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general IV, mediante la reducción del grupo nitro hasta un grupo amino, con agentes reductores adecuados tales como polvo de zinc o hierro, en presencia de ácido, tal como ácido acético o ácido clorhídrico acuoso; o mediante gas hidrógeno o formiato de amonio, en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado tal como paladio sobre carbono activado, en solventes adecuados tales como metanol, etanol, acetato de etilo o

tetrahidrofurano, a temperaturas adecuadas o con irradiación de ultrasonido. Alternativamente, pueden utilizarse cloruro de estaño (II) o ditionita de sodio como agentes reductores, en condiciones bien conocidas por los químicos expertos en el arte.

Los compuestos de la fórmula general I (esquema 3) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de la fórmula general VI con reactivos electrófilos adecuados, tales como, sin limitación, fluoruros de ácidos carboxílicos adecuadamente sustituidos, cloruros de ácidos carboxílicos, bromuros de ácidos carboxílicos, yoduros de ácidos carboxílicos, anhídridos de ácidos carboxílicos, ésteres activados, cloroformatos, y con la adición de bases tales como piridina, trietilaminas, carbonato de potasio, óxido de magnesio o alcoholatos de litio, sodio o potasio, o sin la adición de bases; en un solvente adecuado tal como acetato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo o éter dietílico; a temperaturas adecuadas, tales como temperatura ambiente o temperatura de reflujo. Los ésteres activados y los anhídridos de ácidos carboxílicos pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos adecuadamente sustituidos, en condiciones conocidas por los químicos expertos en el arte, por ejemplo, como lo describen F. Albericio y L. A. Carpino, "Coupling reagents and activation", en *Methods in enzymology: Solid-phase peptide synthesis*, pp. 104-126. Academic Press, New York, 1997. Los haluros de ácidos carboxílicos pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos adecuadamente sustituidos, mediante la activación con reactivos tales como, sin limitación, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, tribromuro de fósforo o triyoduro de fósforo, en condiciones bien conocidas por los químicos expertos en el arte.

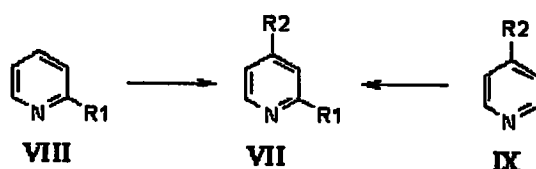


Esquema 4



Los compuestos de la fórmula general II (esquema 4) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de la fórmula general VII con amida de sodio, en un solvente adecuado, tal como xileno, a una temperatura adecuada tal como temperatura de reflujo, por ejemplo, como lo describe J. Lecocq, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1950, 188.

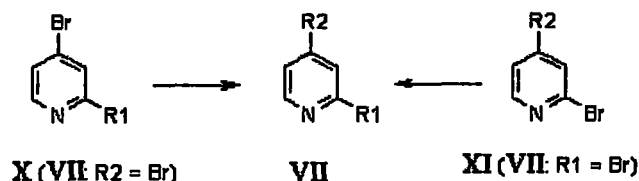
Esquema 5



Los compuestos de la fórmula general VII, donde R^2 es F, Cl, Br o I (esquema 5) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general VIII, mediante la metalación y posterior reacción con un electrófilo adecuado, conocido por los químicos expertos en el arte, usando bases apropiadas tales como butil litio o di-*t*-butil(2,2,6,6-tetrametilpiperidino)zincato de litio, con posterior adición de un electrófilo adecuado tal como flúor, cloro, bromo, yodo, tetrabromuro de carbono o hexacloroetano, en un solvente adecuado tal como heptano o tetrahidrofurano, a temperaturas adecuadas, tales como -78°C o temperatura ambiente, por ejemplo, como lo describen F. Mongin y G. Quéguiner, *Tetrahedron*, 2001, 57, 4059.

Los compuestos de la fórmula general VII donde R^1 es F, Cl, Br o I (esquema 5) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general IX, mediante la metalación y posterior sustitución aromática electrófila como se describe anteriormente.

Esquema 6



Los compuestos de la fórmula general VII donde R^2 es $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{halo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{halo-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, o $\text{halo-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$ (esquema 6) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general X, por medio de reacciones de acoplamiento cruzado conocidas por los químicos expertos en el arte, tales como el acoplamiento *Negishi* (E. -I. Negishi, A. O. King y N. Okukado, *J. Org. Chem.*, 1977; 42; 1821); el 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).

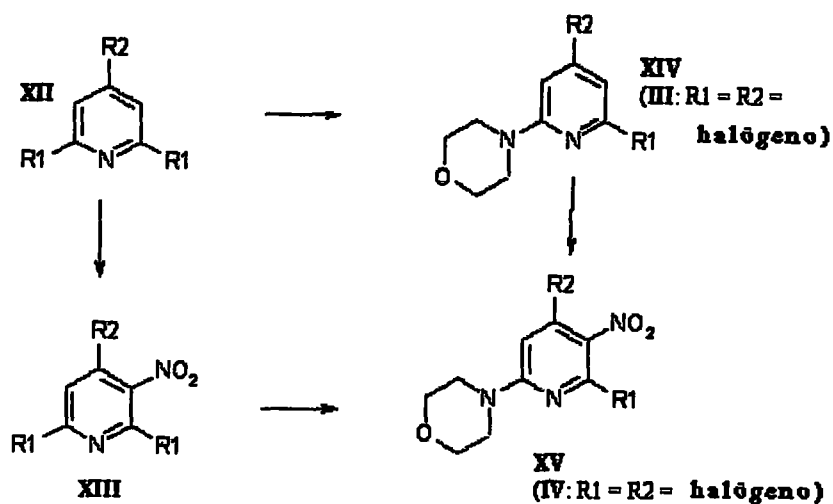
Los compuestos de la fórmula general VII donde R^1 es $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{halo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{halo-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, o $\text{halo-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$ (esquema 6) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general XI, por medio de reacciones de acoplamiento cruzado como se describen con anterioridad.

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula general VII donde R^2 es ciano (esquema 6) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general X, por medio de reacciones de cianación catalizadas con níquel conocidas por los químicos expertos en el arte, por ejemplo, como lo describe L. Cassar, *J. Organomet. Chem.*, 1973; 54; C57-C58.

Los compuestos de la fórmula general VII donde R^1 es ciano (esquema 6) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general XI, por medio de reacciones de cianación catalizadas con níquel como se describen con anterioridad.

Los compuestos de la fórmula general VII donde $R^1 = R^2$ (esquema 6) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general X, donde $R^1 = R^2 = \text{Br}$, por medio de reacciones de acoplamiento cruzado o reacciones de cianación, como se describen con anterioridad.

Esquema 7



Además, los compuestos de la fórmula general XIII (esquema 7) donde R^1 y R^2 son halógeno pueden prepararse a partir de 2,4,6-trihalopiridinas de la fórmula general XII, donde R^1 y R^2 son halógeno, por medio de reacciones de

114

nitración conocidas por los químicos expertos en el arte, tales como se describen en el esquema 1 para la preparación de compuestos de la fórmula general IV.

Los compuestos de la fórmula general XIV (esquema 7) donde R1 y R2 son halógeno pueden prepararse a partir de compuestos del tipo general XII, donde R1 y R2 son halógeno, por medio de la reacción con morfolina, en un solvente adecuado tal como dimetilsulfóxido o *N*-metilpirrolidinona, y con la adición de bases tales como piridina, trialkilaminas, carbonato de potasio, óxido de magnesio, o sin la adición de bases; a temperaturas adecuadas tales como temperatura ambiente o temperatura de reflujo.

Los compuestos del tipo general XV pueden prepararse a partir de compuestos del tipo general XIII por medio de la reacción con morfolina, en un solvente adecuado tal como dimetilsulfóxido o *N*-metilpirrolidinona, y con la adición de bases tales como piridina, trialkilaminas, carbonato de potasio, óxido de magnesio, o sin la adición de bases; a temperaturas adecuadas tales como temperatura ambiente o temperatura de reflujo. Adicionalmente, los compuestos del tipo general XV pueden prepararse a partir de compuestos del tipo general XIV, por medio de reacciones de nitración conocidas por los químicos expertos en el arte, como se describen en el esquema 1 para la preparación de compuestos de la fórmula general IV.

Además, los compuestos de la fórmula general IV donde R¹ o R², o tanto R¹ como R² son ciano (esquema 7) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general XV, usando reacciones de cianación como se describen con anterioridad. Los compuestos de la fórmula general III donde R¹ o R², o tanto R¹ como R² son ciano pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general XIV, usando reacciones de cianación como se describen con anterioridad.

Los compuestos de la fórmula general III donde R¹ es alquC₁₋₆(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-alquC₁₋₆(en/in)ilo,

halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo, o halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo (esquema 6) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general XIV, por medio de reacciones de acoplamiento cruzado como se describen con anterioridad (esquema 6).

Los compuestos de la fórmula general III donde R² es alquC₁₋₆(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo, o halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo (esquema 6) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general XIV, por medio de reacciones de acoplamiento cruzado como se describen con anterioridad (esquema 6).

Los compuestos de la fórmula general IV donde R¹ es alquC₁₋₆(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo, o halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo (esquema 6) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general XV, por medio de reacciones de acoplamiento cruzado como se describen con anterioridad (esquema 6).

Los compuestos de la fórmula general IV donde R² es alquC₁₋₆(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo, o halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo (esquema 6) pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general XV, por medio de reacciones de acoplamiento cruzado como se describen con anterioridad (esquema 6).

Los compuestos de la fórmula general IV donde R¹ o R² o tanto R¹ como R² son alquC₁₋₆(en/in)iloxi, cicloalquC₃₋₈(en)iloxi o cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)iloxi pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general XV, por medio de la reacción con los alcoholes o alcoholatos de litio, sodio o potasio apropiados, en presencia de base tal como hidróxido de litio, sodio

o potasio, hidruro de litio, sodio o potasio, y con la adición de un catalizador tal como sulfato de cobre, o sin la adición de un catalizador, en un solvente adecuado tal como dioxano, a temperaturas adecuadas tales como temperatura ambiente o temperatura de reflujo.

Los compuestos de la fórmula general III donde R^1 o R^2 o tanto R^1 como R^2 son $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{iloxi}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{iloxi}$ o $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-}$
 $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{iloxi}$ pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general XIV, por medio de la reacción con los alcoholes o alcoholatos de litio, sodio o potasio apropiados, en presencia de base tal como hidróxido de litio, sodio o potasio, hidruro de litio, sodio o potasio, y con la adición de un catalizador tal como sulfato de cobre, o sin la adición de un catalizador, en un solvente adecuado tal como dioxano, a temperaturas adecuadas tales como temperatura ambiente o temperatura de reflujo.

Adicionalmente, para otras variaciones de R^1 y R^2 , los compuestos que contienen un grupo metoxi pueden ser desmetilados por métodos conocidos por los químicos expertos en el arte, tales como el tratamiento con tribromuro de boro en un solvente adecuado tal como diclorometano, a temperaturas adecuadas, tales como 0°C o temperatura ambiente. Los fenoles resultantes luego pueden alquilarse mediante métodos conocidos por los químicos expertos en el arte. Dichos métodos incluyen: (a) la reacción con electrófilos tales como cloruros, bromuros de alquilo, yoduros de alquilo, cloruros de ácido carbónico, bromuros de ácido carbónico o anhídridos de ácido carbónico, en presencia de bases adecuadas tales como carbonato de potasio, en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o 1,2-dicloroetano, a temperaturas apropiadas tales como temperatura ambiente o temperatura de reflujo; (b) la reacción con alcoholes de alquilo en condiciones conocidas, como la reacción de *Mitsunobu* (O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1).

117
119

Los compuestos que contienen grupos funcionales, tales como grupos hidroxilo, no compatibles con las condiciones de reacción sugeridas, pueden protegerse y desprotegerse usando métodos conocidos por los químicos expertos en el arte, por ejemplo, como lo describen T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, 2da. edición, Wiley Interscience, 1991. En particular, los grupos hidroxilo pueden ser protegidos como, sin limitación, éteres de metilo, *ter*-butilo, triálquilsililo, triarilsililo, alilo o tritilo.

Las alquinas preparadas por medio de reacciones de Sonogashira pueden ser reducidas hasta alquenos o alcanos, mediante la reducción con gas hidrógeno o formiato de amonio, en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado tal como paladio sobre carbono activado o platino sobre carbono activado, en solventes adecuados tales como metanol, etanol o tetrahidrofurano, a temperaturas adecuadas, por ejemplo, como lo describe S. Siegel, "Heterogeneous catalytic hydrogenation of C=C and alkynes", en *Comprehensive Organic Synthesis*, v. 8, pp. 417-442, Pergamon Press, 1991.

Preparación de los compuestos de la invención

Ejemplos

La información de LC-MS analítica se obtuvo en un instrumento PE Sciex API 150EX, equipado con fotoionización a presión atmosférica y un sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. Columna: 30 X 4,6 mm, columna Waters Symmetry C18, con un tamaño de partícula de 3,5 μm ; sistema de solvente: A = agua/ácido trifluoracético (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoracético (5:95:0,03); método: elución de gradiente lineal con 90% A a 100% B en 4 minutos, y con un caudal de 2 ml/min. La pureza se determinó mediante la integración del elemento ELSD y UV (254 nm). Los tiempos de retención (t_R) se expresan en minutos.

La purificación de LC-MS preparatoria se efectuó 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: elución de gradiente lineal con 80% A a 100% B en 7 minutos, y con un caudal de 22,7 ml/min. La recolección de fracciones se efectuó por detección de MS de flujo dividido.

La información de LC-MS-TOF (TOF = tiempo de vuelo) analítica se obtuvo en un instrumento Micromass LCT de 4 vías MUX, equipado con un sistema detector Waters 2488/Sedex 754. Columna: 30 X 4,6 mm, columna Waters Symmetry C18, con un tamaño de partícula de 3,5 μm ; sistema de solvente: A = agua/ácido trifluoracético (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoracético (5:95:0,03); método: elución de gradiente lineal con 90% A a 100% B en 4 minutos, y con un caudal de 2 ml/min. La pureza se determinó mediante la integración del elemento ELSD y UV (254 nm). Los tiempos de retención (t_R) se expresan en minutos.

La información de GC-MS se obtuvo en un cromatógrafo de gas 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 de trampa iónica Varian Saturn 2000. Método: duración de 15 minutos, caudal de columna de 1,4 ml/minuto (el gas portador fue helio); gradiente de horno: 0-1 minuto, 60°C; 1-13 minutos, 60-300°C; 13-15 minutos, 300°C.

Los espectros de ^1H RMN se registraron a 500,13 MHz, en un instrumento Bruker Avance DRX500. Se usó dimetilsulfóxido deuterado (99,8% D) como solvente. Se utilizó tetrametilsilano como estándar de referencia interno. Los valores de cambios químicos se expresan en valores de ppm en relación con tetrametilsilano. Se usan las siguientes abreviaturas para multiplicidad de señales de RMN: s = singulete; d = doblete; t = triplete; q = cuartete; qui = quintete; h =

heptete; dd = doble doblete; ddd = doble doble doblete; dt = doble triplete; dq = doble cuartete; tt = triplete de tripletes; m = multiplete; y b = singulete amplio.

Preparación de intermediarios

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

2-Amino-4,6-dimetilpiridina (50 g), bis(2-cloroetil) éter (57,5 ml), yoduro de sodio (6,13 g) y trietilamina (137 ml) se mezclaron en *N,N*-dimetilformamida seca (1 l) en argón, y se calentaron hasta 150°C durante 16 horas. Se agregaron agua/salmuera/bicarbonato de sodio acuoso saturado (2:1:1, 750 ml) a la mezcla de reacción enfriada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío hasta aproximadamente 500 ml. Se agregaron agua (500 ml) y ácido clorhídrico acuoso concentrado (35 ml), se separaron las fases, y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (200 ml). La fase acuosa se alcalinizó con la adición de hidróxido de sodio acuoso concentrado (50 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (5 x 200 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, para suministrar 44,0 g (56% de rendimiento) del compuesto del enunciado, en forma de un aceite de color negro. El producto bruto se usó sin otra purificación. GC-MS (m/z) 192 (M^+); t_R = 5,60; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 2,08 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,39 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 6,05 (s, 1H), 6,44 (s, 1H).

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

A 4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-morfolina (9,4 g) disuelta en ácido trifluoracético (250 ml) enfriado hasta 0°C se agregó nitrito de sodio (3,54 g) en un período de 15 minutos, y la mezcla de reacción entonces se agitó 15 minutos a 0°C. Se concentró la mezcla de reacción al vacío hasta aproximadamente 100 ml, y se ajustó el pH hasta 11 con hidróxido de sodio acuoso concentrado (150 ml). Se agregó salmuera (200 ml), y la mezcla se extrajo con éter dietílico (4 x 150 ml), la

120
120

fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía instantánea (SiO_2 , heptano/acetato de etilo, 4:1) para obtener 2,01 g (17% de rendimiento) del compuesto del enunciado en forma de un sólido de color amarillo. GC-MS (m/z) 237 (M^+); $t_R = 7,69$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 2,28 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,72 (s, 1H).

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

Se agregó lentamente ácido acético glacial (25 ml) a una mezcla de polvo de zinc (2,76 g) y 4-(4,6-dimetil-5-nitro-piridin-2-il)-morfolina (2,01 g) en tetrahydrofurano (100 ml) enfriado hasta 0°C . La mezcla de reacción luego se agitó durante 16 horas a 25°C , se filtró a través de celite, se alcalinizó con amoníaco acuoso al 25% y se extrajo con tetrahydrofurano (3 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, para lograr 1,76 g (100%) del compuesto del enunciado en forma de un sólido de color rojo oscuro. GC-MS (m/z) 207 (M^+); $t_R = 7,27$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 2,07 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,16 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 4,10 (b, 2H), 6,38 (s, 1H).

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

Se agregó morfolina (5,0 g) a una suspensión de 2,4,6-tricloropiridina (10,0 g) y carbonato de sodio (5,9 g) en acetonitrilo (100 ml). La mezcla de reacción se agitó entonces a 70°C durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía instantánea (SiO_2 , heptano/acetato de etilo, 4:1) para obtener 3,90 g (30% de rendimiento) del compuesto del enunciado en forma de un sólido blanquecino. LC-MS (m/z) 323,8 (M^+); $t_R = 3,10$, (UV, ELSD) 98,5%, 98,9%; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 3,50 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 6,67 (s, 1H).

121

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

A una solución de 4-(4,6-dicloropiridin-2-il)-morfolina (3,90 g) en ácido sulfúrico concentrado (40 ml) se agregó nitrato de potasio (1,80 g) en un lapso de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se vertió sobre hielo triturado (500 g). La mezcla de reacción se alcalinizó con hidróxido de sodio concentrado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía instantánea (SiO_2 , heptano/acetato de etilo, 3:1) para obtener 2,26 g (49% de rendimiento) del compuesto del enunciado en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (m/z) 278,0 (M^+); t_R = 3,10, (UV, ELSD) 96,5%, 98,8%; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 3,62 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 6,50 (s, 1H).

4-(4-Cloro-6-metoxi-5-nitropiridin-2-il)-morfolina y 4-(6-Cloro-4-metoxi-5-nitropiridin-2-il)-morfolina

A una solución de 4-(4,6-dicloro-5-nitropiridin-2-il)-morfolina (2,02 g) en metanol (15 ml) se agregó metóxido de sodio (0,98 g), y la mezcla se calentó durante 16 horas a 65°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía instantánea (SiO_2 , heptano/acetato de etilo, 3:1) para obtener 0,89 g (45% de rendimiento) de 4-(4-cloro-6-metoxi-5-nitropiridin-2-il)-morfolina (banda de elución rápida) y 0,38 g (19%) de 4-(6-cloro-4-metoxi-5-nitropiridin-2-il)-morfolina (banda de elución tardía), ambas como sólidos de color amarillo.

4-(4-Cloro-6-metoxi-5-nitropiridin-2-il)-morfolina: LC-MS (m/z) 273 (M^+); t_R = 2,77, (UV, ELSD) 95%, 97 %, ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 3,60 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,96 (s, 1H), 6,17 (s, 1H).

122

4-(6-Cloro-4-metoxi-5-nitropiridin-2-il)-morfolina: LC-MS (m/z) 273 (M^+); t_R = 2,39, (UV, ELSD) 93%, 95%; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 3,57 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 5,95 (s, 1H).

4-Cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-ilpiridin-3-ilamina

A una solución de 4-(4-cloro-6-metoxi-5-nitropiridin-2-il)-morfolina (0,82 g) en ácido clorhídrico concentrado (50 ml) se agregó una solución de dicloruro estano (3,38 g) en ácido clorhídrico concentrado (80 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 75°C durante 1 hora, y luego se vertió sobre hielo triturado (400 g) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, para lograr 0,45 g (61% de rendimiento) del compuesto del enunciado en forma de un sólido blanquecino. LC-MS (m/z) 244 (M^+); t_R = 1,48, (UV, ELSD) 89%, 94%; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 3,30 (m, 4H), 3,65 (br s, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 6,20 (s, 1H).

2-Cloro-4-metoxi-6-morfolin-4-ilpiridin-3-ilamina

A una solución de 4-(6-cloro-4-metoxi-5-nitropiridin-2-il)-morfolina (0,38 g) en ácido clorhídrico concentrado (20 ml) se agregó una solución de dicloruro estano (1,57 g) en ácido clorhídrico concentrado (60 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 75°C durante 5 minutos, y luego se vertió sobre hielo triturado (100 g) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, para obtener 0,28 g (83% de rendimiento) del compuesto del enunciado en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 3,35 (m, 4H), 3,65 (br s, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 6,10 (s, 1H).

123
123

Compuestos de la invención

Las sales de adición de ácido de los compuestos de la invención pueden formarse con facilidad mediante métodos conocidos por el experto en el arte.

Ejemplo 1

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

Se agregó cloroformiato de bencilo (18 mg) a una solución de 2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamina, 0,085 M, y *N,N*-diisopropil-etilamina, 0,17 M, en 1,2-dicloroetano (1 ml). El recipiente se agitó durante 16 horas en argón y se concentró al vacío. Se agregó hidróxido de sodio acuoso (1 M, 1 ml), y la mezcla bruta se extrajo con acetato de isopropilo/tetrahidrofurano (4:1, 2 x 1 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (1 ml), se concentró al vacío y se redisolvió en 1-propanol/dimetilsulfóxido (1:1, 0,4 ml), de lo cual se sometieron 0,2 ml a purificación de LC-MS preparatoria, para obtener 4,5 mg (31% de rendimiento) del compuesto del enunciado en forma de un aceite. LC-MS (*m/z*) 342 (MH^+); t_R = 1,58, (UV, ELSD) 99%, 99%.

Se prepararon los siguientes compuestos en forma análoga.

1ab. 2-Cloro-bencil éster de ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico

Rendimiento: 18%, LC-MS (*m/z*) 376 (MH^+); t_R = 1,78, (UV, ELSD) 99%, 100%.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Se agitó ácido 3-(3-clorofenil)propiónico (20 mg) a 25°C durante 2 horas en argón, en cloruro de oxalilo (2 M en diclorometano, 1 ml). El solvente se eliminó al vacío, y se agregó una solución de 2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamina, 0,085 M, y *N,N*-diisopropil-etilamina, 0,17 M, en 1,2-dicloroetano (1 ml), a la mezcla de reacción. El recipiente se agitó durante 16 horas en argón y se concentró al vacío. Se agregó hidróxido de sodio acuoso (1 M, 1 ml), y la mezcla bruta se extrajo con acetato de isopropilo/tetrahidrofurano (4:1, 2 x 1 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (1 ml), se concentró al vacío y se redisolvió en 1-propanol/dimetilsulfóxido (1:1, 0,4 ml), de lo cual se sometieron 0,2 ml a purificación de LC-MS preparatoria, para obtener 2,3 mg (14% de rendimiento) del compuesto del enunciado, en forma de un aceite. LC-MS (m/z) 374 (MH^+); t_R = 1,71, (UV, ELSD) 99%, 99%.

Se prepararon los siguientes compuestos en forma análoga.

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

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

125
125**1aj. *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-*p*-tolil-propionamida**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

126
126

Rendimiento: 20%, LC-MS (m/z) 348 (MH^+); t_R = 1,97, (UV, ELSD) 93%, 99%.

1as. *(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido octanoico*

Rendimiento: 44%, LC-MS (m/z) 334 (MH^+); t_R = 1,92, (UV, ELSD) 92%, 99%.

1at. *N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-naftalen-2-il-acetamida*

Rendimiento: 4%, LC-MS (m/z) 376 (MH^+); t_R = 1,73, (UV, ELSD) 92%, 99%.

1au. *(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido heptanoico*

Rendimiento: 24%, LC-MS (m/z) 320 (MH^+); t_R = 1,56, (UV, ELSD) 90%, 99%.

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

Rendimiento: 26%, LC-MS (m/z) 354 (MH^+); t_R = 1,65, (UV, ELSD) 77%, 99%.

1aw. *2-Ciclohex-1-enil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida*

Rendimiento: 13%, LC-MS (m/z) 330 (MH^+); t_R = 1,50, (UV, ELSD) 72%, 99%.

1ax. *N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-acetamida*

Rendimiento: 16%, LC-MS (m/z) 370 (MH^+); t_R = 1,56, (UV, ELSD) 94%, 99%.

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

Rendimiento: 19%, LC-MS (m/z) 356 (MH^+); t_R = 1,35, (UV, ELSD) 96%, 99%.

1az. *N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida*

Rendimiento: 15%, LC-MS (m/z) 370 (MH^+); t_R = 1,48, (UV, ELSD) 76%, 99%.

127
128

1ba. *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-*m*-tolil-acetamida

Se mezclaron ácido *m*-tolilacético (0,33 g), *N,N*-diisopropil-etilamina (0,90 ml) y *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-il-metilen]-*N*-metil-metanamino hexafluoro-fosfato *N*-óxido (1,00 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (3 ml) y se agitaron en argón durante 2 minutos. Se agregó 2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamina (0,30 g) disuelta en *N,N*-dimetilformamida seca (2 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a 25°C en argón durante 16 horas. Se agregó acetato de etilo (20 ml), y la fase orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado/agua (1:1, 20 ml), agua (20 ml), salmuera/agua (1:1, 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, heptano/acetato de etilo, 3:1) para obtener 0,069 g (14% de rendimiento) del compuesto del enunciado en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (*m/z*) 340 (MH⁺); *t*_R = 1,42, (UV, ELSD) 96%, 100%; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 2,00 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,67 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 9,30 (s, 1H).

128
128

Los siguientes compuestos se prepararon en forma análoga.

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

Rendimiento: 14%, LC-MS (m/z) 344 (MH^+); t_R = 1,34, (UV, ELSD) 99%, 99%; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 1,99 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,66 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 7,16 (dd, 2H), 7,38 (dd, 2H), 9,33 (s, 1H).

1bc. *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-butiramida

Rendimiento: 53%, LC-MS (m/z) 306 (MH^+); t_R = 1,26, (UV, ELSD) 99%, 98%; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 1,05 (s, 9H), 2,07 (s, 3H), 2,18 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 9,01 (s, 1H).

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

Rendimiento: 15%, LC-MS (m/z) 344 (MH^+); t_R = 1,54, (UV, ELSD) 100%, 100%; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 2,00 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,66 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 7,08 (dt, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 9,34 (s, 1H).

1be. 2-Biciclo[2,2,1]hept-2-il-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Se disolvieron 2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamina (0,22 g) y cloruro de ciclopentilacetilo (0,19 ml) en acetonitrilo (5 ml) y se calentaron hasta 150°C durante 10 minutos en un recipiente de proceso de microondas sellado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO_2 , heptano/acetato

120
130

de etilo, 3:1) para obtener 0,17 g (49% de rendimiento) del compuesto del enunciado en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (m/z) 318 (MH^+); t_R = 1,40, (UV, ELSD) 97%, 99%; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 1,21 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon en forma análoga, excepto *1bl* y *1bm*, que se cristalizaron a partir de acetato de etilo luego de la cromatografía instantánea.

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

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

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

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

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

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

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

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

13
131***1bp. N-(2-Cloro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutiramida***

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

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

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

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

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

132

Tabla 1. Reactivos utilizados para la preparación del compuestos del Ejemplo 1.

Nombre	Proveedor	CAS Nro.	Cat. Nro.
Ácido 1-ciclohexenilacético	Alfa	18294-87-6	19462
Ácido 3,4-difluorofenilacético	ABCR	658-93-5	F02874E
Ácido 3-Bromofenilacético	Aldrich	1878-67-7	28,886-1
Ácido 3-Clorofenilacético	Aldrich	1878-65-5	C6,335-9
Ácido 3-(Trifluorometil)fenilacético	Aldrich	351-35-9	19,335-6
2-Amino-4,6-dimetilpiridina	Aldrich	5407-87-4	A5,180-7
2-Clorobencil cloroformiato	Aldrich	39545-31-8	49,379-1
Ácido 2-Ciclopenten-1-acético	Aldrich	13668-61-6	C11,285-2
Ácido 2-Naftilacético	Aldrich	581-96-4	31,791-8
Ácido 2-Fenilacético	Aldrich	103-82-2	P1,662-1
2,4,6-Tricloropiridina	Aldrich	16063-69-7	63,353-4
Ácido 3-(3-Clorofenil)propiónico	ABCR	21640-48-2	TWC2925
Ácido 3-(4-Metoxifenil)propiónico	Aldrich	1929-29-9	M2,352-7
Ácido 3-(4-Metilfenil)propiónico	Aldrich	1505-50-6	11,826-5
Ácido 3,4-Diclorofenilacético	Aldrich	5807-30-7	28,000-3
	Vitas-M	17283-16-8	TBB00036
Ácido 3,4-Dimetilfenilacético			7
Ácido 3,5,5-Trimetilhexanoico	Acros	3302-10-1	26944-0250

Ácido 3,5-Dimetilfenilacético	ABCR	42288-46-0	C-42288-46
Cloruro de 3-ciclohexilpropionilo	Acros	39098-75-4	35071-0250
Cloruro de 3-ciclopentilpropionilo	Aldrich	104-97-2	26,859-3
Ácido 3-Fluorofenilacético	Aldrich	331-25-9	24,804-5
Cloruro de 4-clorofenilacetilo	Lancaster	25026-34-0	6317
Ácido 4-Fluorofenilacético	Aldrich	405-50-5	F1,330-4
Ácido 4-Metoxi-3-metilfenilacético	Vitas-M	4513-73-9	TBB000371
Ácido 4-Metoxifenilacético	Aldrich	104-01-8	M1,920-1
Ácido 4-Metilpentanoico	Aldrich	646-07-1	27,782-7
Ácido 5-Metilhexanoico	Matrix	628-46-6	3527
Bencil cloroformiato	Aldrich	501-53-1	11,993-8
Ácido Biciclo[2,2,1]hept-2-il-acético	Aldrich	1007-01-8	12,726-4
Bis-(2-cloroetil) éter	Aldrich	111-44-4	C4,113-4
Ácido Ciclohexil-acético	Aldrich	5292-21-7	C10,450-7
Cloruro de ciclopentilacetilo	Lancaster	1122-99-2	14562
Ácido Heptanoico	Aldrich	111-14-8	14,687-0
Cloruro de hexanoílo	Aldrich	142-61-0	29,465-9
Isobutil cloroformiato	Aldrich	543-27-1	17,798-9
Ácido <i>m</i> -Tolilacético	Aldrich	621-36-3	T3,809-1
<i>N</i> -[(Dimetilamino)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>] piridin-1-ilmetilen]- <i>N</i> -metilmetanamino hexafluorofosfato <i>N</i> -óxido	Fluka	148893-10-1	11373
Ácido Octanoico	Aldrich	124-07-2	15,375-3
Cloruro de oxalilo	Aldrich	79-37-8	32,042-0
Ácido <i>p</i> -Tolilacético	Aldrich	622-47-9	T3,810-5
Yoduro de sodio	Aldrich	7681-82-5	32,245-8

134
134

Nitrito de sodio	Aldrich	7632-00-0	51,091-2
Ácido <i>Tert</i> -butilacético	Aldrich	1070-83-3	B8,840-3
Cloruro de tiofen-2-acetilo	Aldrich	39098-97-0	19,599-5
Ácido Tiofene-3-acético	Aldrich	6964-21-2	22,063-9
Cloruro de Trans-2-fenil-1- ciclopropancarbonilo	Aldrich	939-87-7	13,430-9
Zinc	Aldrich	52374-36-4	20,998-8

Evaluación *in vitro* e *in vivo*

Los compuestos de la invención se han evaluado y han demostrado efecto en por lo menos uno de los modelos mencionados a continuación:

Salida relativa a través del canal KCNQ2

Este modelo ejemplifica un protocolo de identificación sistemática de KCNQ2 para la evaluación de los compuestos de la presente invención. El ensayo mide la salida relativa a través del canal KCNQ2, y se llevó a cabo de acuerdo con un método descrito por Tang y col. (Tang, W. y col., *J. Biomol. Screen*, 2001, 6, 325-331) para canales de potasio hERG, con las modificaciones descritas a continuación.

Se colocaron en una placa una cantidad adecuada de células CHO que expresaban de manera estable canales KCNQ2 con puerta de voltaje, a una densidad suficiente para lograr un monoestrato confluyente, el día anterior al experimento. Las células se cargaron con 1 µCi/ml de [⁸⁶Rb] durante la noche. El día del experimento, las células se lavaron con un regulador que contenía HBSS (solución salina balanceada de Hank, provista por Invitrogen, cat. Nro. 14025-050). Las células se preincubaron con fármaco durante 30 minutos, y se estimuló la salida de ⁸⁶Rb⁺ mediante una concentración submáxima de cloruro de potasio

125
135

15 mM, en presencia continua de fármaco, durante 30 minutos adicionales. Después de un período de incubación adecuado, se eliminó el sobrenadante y se contó en un contador de centelleo líquido (Tricarb). Las células se lisaron con hidróxido de sodio 2 mM, y se contó la cantidad de $^{86}\text{Rb}^+$. Se calculó la salida relativa $((\text{CPM}_{\text{sobre}}/(\text{CPM}_{\text{sobre}} + \text{CPM}_{\text{célula}}))_{\text{Comp.}}/(\text{CPM}_{\text{sobre}}/(\text{CPM}_{\text{sobre}} + \text{CPM}_{\text{célula}}))_{\text{KCl 15 mM}})*100-100$.

Los compuestos de la invención tienen un EC_{50} inferior a 20 000 nM, en la mayoría de los casos, inferior a 2000 nM, y en muchos casos, inferior a 200 nM. En consecuencia, los compuestos de la invención se consideran útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la familia KCNQ de canales de potasio.

Registros electrofisiológicos de pinzamiento de parche en células CHO

Se registraron corrientes KCNQ2 activadas por voltaje de células CHO de mamífero, utilizando técnicas convencionales de registro de pinzamiento de parche, en la configuración de pinzamiento de parche de célula entera (Hamill OP y col., *Pflüger Arch.*, 1981; 391; 85-100). Se cultivaron células CHO con expresión estable de canales KCNQ2 activados por voltaje, en condiciones de cultivo de células normales, en incubadoras de CO_2 , y se usaron para los registros electrofisiológicos 1-7 días luego de la colocación en la placa. Se activaron los canales de potasio KCNQ2 mediante etapas de voltaje hasta +80 mV, en incrementos de 5-20 mV (o con un protocolo de rampa) de un potencial de sostén de membrana de entre -100 mV y -40 mV (Tatulian L. y col., *J. Neuroscience*, 2001; 21 (15): 5535-5545). Los efectos electrofisiológicos inducidos por los compuestos se evaluaron en varios parámetros de la corriente KCNQ2 activada

por voltaje. Se estudiaron en especial los efectos sobre el umbral de activación para la corriente y sobre la corriente máxima inducida.

En este ensayo se han evaluado algunos de los compuestos de la invención. Se espera que un giro del umbral de activación hacia la izquierda o un incremento en la corriente de potasio inducida máxima disminuya la actividad en las redes neuronales, y en consecuencia, haga que los compuestos sean útiles en enfermedades con actividad neuronal incrementada, tales como epilepsia.

Registros electrofisiológicos de canales KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 o KCNQ5 en oocitos

Se registraron corrientes KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 o KCNQ5 activadas por voltaje, de oocitos *Xenopus* inyectados con ARNm codificador para canales iónicos KCNQ2, KCNQ2 + KCNQ3 o KCNQ5 (Wang y col., *Science*, 1998; 282; 1890-1893; Lerche y col., *J. Biol. Chem.*, 2000; 275; 22395-400). Se activaron los canales de potasio KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 o KCNQ5 mediante etapas de voltaje del potencial de sostén de membrana (entre -100 mV y -40 mV) hasta + 40 mV, en incrementos de 5-20 mV (o mediante un protocolo de rampa). Los efectos electrofisiológicos inducidos por los compuestos se evaluaron en varios parámetros de las corrientes KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 o KCNQ5 activadas por voltaje. Se estudiaron en especial los efectos sobre el umbral de activación para la corriente y sobre la corriente inducida máxima.

Se evaluaron además los efectos hiperpolarizantes de algunos de los compuestos, directamente sobre el potencial de membrana durante el pinzamiento de corriente.

Máximo electrochoque

137

El ensayo se condujo en grupos de ratones machos usando electrodos corneales y administrando una corriente de onda cuadrada de 26 mA durante 0,4 segundos, a fin de inducir una convulsión caracterizada por una extensión de extremidad trasera tónica (Wlaz y col., *Epilepsy Research*, 1998, 30, 219-229).

Convulsiones inducidas por pilocarpina

Las convulsiones inducidas por pilocarpina se efectúan por inyección intraperitoneal de pilocarpina, 250 mg/kg, a grupos de ratones machos; se observó la actividad de la convulsión que logró la pérdida de la postura dentro de un período de 30 minutos (Starr y col., *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1993, 45, 321-325).

Ensayo de umbral de convulsión eléctrica

Se usó una modificación del método de sube y baja (Kimball y col., *Radiation Research*, 1957, 1-12), a fin de determinar la mediana de umbral para inducir la extensión de extremidad trasera tónica en respuesta a electrochoque corneal en grupos de ratones machos. El primer ratón de cada grupo recibió un electrochoque a 14 mA (0,4 s, 50 Hz), y se observó con el fin de determinar la actividad de la convulsión. Si se observaba una convulsión, se reducía la corriente 1 mA para el siguiente ratón; sin embargo, si no se observaba convulsión, entonces la corriente se incrementaba 1 mA. Este procedimiento se repitió para los 15 ratones en el grupo de tratamiento.

Ensayo de umbral de convulsión química

La dosis de umbral de pentilentetrazol necesaria para inducir una convulsión clónica se midió mediante la infusión controlada de pentilentetrazol (5

mg/ml, a 0,5 ml/min), en una vena de la cola lateral de grupos de ratones machos (Nutt y col., *J. Pharmacy and Pharmacology*, 1986; 38; 697-698).

Activación propagada de núcleo amigdalino

Las ratas se sometieron a cirugía para la implantación de electrodos tripolares en el núcleo amigdalino dorsolateral. Luego de la cirugía, se dejó recuperar a los animales antes de que los grupos de ratas recibieran variadas dosis de compuesto de ensayo, o el vehículo del fármaco. Los animales se estimularon con el inicial después del umbral de descarga, + 25 μ A por día, durante 3-5 semanas, y en cada ocasión, se observaron la gravedad de la convulsión, la duración de la convulsión y la duración eléctrica luego de la descarga (Racine. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1972, 32, 281-294).

Efectos colaterales

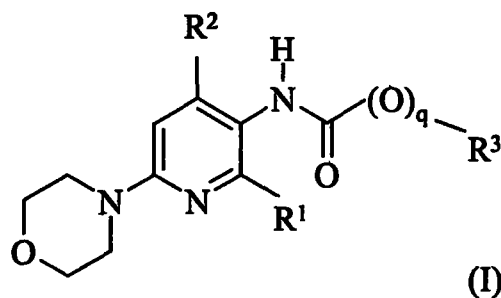
Se midieron los efectos colaterales en el sistema nervioso central, determinando el tiempo que los ratones permanecían en aparatos de vara giratoria (*rotarod*) (Capacio y col., *Drug and Chemical Toxicology*, 1992, 15, 177-201); o estableciendo su actividad locomotora mediante el recuento de la cantidad de rayos infrarrojos cruzados en una jaula de prueba (Watson y col., *Neuropharmacology*, 1997; 36; 1369-1375). Se midieron las acciones hipotérmicas del compuesto sobre la temperatura corporal central de los animales, ya sea por medio de una sonda rectal, ya sea mediante transmisores de radiotelemetría implantados capaces de medir la temperatura (Keeney y col., *Physiology and Behaviour*, 2001; 74; 177-184).

Farmacocinética

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto que tiene la fórmula general I:



donde:

q es 0 ó 1;

cada R^1 y R^2 se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, ciano, $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, halo- $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, halo- $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, halo- $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{iloxi}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{iloxi}$ y $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{iloxi}$; y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en $\text{alquC}_{1-8}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, Aril- $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, Aril- $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, Aril- $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo-heterocicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo-heterocicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, Heteroaril- $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, Heteroaril- $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, Heteroaril- $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-}$

141

alquC₁₋₆(en/in)ilo, alquC₁₋₆(en/in)iloxi-alquC₁₋₆(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)iloxi-alquC₁₋₆(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)iloxi-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo y halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo; donde:

cada R⁴ y R⁵ se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquC₁₋₆(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo y cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo; como la base libre o sus sales.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde q es 0.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde q es 1.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde cada R¹ y R² se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en alquC₁₋₆(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, alquC₁₋₆(en/in)iloxi y halógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde tanto R¹ como R² son alquC₁₋₆(en/in)ilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde R¹ es alquC₁₋₆(en/in)iloxi y R² es halógeno, o donde R¹ es halógeno y R² es alquC₁₋₆(en/in)iloxi.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R³ se selecciona del grupo que consiste en alquC₁₋₈(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, Aril-alquC₁₋₆(en/in)ilo opcionalmente sustituido, Aril-cicloalquC₃₋₈(en)ilo opcionalmente sustituido, Aril-cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo opcionalmente sustituido, Heteroaril-alquC₁₋₆(en/in)ilo, Heteroaril-cicloalquC₃₋₈(en)ilo, Heteroaril-cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, donde R³ se selecciona del grupo que consiste en alquC₁₋₈(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋

142

₆(en/in)ilo, Aril-alquC₁₋₆(en/in)ilo opcionalmente sustituido, Aril-cicloalquC₃₋₈(en)ilo opcionalmente sustituido y Heteroaril-alquC₁₋₆(en/in)ilo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1; 7 y 8, donde Arilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquC₁₋₆(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo, halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, alquC₁₋₆(en/in)iloxi, cicloalquC₃₋₈(en)iloxi y cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)iloxi.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde Arilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-alquC₁₋₆(en/in)ilo y alquC₁₋₆(en/in)iloxi.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde dichos compuestos se seleccionan del grupo que consiste en:

Éster bencílico de ácido (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico;

Éster 2-cloro-bencílico de ácido (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico;

2-(4-Cloro-fenil)--(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;

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

N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-tiofen-2-il-acetamida;

3-Ciclohexil-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida;

Éster isobutílico de ácido (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico;

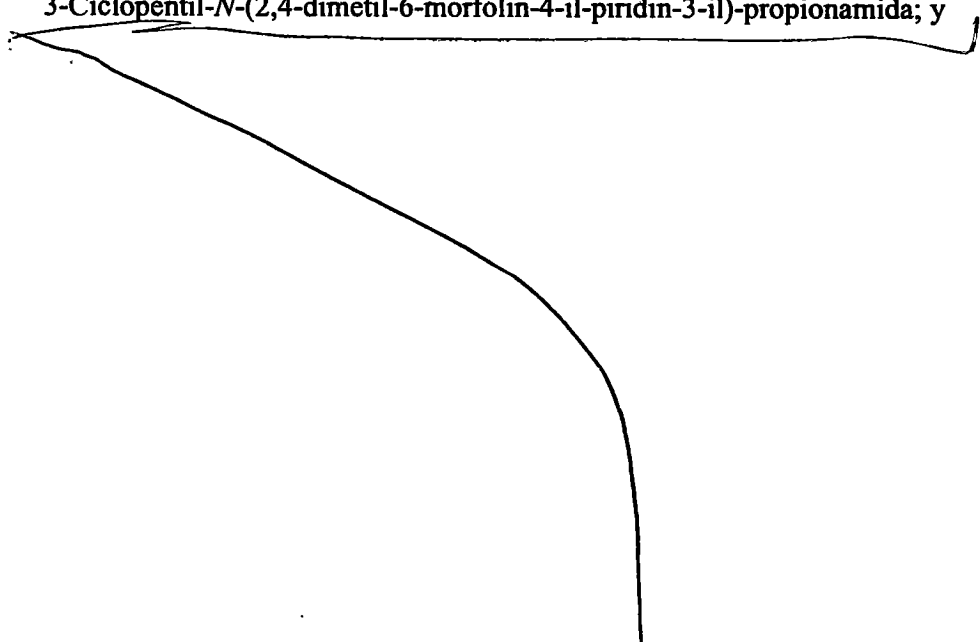
3-(3-Cloro-fenil)-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida;

N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,5-dimetil-fenil)-acetamida;

N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-*p*-tolil-propionamida;

2-(3-Cloro-fenil)-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;

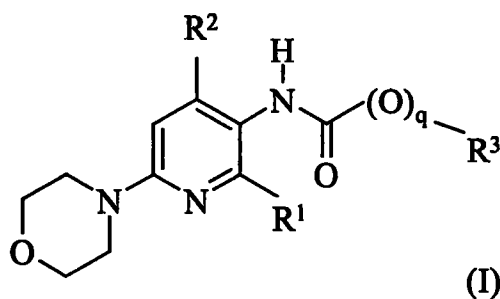
2-(3,4-Dicloro-fenil)-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-tiofen-3-il-acetamida;
N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-p-tolil-acetamida;
2-(3-Bromo-fenil)-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida;
N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-fenil-acetamida;
(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 3,5,5-trimetil-hexanoico;
(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido octanoico;
N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-naftalen-2-il-acetamida;
(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido heptanoico;
N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,4-dimetil-fenil)-acetamida;
2-(Ciclohex-1-enil)-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-acetamida;
N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida;
N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida;
N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-m-tolil-acetamida;
N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida;
N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-butiramida;
N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida;
2-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
2-(3,4-Difluoro-fenil)-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 4-metil-pentanoico;
2-(Ciclopent-2-enil)-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
2-Ciclohexil-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido 5-metil-hexanoico;
2-Ciclopentil-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;
3-Ciclopentil-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida; y



(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida de ácido hexanoico;
N-(4-Cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclopentilacetamida;
N-(2-Cloro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclopentilacetamida;
N-(2-Cloro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutiramida;
N-(4-Cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutiramida;
N-(4-Cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida;

como la base libre o sus sales.

12. Una composición farmacéutica que comprende uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables y un compuesto de la fórmula general I:



donde:

q es 0 ó 1;

cada R^1 y R^2 se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, ciano, $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{halo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{halo-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{halo-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{iloxi}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{iloxi}$ y $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{iloxi}$; y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en $\text{alquC}_{1-8}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$, $\text{cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$, $\text{Aril-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, $\text{Aril-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, $\text{Aril-cicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo-alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo}$ opcionalmente sustituido, $\text{alquC}_{1-6}(\text{en/in})\text{ilo-heterocicloalquC}_{3-8}(\text{en})\text{ilo}$

145
145

alquC₁₋₆(en/in)ilo, heterocicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, alquC₁₋₆(en/in)ilo-heterocicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, Heteroaril-alquC₁₋₆(en/in)ilo, Heteroaril-cicloalquC₃₋₈(en)ilo, Heteroaril-cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, NR⁴R⁵-alquC₁₋₆(en/in)ilo, NR⁴R⁵-cicloalquC₃₋₈(en)ilo, NR⁴R⁵-cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, alquC₁₋₆(en/in)iloxi-alquC₁₋₆(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)iloxi-alquC₁₋₆(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)iloxi-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-alquC₁₋₆(en/in)ilo, halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo y halo-cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo; donde:

cada R⁴ y R⁵ se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquC₁₋₆(en/in)ilo, cicloalquC₃₋₈(en)ilo y cicloalquC₃₋₈(en)ilo-alquC₁₋₆(en/in)ilo; como la base libre o sus sales.

13. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para incrementar el flujo iónico en un canal de potasio de un mamífero, tal como un ser humano.

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad sensible al mayor flujo iónico en un canal de potasio, donde dicho trastorno o dicha enfermedad es preferentemente un trastorno o una enfermedad del sistema nervioso central.

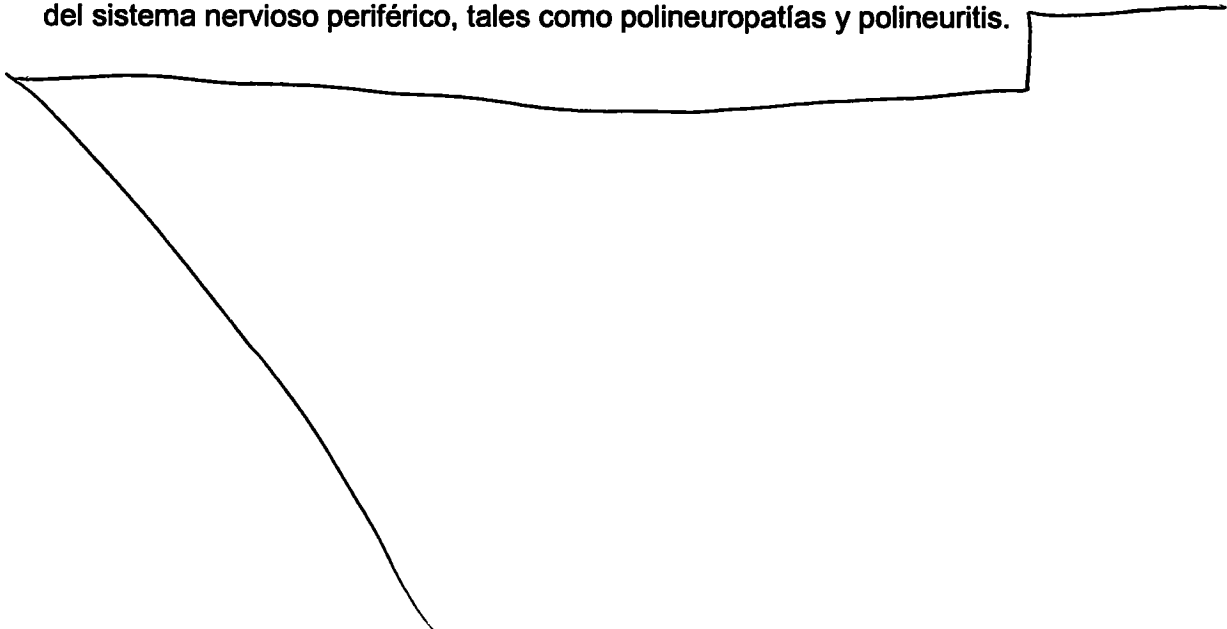
15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14, donde el trastorno o la enfermedad por tratar se selecciona del grupo que consiste en trastornos convulsivos, trastornos de ansiedad, dolor neuropático y trastornos del dolor de migraña, trastornos neurodegenerativos, accidente cerebrovascular, abuso de cocaína, abstinencia de nicotina, abstinencia de etanol y acúfenos.

16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, donde los trastornos convulsivos se seleccionan del grupo que consiste en convulsiones agudas, convulsiones, estado epiléptico y epilepsia, tal como síndromes epilépticos y convulsiones epilépticas.

17. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, donde los trastornos de ansiedad se seleccionan del grupo que consiste en ansiedad y trastornos y enfermedades relacionados con el ataque de pánico, agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, trastorno de pánico sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social y otras fobias específicas, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastornos de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a afección médica general, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad por separación, trastornos de adaptación, ansiedad de rendimiento, trastornos hipocondríacos, trastorno de ansiedad debido a afección médica general y trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de ansiedad no especificado de otro modo.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, donde el dolor neuropático y los trastornos de dolor de migraña se seleccionan del grupo que consiste en alodinia, dolor hiperalgésico, dolor fantasma, dolor neuropático relacionado con neuropatía diabética, dolor neuropático relacionado con neuralgia del trigémino y dolor neuropático relacionado con migraña.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, donde los trastornos neurodegenerativos se seleccionan del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer; corea de Huntington; esclerosis múltiple; esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Creutzfeld-Jakob; enfermedad de Parkinson; encefalopatías inducidas por sida o infección por virus de rubéola, virus de herpes, *Treponema buccale* y patógenos desconocidos; neurodegeneraciones inducidas por traumatismos; estados de hiperexcitación neuronal tales como en casos de abstinencia de medicamentos o intoxicación; y enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso periférico, tales como polineuropatías y polineuritis.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2006/000123

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/04 A61K31/5377 A61P25/00

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)
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, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/066036 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 29 August 2002 (2002-08-29) Claims 1-6; Formula (I); examples 1-2, 13, 16, 18, 22, 25 and 30	1-21
Y	WO 01/10380 A (ICAGEN, INC; MCNAUGHTON-SMITH, GRANT, ANDREW; GROSS, MICHAEL, FRANCIS;) 15 February 2001 (2001-02-15) Claims 1-48; Formula (I); examples 1-9; Fig. 1	1-21
A	WO 2004/082677 A (H. LUNDBECK A/S; KHANZHIN, NIKOLAY; ROTTLAENDER, MARIO; RITZEN, ANDREA) 30 September 2004 (2004-09-30) Claims 1-36; Formula (I); examples -/-	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 June 2006

Date of mailing of the international search report

22/06/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Kirsch, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2006/000123

180
150

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 2005/087754 A (H. LUNDBECK A/S; WENZEL TORNOEE, CHRISTIAN; ROTTLAENDER, MARIO; KHANZH) 22 September 2005 (2005-09-22) Claims 1-20; Formula (I); examples	1-21

151

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK2006/000123

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 13-21 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 6.4(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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DK2006/000123

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02066036	A	29-08-2002	CA 2438231 A1 CZ 20032233 A3 EP 1361879 A1 HU 0303841 A2 JP 2005508833 T MX PA03007395 A NO 20033683 A	29-08-2002 15-12-2004 19-11-2003 01-03-2004 07-04-2005 04-12-2003 17-10-2003
WO 0110380	A	15-02-2001	AU 779034 B2 AU 6758500 A CA 2378241 A1 EP 1208085 A2 JP 2003506387 T NZ 516610 A ZA 200200502 A	06-01-2005 05-03-2001 15-02-2001 29-05-2002 18-02-2003 28-05-2004 05-02-2003
WO 2004082677	A	30-09-2004	AU 2004222626 A1 BR PI0408437 A CA 2519582 A1 EP 1613303 A1 MX PA05010000 A	30-09-2004 04-04-2006 30-09-2004 11-01-2006 17-11-2005
WO 2005087754	A	22-09-2005	NONE	

154

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 64,947
FECHA : AGOSTO 13 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-088652- -00000-0000

Fecha 2007-08-29 16:36:17 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYI Eje 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 155

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63769917	13/08/2007	39,640,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 03003-841-0673



No. 07-088652- -00000-0000

Fecha: 2007-08-29 16:36:17 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 155

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 []

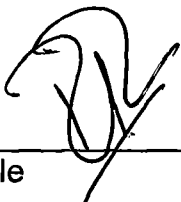
INCOMPLETA []

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 []


 Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

157
156

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
H. LUNDBECKS A/S

REFERENCIA	Radicación No.	7 88652
	Solicitud internacional	PCT/DK2006/000123
	Fecha inicio fase nacional	03/10/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13781

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:

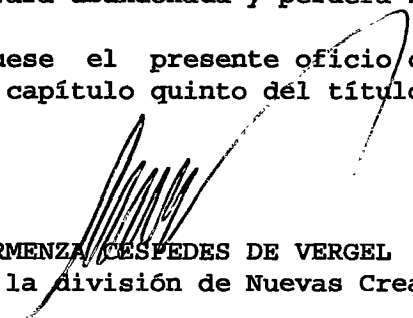
1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

3. Debe aclarar el número de la prioridad 60/658.428 de fecha 03/03/2005 por cuanto, el petitorio, difiere de la citada en la publicación internacional

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 Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11