



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 334 076**

51 Int. Cl.:

C07D 295/12 (2006.01) **C07D 265/06** (2006.01)

C07D 279/12 (2006.01) **C07D 417/04** (2006.01)

A61K 31/4406 (2006.01) **A61K 31/541** (2006.01)

A61K 31/5355 (2006.01) **A61P 25/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08007169 .9**

96 Fecha de presentación : **09.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1947093**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.07.2008**

54 Título: **Derivados de morfina y tiomorfolina sustituidos.**

30 Prioridad: **12.03.2004 DK 2004 00412**
12.03.2004 US 552574 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.03.2010

73 Titular/es: **H. LUNDBECK A/S**
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK

72 Inventor/es: **Wenzel Thornøe, Christian;**
Rottländer, Mario;
Khanzhin, Nikolay;
Ritzen, Andreas y
Watson, William Patrick

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 334 076 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de morfolina y tiomorfolina sustituidos.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de morfolina y tiomorfolina sustituidos que son agentes de apertura de los canales de iones potasio de la familia KCNQ. Los compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades que son sensibles a la apertura de los canales de iones potasio de la familia KCNQ.

10 **Antecedentes de la invención**

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

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

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

Se cree que el gen KCNQ4 codifica la base molecular de los canales de potasio encontrados en células pilosas exteriores de la cóclea y en células pilosas de tipo I del aparato vestibular, en el que las mutaciones pueden conducir a una forma de sordera hereditaria.

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

Los genes KCNQ2 y KCNQ3 se descubrieron en 1988 y parece que están mutados en una forma hereditaria de epilepsia conocida como convulsiones neonatales familiares benignas (Rogawski, *Trends in Neurosciences* 2000, 23, 393-398). Las proteínas codificadas por los genes KCNQ2 y KCNQ3 están localizadas en las neuronas piramidales de la corteza cerebral e hipocampo humanos, regiones del cerebro asociadas con la generación y propagación de convulsiones (Cooper *et al.* *Proceedings National Academy of Science USA* 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 que se encuentra en muchos tipos de células neuronales. En cada tipo de célula, es principal en el control de la excitabilidad de membrana al ser la única corriente mantenida en el intervalo de inicio del potencial de acción (Marrion, *Annual Review Physiology* 1997, 59, 483-504). La modulación de la corriente M tiene efectos notables en la excitabilidad neuronal, por ejemplo, la activación de la corriente reducirá la excitabilidad neuronal. Los agentes de apertura de estos canales KCNQ o activadores de la corriente M, reducirán la actividad neuronal excesiva y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento de convulsiones y otras enfermedades y trastornos caracterizados por la actividad neuronal excesiva, tal como la hiperexcitabilidad neuronal, incluyendo trastornos convulsivos, epilepsia y dolor neuropático.

La retigabina (D-23129; éster de etilo del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil)-carbámico) y sus análogos se describen en el documento EP554543. La retigabina es un compuesto anticonvulsivo con un amplio espectro y potentes propiedades anticonvulsivas, tanto *in vitro* como *in vivo*. Es activo después de la administración oral e intraperitoneal en ratas y ratones en una variedad de ensayos anticonvulsivos, que incluyen: convulsiones inducidas eléctricamente, convulsiones inducidas químicamente por pentilentetrazol, picrotoxina y N-metil-D-aspartato (NMDA) y en un modelo animal genético, el ratón DBA/2 (Rostock *et al.*, *Epilepsy Research* 1996, 23, 211-223). Además, la retigabina es activa en el modelo de activación propagada de la amígdala de convulsiones parciales complejas, lo que indica además que este compuesto tiene potencial para la terapia anticonvulsiva. En ensayos clínicos, la retigabina recientemente ha mostrado que es eficaz en la reducción de la incidencia de convulsiones en pacientes epilépticos (Bialer *et al.*, *Epilepsy Research* 2002, 51, 31-71).

Se ha mostrado que la retigabina activa una corriente de K(+) en células neuronales y la farmacología de esta corriente inducida presenta concordancia con la farmacología publicada del canal M, que se correlacionó recientemente con el heteromultímero de canal de K(+) KCNQ2/3. Esto sugiere que la activación de los canales KCNQ2/3 puede ser responsable de parte de la actividad anticonvulsiva de este agente (Wickenden *et al.*, *Molecular Pharmacology* 2000, 58, 591-600), y que otros agentes que funcionan por el mismo mecanismo pueden tener usos similares.

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

5

También se ha mostrado que la retigabina es beneficiosa en modelos animales de dolor neuropático (Blackburn-Munro and Jensen, *European Journal of Pharmacology* 2003, 460, 109-116), y por lo tanto se sugiere que los agentes de apertura de canales KCNQ serán útiles en el tratamiento de trastornos del dolor incluyendo el dolor neuropático.

10

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

15

Además de una función en el dolor neuropático, la expresión del ARNm para KCNQ 2-5 en los ganglios de la raíz dorsal y del trigémino y en el núcleo caudal del trigémino implica que los agentes de estos canales también pueden afectar al procesamiento sensorial del dolor de migraña (Goldstein *et al.*, *Society for Neuroscience Abstracts*, 2003, 53.8).

20

Informes recientes demuestran que los ARNm para KCNQ 3 y 5, además del de KCNQ2, son expresados en astrocitos y en células gliales. Por lo tanto, 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 agentes de apertura del canal KCNQ (Noda *et al.*, *Society for Neuroscience Abstracts* 2003, 53.9).

25

Por lo tanto, la retigabina y otros moduladores de KCNQ pueden presentar protección contra los aspectos neurodegenerativos de la epilepsia, puesto que se ha mostrado que la retigabina previene la neurodegeneración límbica y la expresión de marcadores de la apoptosis después del estado de mal epiléptico inducido por ácido caínico en la rata (Ebert *et al.*, *Epilepsia* 2002, 43 Suppl 5, 86-95). Esto puede tener importancia para prevenir el avance de la epilepsia en pacientes, es decir, puede ser antiepileptogénico. También se ha mostrado que la retigabina retrasa el avance de la activación propagada del hipocampo en la rata, otro modelo de desarrollo de epilepsia (Tober *et al.*, *European Journal Of Pharmacology* 1996, 303, 163-169).

30

Así pues, se ha sugerido que estas propiedades de la retigabina y otros moduladores de KCNQ pueden prevenir el daño neuronal inducido por una excesiva activación neuronal, y dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y pueden modificar la enfermedad (o ser antiepileptogénico) en pacientes con epilepsia.

35

Puesto que los compuestos anticonvulsivos tales como las benzodiazepinas y el clorometiazol se usan en clínica en el tratamiento del síndrome de abstinencia del etanol, y que otros compuestos anticonvulsivos, p. ej., gabapentina, son muy eficaces en modelos animales de este síndrome (Watson *et al.*, *Neuropharmacology* 1997, 36, 1369-1375), los autores de la invención esperan que otros compuestos anticonvulsivos tales como los agentes de apertura de KCNQ sean eficaces en esta afección.

40

Los ARNm para las subunidades KCNQ 2 y 3 se encuentran en regiones del cerebro asociadas con la ansiedad y comportamientos emocionales tales como el trastorno bipolar. p. ej., hipocampo y amígdala (Saganich *et al.*, *Journal of Neuroscience*, 2001, 21, 4609-4624), y la retigabina es supuestamente activa en algunos modelos animales de comportamiento de tipo ansiedad (Hartz *et al.*, *Journal of Psychopharmacology*, 2003, 17 suppl 3, A28,B 16), y otros compuestos anticonvulsivos usados en clínica se usan en el tratamiento del trastorno bipolar. Por lo tanto, los agentes de apertura de KCNQ pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos de ansiedad y trastorno bipolar.

45

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

50

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

55

El documento WO02/049628 describe el uso de retigabina para el tratamiento de trastornos de ansiedad tales como ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad por pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, ansiedad escénica, trastorno de estrés posttraumático, reacción de estrés agudo, trastornos de adaptación, trastornos hipocondríacos, trastorno de ansiedad por separación, agorafobia y fobias específicas.

60

El documento WO97/15300 describe el uso de retigabina 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 Creutzfeldt-Jakob; enfermedad de Parkinson; encefalopatía inducida por SIDA y otras encefalopatías relacionadas con infección que son causadas por virus de la rubéola, herpesvirus, borrelia y patógenos desconocidos, neurodegeneraciones inducidas por traumatismo, estados de hiperexcitación neuronal tales como en abstinencia de medicamentos o intoxicación, y trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso periférico tales como polineuropatías y polineuritis.

65

ES 2 334 076 T3

Los documentos WO 02/066036 y US 2001/0049444 describen moduladores de los canales de potasio.

Por lo tanto, son muy convenientes nuevos compuestos, que sean potentes agentes de apertura de canales de potasio de la familia KCNQ.

También se desean nuevos compuestos con mejores propiedades con respecto a los compuestos conocidos, que sean agentes de apertura de canales de potasio de la familia KCNQ, tal como la retigabina. Se desea la mejora de uno o más de los siguientes parámetros:

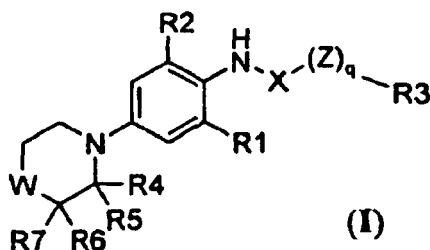
semivida, eliminación, selectividad, interacciones con otros medicamentos, biodisponibilidad, potencia, formulabilidad, estabilidad química, estabilidad metabólica, permeabilidad de membrana, solubilidad e índice terapéutico. La mejora de dichos parámetros puede conducir a mejoras tales como:

- un régimen de dosificación mejorado reduciendo el número de dosis diarias requeridas,
- facilidad de administración a pacientes con múltiples medicamentos,
- menos efectos secundarios,
- mayor índice terapéutico,
- mayor tolerancia o
- mayor observancia.

Compendio de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos, que sean potentes agentes de apertura de canales de potasio de la familia KCNQ.

Los compuestos de la invención son derivados de morfolina y tiomorfolina sustituidos de fórmula general I o sus sales



en la que q, W, X, Z, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se definen a continuación.

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

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, y al uso de la misma.

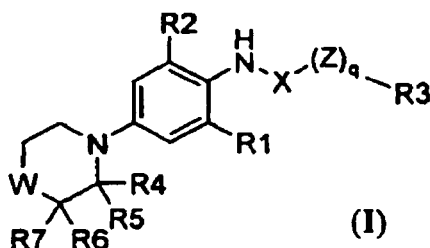
Así pues, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I para preparar un medicamento para el tratamiento de trastornos de convulsiones, trastornos de ansiedad, dolor neuropático y trastornos de dolor de migraña o trastornos neurodegenerativos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a derivados de morfolina y tiomorfolina sustituidos que son potentes agentes de apertura de canales de potasio KCNQ.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a derivados de morfolina o tiomorfolina sustituidos de fórmula general I



en la que:

- q es 0 ó 1;

- W es O o S;

- X es CO;

- Z es O;

- R1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆), halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, halógeno-cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, halógeno-cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆), alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, cicloalqu(en)iloxi C₃₋₈ y cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)iloxi (C₁₋₆);

- R2 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆), halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, halógeno-cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, halógeno-cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆), alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, cicloalqu(en)iloxi C₃₋₈ y cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)iloxi (C₁₋₆), fenilo opcionalmente sustituido y piridilo opcionalmente sustituido; en el que el fenilo y piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que son independientemente halógeno, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈ o cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆);

- R3 se selecciona del grupo que consiste en alqu(en/in)ilo C₁₋₁₀, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, Ar-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆), Ar-cicloalqu(en)ilo(C₃₋₈), Ar-cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆) y Ar; Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, piridina opcionalmente sustituida, tiofeno opcionalmente sustituido, furano opcionalmente sustituido, tiazol opcionalmente sustituido, quinolina opcionalmente sustituida, indol opcionalmente sustituido, 2,3-dihidro-benzofurano opcionalmente sustituido, pirimidina opcionalmente sustituida, pirrol opcionalmente sustituido y oxazol opcionalmente sustituido;

en los que los sustituyentes son independientemente halógeno, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆), halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi C₁₋₆ o alqu(en/in)iloxi C₃₋₈; y

cada uno de R4, R5, R6 y R7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y Ar;

en forma de 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, W es un átomo de oxígeno;

en otra realización W es un átomo de azufre.

En otra realización del compuesto de fórmula I, R1 se selecciona del grupo que consiste en cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆), halógeno-cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, halógeno-cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆), cicloalqu(en)iloxi C₃₋₈ y cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)iloxi(C₁₋₆);

en otra realización R1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)ilo C₁₋₆ y ciano.

Típicamente, R1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆ y alqu(en/in)iloxi C₁₋₆.

ES 2 334 076 T3

Para ilustrar más sin limitar la invención, una realización de R1 es halógeno; otra realización de R1 es ciano;

otra realización de R1 es alqu(en/in)ilo C₁₋₆;

5 otra realización de R1 es halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆;

otra realización de R1 es alqu(en/in)iloxi C₁₋₆.

10 En una realización más del compuesto de fórmula I, R2 se selecciona del grupo que consiste en cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆), halógeno-cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, halógeno-cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆), cicloalqu(en)iloxi C₃₋₈ y cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)iloxi(C₁₋₆);

15 en otra realización R2 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)ilo C₁₋₆ y ciano.

Normalmente, R2 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, fenilo opcionalmente sustituido y piridilo opcionalmente sustituido.

20 Para ilustrar más sin limitar la invención, una realización de R2 es halógeno; otra realización de R2 es ciano;

- otra realización de R2 es alqu(en/in)ilo C₁₋₆;

- otra realización de R2 es halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆;

25 - otra realización de R2 es alqu(en/in)iloxi C₁₋₆;

- otra realización de R2 es fenilo opcionalmente sustituido;

- otra realización de R2 es piridilo opcionalmente sustituido.

30 En otra realización del compuesto de R2, el fenilo opcionalmente sustituido y piridilo opcionalmente sustituido pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno o alqu(en/in)ilo C₁₋₆;

35 - en otra realización de R2, el fenilo y piridilo no están sustituidos;

- en otra realización más de R2, el fenilo opcionalmente sustituido y piridilo opcionalmente sustituido están sustituidos con un sustituyente;

40 - en otra realización más de R2, el fenilo opcionalmente sustituido y piridilo opcionalmente sustituido están sustituidos con dos sustituyentes;

- en otra realización más de R2, el fenilo opcionalmente sustituido y piridilo opcionalmente sustituido están sustituidos con tres sustituyentes;

45 En otra realización del compuesto de fórmula I, R3 se selecciona del grupo que consiste en cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, Ar-cicloalqu(en)ilo(C₃₋₈) y Ar-cicloalqu(en/in)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆).

Típicamente, R3 se selecciona del grupo que consiste en alqu(en/in)ilo C₁₋₁₀, Ar-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆) y Ar.

50 Para ilustrar mejor la invención sin limitarla, una realización de R3 es alqu(en/in)ilo C₁₋₁₀;

- otra realización de R3 es Ar-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆);

55 - otra realización de R3 es Ar.

60 En otra realización del compuesto de fórmula I, Ar se selecciona del grupo que consiste en furano opcionalmente sustituido, tiazol opcionalmente sustituido, quinolina opcionalmente sustituida, indol opcionalmente sustituido, pirimidina opcionalmente sustituida, pirrol opcionalmente sustituido y oxazol opcionalmente sustituido;

en otra realización Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido, tiofeno opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido;

65 en otra realización, Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido, tiofeno opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido y 2,3-dihidro-benzofurano opcionalmente sustituido;

en otra realización Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido y piridina opcionalmente sustituida.

ES 2 334 076 T3

En una realización de la invención, Ar representa fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, tiofeno opcionalmente sustituido o 2,3-dihidro-benzofurano opcionalmente sustituido.

5 Normalmente, Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, piridina opcionalmente sustituida, 2,3-dihidro-benzofurano opcionalmente sustituido y tiofeno opcionalmente sustituido.

Para ilustrar más sin limitar la invención, una realización de Ar es fenilo opcionalmente sustituido;

- 10
- otra realización de Ar es naftilo opcionalmente sustituido;
 - otra realización de Ar es piridina opcionalmente sustituida;
 - otra realización de Ar es 2,3-dihidro-benzofurano opcionalmente sustituido;
 - 15 - otra realización de Ar es tiofeno opcionalmente sustituido.

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, Ar se refiere a sistemas aromáticos opcionalmente sustituidos de 5-10 átomos de carbono.

20 Típicamente, dichos sistemas aromáticos opcionalmente sustituidos de 5-10 átomos de carbono se seleccionan de fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido.

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, Ar se refiere a sistemas aromáticos opcionalmente sustituidos de 5-10 átomos de carbono en los que 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos independientemente seleccionados de N, S o O.

30 En una realización adicional del compuesto de fórmula I, dichos sistemas aromáticos opcionalmente sustituidos de 5-10 átomos de carbono en los que 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos, se seleccionan del grupo que consiste en piridina opcionalmente sustituida, tiofeno opcionalmente sustituido, furano opcionalmente sustituido, tiazol opcionalmente sustituido, quinolina opcionalmente sustituida, indol opcionalmente sustituido, 2,3-dihidro-benzofurano opcionalmente sustituido, pirimidina opcionalmente sustituida, pirrol opcionalmente sustituido y oxazol opcionalmente sustituido.

35 Típicamente, dichos sistemas aromáticos opcionalmente sustituidos de 5-10 átomos de carbono en los que 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos, se seleccionan del grupo que consiste en piridina opcionalmente sustituida, 2,3-dihidro-benzofurano opcionalmente sustituido y tiofeno opcionalmente sustituido.

40 En una realización adicional del compuesto de fórmula I, Ar está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente hidroxilo, acilo, nitro o ciano, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo}(\text{C}_{1-6})$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo} \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo} \text{C}_{1-6})$, $-\text{N}(\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo} \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{S}(\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo} \text{C}_{1-6})$, $-\text{SO}_2(\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo} \text{C}_{1-6})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo} \text{C}_{1-6})_2$ y $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo} \text{C}_{1-6})$, o 2 sustituyentes adyacentes junto con el grupo aromático al que están unidos pueden formar un anillo de 4-8 miembros, que opcionalmente contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos;

45 - en otra realización Ar está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente halógeno, $\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo} \text{C}_{1-6}$, $\text{cicloalqu}(\text{en})\text{ilo} \text{C}_{3-8}$, $\text{cicloalqu}(\text{en})\text{il}(\text{C}_{3-8})-\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo}(\text{C}_{1-6})$, halógeno- $\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo} \text{C}_{1-6}$, $\text{alqu}(\text{en/in})\text{iloxi} \text{C}_{1-6}$ o $\text{alqu}(\text{en/in})\text{iloxi} \text{C}_{3-8}$;

50 - en otra realización, Ar está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente halógeno o halógeno- $\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo} \text{C}_{1-6}$.

En otra realización de la invención, Ar está sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente halógeno, $\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo} \text{C}_{1-6}$, halógeno- $\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo} \text{C}_{1-6}$, $\text{alqu}(\text{en/in})\text{iloxi} \text{C}_{1-6}$.

Para ilustrar más sin limitar la invención, una realización de Ar es sustituido con halógeno;

- 55
- otra realización de Ar es sustituido con $\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo} \text{C}_{1-6}$;
 - otra realización de Ar es sustituido con halógeno- $\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo} \text{C}_{1-6}$;

60

 - otra realización de Ar es sustituido con $\text{alqu}(\text{en/in})\text{iloxi} \text{C}_{1-6}$;
 - otra realización de Ar es no sustituido;
 - otra realización de Ar es sustituido con 1 sustituyente;

65

 - otra realización de Ar es sustituido con 2 sustituyentes;
 - otra realización de Ar es sustituido con 3 sustituyentes.

ES 2 334 076 T3

Una realización se refiere a compuestos de fórmula general I, en la que al menos uno de R4 y R5 no es Ar.

Otra realización se refiere a compuestos de fórmula general I, en la que al menos uno de R6 y R7 no es Ar.

5 Otra realización más se refiere a compuestos de fórmula general I, en la que al menos 3 de R4, R5, R6 y R7 no son Ar.

Otra realización más se refiere a compuestos de fórmula general I, en la que como mucho uno de R3, R4, R5, R6 y R7 comprende Ar;

10 otra realización más se refiere a compuestos de fórmula general I, en la que como mucho 2 de R3, R4, R5, R6 y R7 comprenden Ar;

15 otra realización más se refiere a compuestos de fórmula general I, en la que como mucho 3 de R3, R4, R5, R6 y R7 comprenden Ar;

otra realización más se refiere a compuestos de fórmula general I, en la que R3 no comprende Ar;

20 otra realización más se refiere a compuestos de fórmula general I, en la que R4 no comprende Ar;

otra realización más se refiere a compuestos de fórmula general I, en la que R5 no comprende Ar;

otra realización más se refiere a compuestos de fórmula general I, en la que R6 no comprende Ar;

25 otra realización más se refiere a compuestos de fórmula general I, en la que R7 no comprende Ar.

Una realización se refiere a compuestos de fórmula general I, en la que la configuración estereoquímica en el átomo de carbono al que están unidos R4 y R5 es la configuración S.

30 Otra realización se refiere a compuestos de fórmula general I, en la que la configuración estereoquímica en el átomo de carbono al que están unidos R4 y R5 es la configuración R.

Otra realización más se refiere a compuestos de fórmula general I, en la que la configuración estereoquímica en el átomo de carbono al que están unidos R6 y R7 es la configuración S.

35 Otra realización más se refiere a compuestos de fórmula general I, en la que la configuración estereoquímica en el átomo de carbono al que están unidos R6 y R7 es la configuración R.

40 Otra realización más se refiere a compuestos de fórmula general I, en la que la configuración estereoquímica en el átomo de carbono al que están unidos R4 y R5 es idéntica a la configuración espacial en el átomo de carbono al que están unidos R6 y R7.

45 Otra realización más se refiere a compuestos de fórmula general I, en la que la configuración estereoquímica en el átomo de carbono al que están unidos R4 y R5 es diferente de la configuración espacial en el átomo de carbono al que están unidos R6 y R7.

Los compuestos de la siguiente lista y sus sales ilustran la invención, y no se pretende que la lista se considere de ninguna forma limitante:

50 N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida;

3-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-propionamida;

55 Éster de butilo del ácido (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico;

2-(4-Clorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;

(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico;

60 N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida;

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

N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida;

65 (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hexanoico;

ES 2 334 076 T3

- Éster de bencilo del ácido (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico;
- Éster de 2-clorobencilo del ácido 2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico;
- 5 (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3,5,5-trimetil-hexanoico;
- (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido octanoico;
- 10 (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido heptanoico;
- N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-fenil-acetamida;
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
- 15 2-(4-Aliloxi-3-clorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
- N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida;
- 20 N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-naftalen-2-il-acetamida;
- 3-(3-Cloro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-propionamida;
- N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3,4-dimetilfenil)-acetamida;
- 25 2-(3-Bromofenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
- 2-(3-Clorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
- 30 N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-p-tolil-acetamida;
- N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-m-tolil-acetamida;
- 2-(3,4-Difluorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
- 35 N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-fluorofenil)-acetamida;
- N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-(3-fluorofenil)-acetamida;
- 40 N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-propionamida;
- N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-butiramida;
- N-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-(3-fluorofenil)-acetamida;
- 45 2-(2-Clorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
- (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido pentanoico;
- (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-metil-pentanoico;
- 50 (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-metil-hexanoico;
- (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-metil-pentanoico;
- 55 (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hex-5-enoico;
- (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-etil-pentanoico;
- 60 2-(4-Fluorofenil)-N-(4-morfolin-4-il-2-piridin-3-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida;
- (2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hexanoico;
- N-(2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida;
- 65 N-(2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida;
- (2-Metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-metil-pentanoico;

ES 2 334 076 T3

(2-Metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometilfenil)-amida del ácido 5-metil-hexanoico;

(2-Metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-amida del ácido hexanoico;

5 3,3-Dimetil-N-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-butiramida;

2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida;

(2-Metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hexanoico;

10 N-(2-Metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida;

2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;

15 2-(3-Fluoro-fenil)-N-(2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;

(2-Metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-metil-pentanoico;

(2-Metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-metil-hexanoico; y

20 N-(2-Cloro-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida.

en forma de la base libre o una de sus sales. Cada uno de estos compuestos se considera una realización específica y puede estar sometido a las reivindicaciones individuales.

25 La presente invención también comprende sales de los compuestos de la invención, normalmente sales farmacéuticamente aceptables. Las sales de la invención incluyen sales de adición de ácido, sales de metales, sales de amonio y amonio alquilado.

30 Las sales de la invención son preferiblemente sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido de la invención son preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención formadas con ácidos no tóxicos. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como ácidos orgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen 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, bismetileno-salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ácidos teofilinacético, así como las 8-halógeno-teofilinas, por ejemplo la 8-bromoteofilina y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables listadas en *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2, que se incorpora en esta memoria por referencia.

También están previstos como sales de adición de ácido los hidratos que los presentes compuestos pueden formar.

45 Los ejemplos de sales de metales incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares.

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

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

55 Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos y está previsto que cualesquiera isómeros ópticos (es decir, enantiómeros o diastereoisómeros), como isómeros ópticos separados, puros o parcialmente purificados y cualquier mezcla de los mismos incluyendo mezclas racémicas, es decir una mezcla de estereoisómeros, estén incluidos dentro del alcance de la invención.

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

ES 2 334 076 T3

Además, cuando está presente un doble enlace o sistema anular total o parcialmente saturado en la molécula, se pueden formar isómeros geométricos. Se pretende que cualesquiera isómeros geométricos, como isómeros geométricos separados, puros o parcialmente purificados o mezclas de los mismos, estén incluidos dentro del alcance de la invención. Asimismo, las moléculas que tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. También se pretende que éstos estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautómeras y se pretende que cualquier forma tautómera que los compuestos puedan formar estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

La invención también abarca profármacos de los presentes compuestos, que cuando se administran sufren una 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 se pueden convertir fácilmente *in vivo* en el compuesto de fórmula I requerido. Los procedimientos convencionales para seleccionar y preparar derivados profármacos adecuados se describen, por ejemplo en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

La invención también abarca metabolitos activos de los presentes compuestos.

Un aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo para usar como un medicamento.

En otra realización más, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables y uno o más compuestos de fórmula I o una de sus sales.

Otra realización de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una de sus sales para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que es beneficioso un agente de apertura del canal de potasio KCNQ tal como un agente de apertura del canal de potasio KCNQ2. Normalmente, dicho trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en trastornos de convulsiones, trastornos de ansiedad, trastornos de dolor neuropático y dolor de migraña o trastornos neurodegenerativos.

En una realización, los compuestos de la invención se pueden administrar como el único compuesto terapéuticamente eficaz.

En otra realización, los compuestos de la invención se pueden administrar como parte de una terapia de combinación, es decir, los compuestos de la invención se pueden administrar combinados con otros compuestos terapéuticamente eficaces que tienen, p. ej., propiedades anticonvulsivas. Los efectos de dichos otros compuestos que tienen propiedades anticonvulsivas pueden incluir pero no se limitan a actividades en:

- canales de iones tales como canales de sodio, potasio o calcio
- sistemas de aminoácidos excitatorios, p. ej., bloqueo o modulación de receptores de NMDA
- sistemas neurotransmisores inhibidores, p. ej., potenciación de liberación GABA, o bloqueo de absorción de GABA o efectos de estabilización de membrana.

Los medicamentos anticonvulsivos actuales incluyen, pero no se limitan a tiagabina, carbamazepina, valproato sódico, lamotrigina, gabapentina, pregabalina, etosuximida, levetiracetam, fenitoína, topiramato, zonisamida así como miembros de la clase de benzodiazepinas y barbiturato.

Los compuestos de la invención se consideran útiles para aumentar el flujo de iones en un canal de potasio dependiente de voltaje en un mamífero tal como un ser humano. Por lo tanto, los compuestos se consideran útiles en el tratamiento de un trastorno o enfermedad que es sensible a un mayor flujo de iones en un canal de potasio dependiente de voltaje, tal como los canales de iones potasio de la familia de KCNQ. Dicho trastorno o enfermedad es preferiblemente un trastorno o enfermedad del sistema nervioso central.

En una realización, el trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en trastornos de convulsiones; tales como convulsiones agudas, convulsiones, estado de mal epiléptico y epilepsia tal como síndromes epilépticos y convulsiones epilépticas; en particular convulsiones, epilepsia y estado de mal epiléptico.

En otra realización, el trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en dolor neuropático y trastornos de dolor de migraña; tales como alodinia, dolor hiperalgésico, dolor fantasma, dolor neuropático relacionado con la neuropatía diabética, dolor neuropático relacionado con neuralgia del trigémino y dolor neuropático relacionado con la migraña; en particular alodinia, dolor hiperalgésico, dolor fantasma, dolor neuropático relacionado con la neuropatía diabética y dolor neuropático relacionado con la migraña.

En otra realización más, el trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en trastornos de ansiedad; tales como ansiedad y trastornos y enfermedades relacionados con ataques de pánico, agorafobia, trastorno de pánico

ES 2 334 076 T3

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 por 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 escénica, 5 trastornos hipocondríacos, trastorno de ansiedad debido a afección médica general y trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de ansiedad no especificado de otra forma; en particular ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad por pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, ansiedad escénica, trastorno por estrés postraumático, reacción al estrés agudo, trastornos de adaptación, trastornos hipocondríacos, trastorno de ansiedad por separación, agorafobia, fobias específicas, trastorno de ansiedad debido a afección médica general y trastorno de 10 ansiedad inducido por sustancias.

En otra realización más, el trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en trastornos neurodegenerativos; tales como 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 15 de rubéola, herpesvirus, borrelia y patógenos desconocidos, neurodegeneraciones inducidas por traumatismo, estados de hiperexcitación neuronal tales como en la abstinencia de medicamentos o intoxicación y enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso periférico tales como polineuropatías y polineuritis; en particular enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía inducidas por SIDA y otras encefalopatías relacionadas con infección que son causadas por virus de la rubéola, herpesvirus, borrelia y por 20 patógenos desconocidos, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Parkinson, neurodegeneraciones inducidas por traumatismo. En otra realización más, el trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en estados de hiperexcitación neuronal tales como en la abstinencia de medicamentos o por intoxicación.

En otra realización más, el trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en trastornos bipolares. 25

En otra realización más, el trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en trastornos del sueño; tales como insomnio.

El término “tratamiento” tal como se usa en esta memoria en relación con una enfermedad o trastornos incluye 30 también la prevención, inhibición y mejora, según sea el caso.

En una realización, se ha encontrado que los compuestos de la invención tienen efecto en los canales de potasio de la familia KCNQ, en particular la subunidad KCNQ2.

35 La invención proporciona compuestos que muestran efecto en uno o más de los siguientes ensayos:

“Eflujo relativo a través del canal KCNQ2”

40 Que es una medida de la potencia del compuesto en el canal objetivo.

“Electrochoque máximo”

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

“Convulsiones inducidas por pilocarpina”

50 Las convulsiones inducidas por pilocarpina a menudo son difíciles de tratar con muchos medicamentos anticonvulsivos existentes y por lo tanto reflejan un modelo de “convulsiones resistentes a fármacos”.

“Ensayos del umbral de convulsiones eléctricas” y “ensayos del umbral de convulsiones químicas”

55 Estos modelos miden el umbral al que se inician las convulsiones, siendo así modelos que detectan si los compuestos podrían retrasar el inicio de las convulsiones.

60 “Activación propagada de la amígdala”

Que se usa como una medida del progreso de la enfermedad, ya que en animales normales las convulsiones en este modelo se hacen más graves cuando el animal recibe más estimulaciones.

65 “Registros de pinzamiento zonal de membrana electrofisiológico en células CHO” y “registros electrofisiológicos de canales KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 o KCNQ5 en oocitos”

ES 2 334 076 T3

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

En una realización, los compuestos son activos en KCNQ2 con una CE_{50} menor que 15000 nM, tal como menor que 10000 nM medido por el ensayo del “eflujo relativo a través del canal KCNQ2”. En otra realización, los compuestos son activos en KCNQ2 con una CE_{50} menor que 2000 nM, tal como menor que 1500 nM medido por el ensayo del “eflujo relativo a través del canal KCNQ2”. En otra realización más, los compuestos son activos en KCNQ2 con una CE_{50} menor que 200 nM, tal como menor que 150 nM medido por el ensayo del “eflujo relativo a través del canal KCNQ2”. El ensayo de “eflujo relativo por el canal KCNQ2” se describe a continuación.

En una realización, los compuestos tienen una DE_{50} menor que 15 mg/kg en el ensayo de “electrochoque máximo”. En otra realización, los compuestos tienen una DE_{50} menor que 5 mg/kg en el ensayo de “electrochoque máximo”. El ensayo de “electrochoque máximo” se describe a continuación.

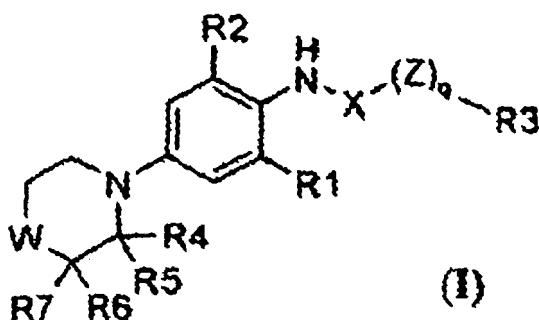
En una realización, los compuestos tienen una DE_{50} menor que 5 mg/kg en el “ensayo del umbral de convulsiones eléctricas” y el “ensayo del umbral de convulsiones químicas” que se describen a continuación.

Algunos compuestos tienen pocos efectos secundarios o clínicamente insignificantes. Por lo tanto, algunos de los compuestos se ensayan en modelos de acciones sedantes, hipotérmicas y atáxicas no deseadas de los compuestos.

Algunos de los compuestos tienen un índice terapéutico grande entre la eficacia anticonvulsiva y los efectos secundarios, tales como la deficiencia de la actividad locomotora o efectos atáxicos medidos por el rendimiento en una varilla giratoria. Se espera que dichos compuestos sean bien tolerados en los pacientes, permitiendo usar dosis altas antes de observarse los efectos secundarios. De esta forma, se espera que la observancia con la terapia sea buena y que esté permitida la administración de dosis altas haciendo que el tratamiento sea más eficaz en pacientes que de lo contrario tendrían efectos secundarios con otras medicaciones.

Un aspecto no limitante de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con las siguientes realizaciones 1-11:

1. Un derivado de morfolina o tiomorfolina sustituido de fórmula general I



en la que:

q es 0 ó 1;

W es O o S;

X es CO;

Z es O;

R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)ilo C_{1-6} y ciano;

R3 se selecciona del grupo que consiste en alqu(en/in)ilo C_{1-10} , Ar-alqu(en/in)ilo(C_{1-6}) y Ar;

R4, R5, R6 y R7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y Ar;

en forma de la base libre o sus sales.

ES 2 334 076 T3

2. Un compuesto de acuerdo con la realización 1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

5 N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida;

3-(3,4-Difluorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-propionamida;

Éster de butilo del ácido (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico;

10 2-(4-Clorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;

(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico;

15 N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida;

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

N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida;

20 (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hexanoico;

Éster de bencilo del ácido (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico;

25 Éster de 2-clorobencilo del ácido 2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico;

(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3,5,5-trimetil-hexanoico;

(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido octanoico;

30 (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido heptanoico;

N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-fenil-acetamida

35 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;

2-(4-Aliloxi-3-clorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;

N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida;

40 N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-naftalen-2-il-acetamida;

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

45 N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3,4-dimetilfenil)-acetamida;

2-(3-Bromofenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;

2-(3-Clorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;

50 N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-p-tolil-acetamida;

N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-m-tolil-acetamida;

55 2-(3,4-Difluorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;

y

60 N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-fluorofenil)-acetamida.

3. Una composición farmacéutica que comprende uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables y uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 y 2.

65 4. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 3, para fabricar un medicamento para aumentar el flujo de iones en un canal de potasio dependiente de voltaje de un mamífero tal como un ser humano.

ES 2 334 076 T3

5. Uso de acuerdo con la realización 4, en el tratamiento de un trastorno o enfermedad que es sensible a un aumento del flujo de iones en un canal de potasio dependiente de voltaje, y dicho trastorno o enfermedad es preferiblemente un trastorno o enfermedad del sistema nervioso central.

5 6. Uso de acuerdo con la realización 5, caracterizado porque el trastorno o enfermedad se seleccionan del grupo que consiste en trastornos de convulsiones, epilepsia y estado de mal epiléptico.

7. Uso de acuerdo con la realización 5, caracterizado porque el trastorno o enfermedad se seleccionan del grupo que consiste en trastornos de dolor neuropático o de migraña tales como alodinia, dolor hiperalgésico, dolor fantasma, dolor neuropático relacionado con neuropatía diabética y dolor neuropático relacionado con migraña.

8. Uso de acuerdo con la realización 5, caracterizado porque el trastorno o enfermedad se seleccionan del grupo que consiste en trastornos de ansiedad tales como ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad por pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, ansiedad escénica, trastorno por estrés posttraumático, reacción por estrés agudo, trastornos de adaptación, trastornos hipocondríacos, trastornos de ansiedad por separación, agorafobia, fobias específicas, trastorno de ansiedad debido a afección médica general y trastorno de ansiedad inducida por sustancias.

9. Uso de acuerdo con la realización 5, caracterizado porque el trastorno o enfermedad se seleccionan del grupo que consiste en trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía inducidas por SIDA y otras encefalopatías relacionadas con infección que son causadas por virus de la rubéola, herpesvirus, borrelia y por patógenos desconocidos, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Parkinson, neurodegeneraciones inducidas por traumatismo.

10. Uso de acuerdo con la realización 5, caracterizado porque el trastorno o enfermedad se seleccionan del grupo que consiste en estados de hiperexcitación neuronal tales como en la abstinencia de medicamentos o por intoxicación.

11. Uso de acuerdo con la realización 5, caracterizado porque el trastorno o la enfermedad es un trastorno bipolar.

Definiciones

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

El término halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión alqu(en/in)ilo C_{1-6} significa un grupo alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} o alquinoilo C_{2-6} . La expresión alquilo C_{1-6} se refiere a un grupo alquilo ramificado o lineal que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive, pero no limitado a metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo. Igualmente, alquenoilo C_{2-6} y alquinoilo C_{2-6} , respectivamente designan los grupos que tienen de dos a seis átomos de carbono, que incluyen un doble enlace y un triple enlace respectivamente, incluyendo, pero no limitado a etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión alqu(en/in)ilo C_{1-10} significa un grupo alquilo C_{1-10} , alquenoilo C_{2-10} o alquinoilo C_{2-10} . La expresión alquilo C_{1-10} se refiere a un grupo alquilo ramificado o lineal que tiene de uno a seis átomos de carbono, incluyendo, pero no limitado a metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 1-pentilo, 1-hexilo, 1-heptilo, 1-octilo, 1-nonilo, 1-decilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo. Igualmente, alquenoilo C_{2-10} y alquinoilo C_{2-10} , respectivamente, designan los grupos que tiene de dos a seis átomos de carbono, que incluyen un doble enlace y un triple enlace respectivamente, incluyendo, pero no limitado a etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo y decinilo.

La expresión cicloalqu(en)ilo C_{3-8} significa un grupo cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenoilo C_{3-8} . La expresión cicloalquilo C_{3-8} designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a seis átomos de C, incluyendo, pero no limitado a ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, [1.1.1]biciclopentilo, biciclo[2.2.1]heptilo, [2.2.2]biciclooctilo y [3.3.0]biciclooctilo, etc. La expresión cicloalquenoilo C_{3-8} designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de C y que incluye un doble enlace.

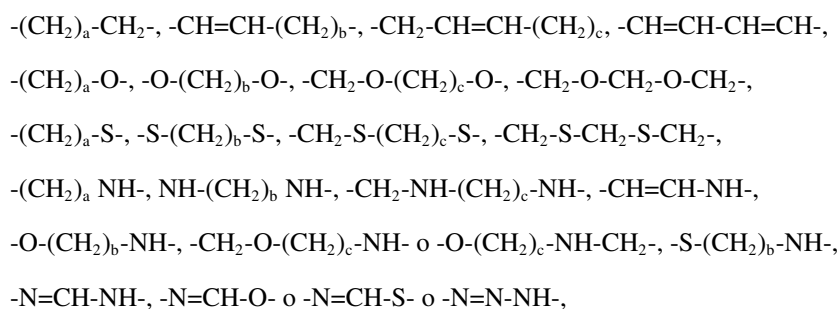
La expresión halógeno-alqu(en/in)ilo C_{1-6} designa alqu(en/in)ilo C_{1-6} que está sustituido con uno o más átomos de halógeno, incluyendo, pero no limitado a trifluorometilo.

Igualmente, halógeno-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} designa cicloalqu(en)ilo C_{3-8} que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

En la expresión halógeno-cicloalqu(en)il(C_{3-8})-alqu(en/in)ilo(C_{1-6}), las expresiones alqu(en/in)ilo C_{1-6} y halógeno-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} son como se han definido antes.

ES 2 334 076 T3

Cuando dos sustituyentes adyacentes junto con el grupo aromático al que están unidos forman un anillo de 4-8 miembros, que opcionalmente contiene uno, dos o tres heteroátomos, entonces se forma un sistema anular de 4-8 átomos seleccionados de 4-8 átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados de N, S u O. Dichos dos sustituyentes adyacentes pueden formar juntos:



en los que b es 1, 2 ó 3, a es 2, 3 ó 4 y c es 1 ó 2.

20 El término Ar se refiere a sistemas aromáticos opcionalmente sustituidos de 5-10 átomos de carbono, en los que 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono pueden sustituirse por heteroátomos independientemente seleccionados de N, S o O. Los ejemplos de dichos grupos Ar son fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, piridina opcionalmente sustituida, tiofeno opcionalmente sustituido, furano opcionalmente sustituido, tiazol opcionalmente sustituido, quinolina opcionalmente sustituida, indol opcionalmente sustituido, 2,3-dihidro-benzofurano opcionalmente sustituido, pirimidina opcionalmente sustituida, pirrol opcionalmente sustituido y oxazol opcionalmente sustituido. Ar puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente hidroxilo, halógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , cicloalqu(en)il(C_{3-8})-alqu(en/in)ilo(C_{1-6}), halógeno-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi C_{3-8} , acilo, nitro o ciano, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo}(\text{C}_{1-6})$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo}(\text{C}_{1-6})$, $-\text{N}(\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{S}-\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{SO}_2-\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo } \text{C}_{1-6})_2$ y $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo } \text{C}_{1-6}$; o 2 sustituyentes adyacentes junto con el grupo aromático al que están unidos pueden formar un anillo de 4-8 miembros, que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos.

35 Cuando Ar está sustituido con $\text{CO}-\text{NH}-\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo}(\text{C}_{1-6})$ o $\text{CO}-\text{N}(\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo } \text{C}_{1-6})_2$, entonces el átomo de carbono del grupo CO está unido a Ar.

35 Cuando Ar está sustituido con NH_2 , $\text{NH}-\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo}(\text{C}_{1-6})$ o $\text{N}(\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo } \text{C}_{1-6})_2$, entonces el átomo de nitrógeno está unido a Ar.

40 Cuando Ar está sustituido con $-\text{S}-\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{SO}_2-\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo } \text{C}_{1-6})_2$ o $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{alqu}(\text{en/in})\text{ilo}(\text{C}_{1-6})$ entonces el átomo de azufre está unido a Ar.

45 El término acilo se refiere a formilo, alqu(en/in)ilo(C_{1-6})-carbonilo, cicloalqu(en)il(C_{3-8})-carbonilo, Ar-carbonilo, Ar-alqu(en/in)ilo(C_{1-6})-carbonilo o un grupo cicloalqu(en)il(C_{3-8})-alqu(en/in)il(C_{1-6})-carbonilo, en el que el alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y Ar son como se han definido antes.

45 Los términos cicloalqu(en)il(C_{3-8})-alqu(en/in)ilo(C_{1-6}), Ar-alqu(en/in)ilo(C_{1-6}), alqu(en/in)iloxi (C_{1-6}) y cicloalqu(en)iloxi (C_{3-8}); designan los grupos en los que alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y Ar son como se han definido antes.

50 Igualmente, cicloalqu(en)il(C_{3-8})-alqu(en/in)iloxi(C_{1-6}) designa grupos en los que el cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y alqu(en/in)iloxi C_{1-6} son como se han definido antes.

55 Las expresiones Ar-cicloalqu(en)ilo(C_{3-8}) y Ar-cicloalqu(en)il(C_{3-8})-alqu(en/in)ilo(C_{1-6}) designan los grupos en los que el alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y Ar son como se han definido antes.

Composiciones farmacéuticas

60 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica. Los compuestos de la invención o sus sales, se pueden administrar solos o combinados con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una o múltiples dosis. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden formular con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como con cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1.995.

65 Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para su administración por cualquier vía adecuada tal como por la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intra-

ES 2 334 076 T3

dérmica), prefiriéndose la vía oral. Se observará, que la vía preferida dependerá del estado general y la edad del sujeto que se va a tratar, la naturaleza del trastorno o enfermedad que se va a tratar y el principio activo elegido.

5 Las composiciones farmacéuticas formadas por combinación del compuesto de la invención y los vehículos farmacéuticos aceptables se administran después fácilmente en una variedad de formas farmacéuticas para las rutas de administración descritas. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma farmacéutica unitaria por métodos conocidos en la técnica farmacéutica.

10 Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente en forma de la sustancia libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. 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 una forma convencional tratando una solución o suspensión de una base libre de la invención con un equivalente químico o un ácido farmacéuticamente aceptable. Se han mencionado ejemplos representativos anteriormente.

15 Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden ser sólidas o líquidas. Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen, p. ej. cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas para chupar, polvos, gránulos y pastillas, p. ej. puestas en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pelet, o p. ej. en forma de un trocisco o pastilla para chupar. Cuando sea adecuado, las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden preparar con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o se pueden formular para que proporcionen liberación controlada del principio activo, tal como liberación sostenida o prolongada de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen, p. ej., soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

25 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo y puede incluir un excipiente adecuado. Además, las formulaciones disponibles para vía oral pueden estar en forma de polvo o gránulos, una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso o una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite.

30 Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidas, inertes, disolución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábica, estearato magnésico, ácido esteárico, éteres de alquilo inferior de celulosa, almidón de maíz, almidón de patata, gomas y similares. Los ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua.

El vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera.

40 Se puede usar cualesquiera adyuvantes o aditivos usados normalmente para propósitos tales como colorantes, agentes de sabor, conservantes, etc., con la condición de que sean compatibles con los principios activos.

La cantidad de vehículo sólido puede variar pero normalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g.

45 Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o disolución líquida, acuosa o no acuosa.

50 Los comprimidos se pueden preparar mezclando el principio activo con adyuvantes o diluyentes habituales y posteriormente comprimiendo la mezcla en una máquina de formación de comprimidos convencional.

55 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas y no acuosas, estériles, así como polvos estériles para reconstituir en disoluciones o dispersiones inyectables, estériles, previamente a su uso. También se considera que están dentro del alcance de la presente invención las formulaciones inyectables de depósito.

60 Para administración parenteral, se pueden usar disoluciones del compuesto de la invención en disolución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o de cacahuete. Dichas disoluciones acuosas se deben tamponar adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido debe hacerse primero isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las disoluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados están todos fácilmente disponibles por técnicas clásicas conocidas por los expertos en la técnica.

65 Se pueden preparar disoluciones para inyección disolviendo el principio activo y los posibles aditivos en una parte del disolvente para inyección, preferiblemente agua estéril, ajustando la disolución al volumen deseado, esterilizando la disolución y rellenando con ella ampollas o viales adecuados. Se puede añadir cualquier aditivo adecuado usado convencionalmente en la técnica, tal como agentes de tonicidad, conservantes, antioxidantes, etc.

ES 2 334 076 T3

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, pulverizadores, pomadas, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.

Una dosis oral típica está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día y más preferido de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día administrado en una o más dosis, tal como 1 a 3 dosis. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, edad, peso y estado general del sujeto tratado, la naturaleza y la gravedad del trastorno o enfermedad tratados y cualesquiera enfermedades concomitantes que se van a tratar y otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Una forma de dosificación unitaria típica para la administración oral una o más veces al día, tal como 1 a 3 veces al día, puede contener de 0,01 a aproximadamente 1000 mg, tal como aproximadamente 0,01 a 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 500 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg.

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

Los ejemplos típicos de recetas 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*

25	Compuesto de fórmula I	5,0 mg
	Lactosa	60 mg
	Almidón de maíz	30 mg
30	Hidroxipropilcelulosa	2,4 mg
	Celulosa microcristalina	19,2 mg
	Croscarmelosa sódica tipo A	2,4 mg
35	Estearato magnésico	0,84 mg

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

40	Compuesto de fórmula I	0,5 mg
	Lactosa	46,9 mg
45	Almidón de maíz	23,5 mg
	Povidona	1,8 mg
	Celulosa microcristalina	14,4 mg
50	Croscarmelosa sódica tipo A	1,8 mg
	Estearato magnésico	0,63 mg

3) *Jarabe que contiene por mililitro*

	Compuesto de fórmula I	25 mg
60	Sorbitol	500 mg
	Hidroxipropilcelulosa	15 mg
	Glicerol	50 mg
65	Metil-parabén	1 mg

ES 2 334 076 T3

	Propil-parabén	0,1 mg
	Etanol	0,005 ml
5	Aroma	0,05 mg
	Sacarina sódica	0,5 mg
10	Agua hasta	1 ml

4) Solución para inyección que contiene por mililitro

15	Compuesto de fórmula I	0,5 mg
	Sorbitol	5,1 mg
	Ácido acético	0,05 mg
20	Sacarina sódica	0,5 mg
	Agua hasta	1 ml

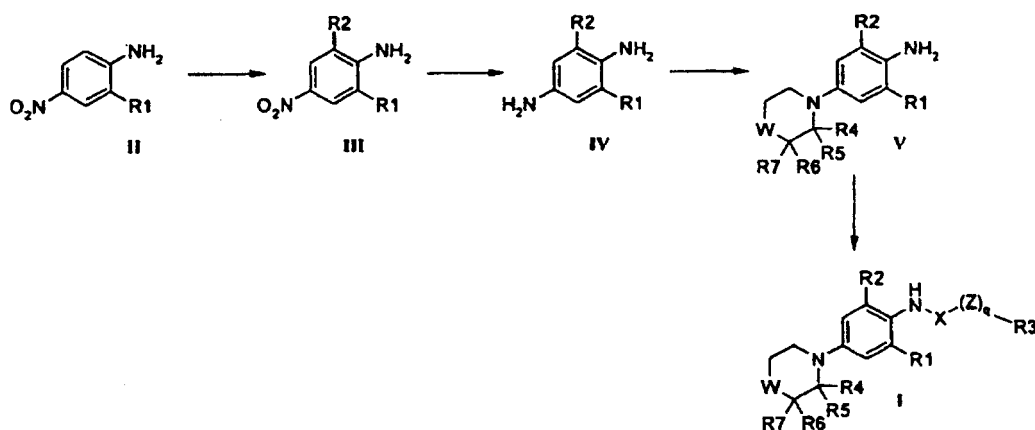
Por la expresión un compuesto de la invención se entiende una cualquiera de las realizaciones de fórmula I como se describe en esta memoria.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método de preparación de un compuesto de la invención como se describe a continuación.

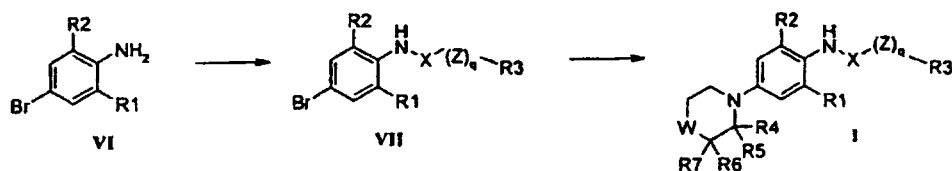
30 Preparación de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención de fórmula general I, en la que q, W, X, Z, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se han definido antes, se pueden preparar por los métodos representados en los esquemas y como se describe a continuación:

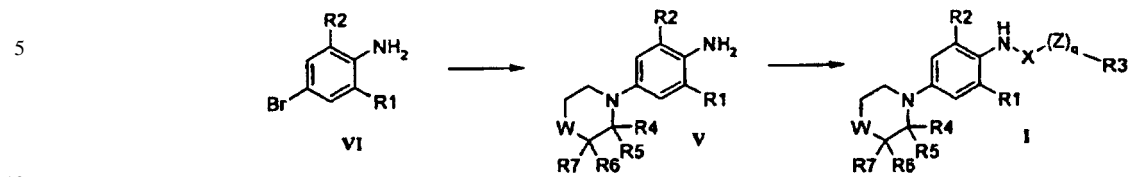
Esquema 1



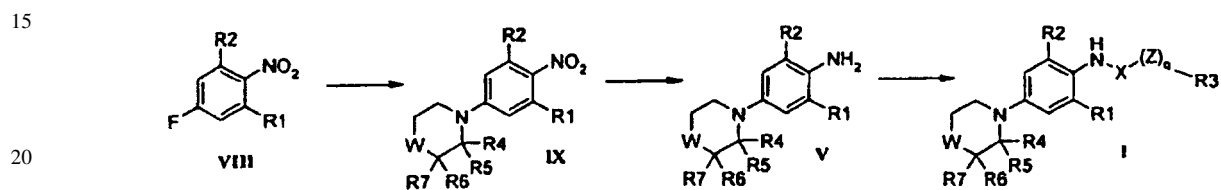
Esquema 2



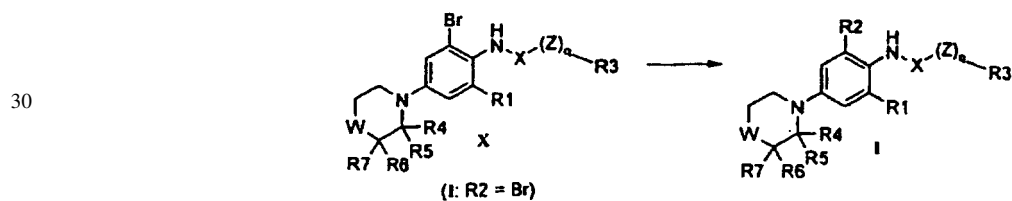
Esquema 3



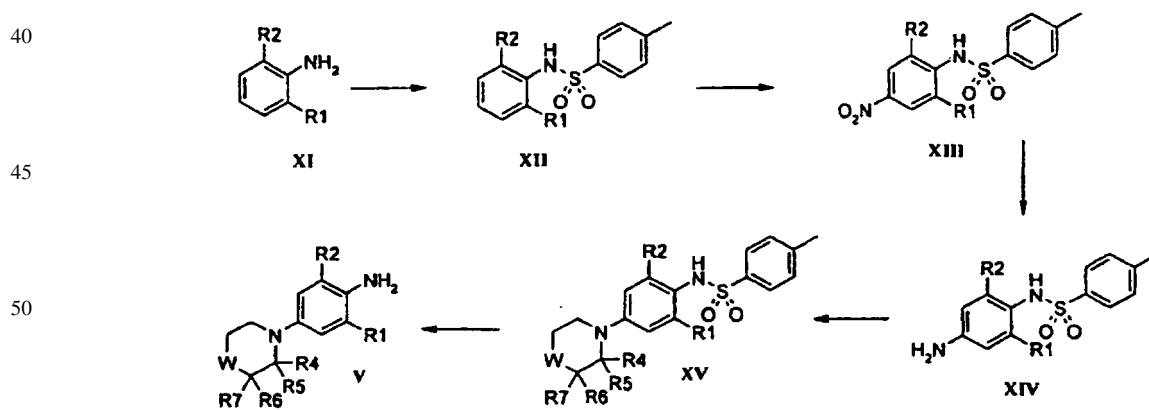
Esquema 4



Esquema 5



Esquema 6



Esquema 7



ES 2 334 076 T3

En los compuestos de las fórmulas generales I - XV, q, W, X, Z, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se definen en la fórmula I.

5 Los compuestos de las fórmulas generales II, III, VI, VIII y XI se obtienen de fuentes comerciales o se preparan por métodos estándar conocidos para los químicos expertos en la técnica.

10 Alternativamente, los compuestos de fórmula general III, en la que R2 es halógeno tal como Cl, Br o I (esquema 1), se obtienen mediante sustitución aromática electrófila regioselectiva, conocida para los químicos expertos en la técnica, con electrófilos adecuados tales como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, bromuro, yoduro o yodocloruro en un disolvente adecuado tal como ácido acético, como se describe en "Electrophilic halogenations" de P.B.D. de la Mare, Cambridge University Press, Cambridge, 1976.

15 El grupo nitro en los compuestos de las fórmulas generales III, IX y XIII (esquemas 1, 4 y 6) se puede reducir con agentes de reducción adecuados tales como cinc o hierro en polvo en presencia de ácido, tal como ácido acético o ácido clorhídrico acuoso, o por hidrógeno gaseoso o formiato amónico, en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado tal como paladio sobre carbón activado en disolventes adecuados tales como metanol, etanol o tetrahidrofurano, a temperaturas adecuadas o con irradiación de ultrasonidos, para obtener anilinas de las fórmulas generales IV, V y XIV, respectivamente. Alternativamente, se puede usar cloruro de estaño (II) o ditionito sódico como agentes de reducción en condiciones conocidas para el químico experto en la técnica.

20 Los compuestos de las fórmulas generales I y VII (esquemas 1, 2, 3 and 4) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de las fórmulas generales V y VI, respectivamente, con reactivos electrófilos adecuados, tales como, pero no limitado a cloruros de ácidos carboxílicos, bromuros de ácidos carboxílicos, yoduros de ácidos carboxílicos, anhídridos de ácidos carboxílicos, ésteres activados, cloroformatos adecuadamente sustituidos, y con o sin la adición de bases, tales como piridina, trialkilaminas, carbonato potásico, óxido de magnesio o alcoholatos de litio, sodio o potasio, en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo o éter dietílico, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente o temperatura de reflujo.

30 Alternativamente, los compuestos de las fórmulas generales I y V (esquemas 2 y 3) se pueden preparar por reacción de formación de enlace C-N catalizada por paladio, entre compuestos adecuadamente sustituidos de fórmulas generales VII y VI y morfolinás o tiomorfolinás adecuadamente sustituidas, como describen S. L. Buchwald *et al.* (M. C. Harris, X. Hang y S. L. Buchwald, *Organic Letters*, 2002, 4, 2885).

35 Los compuestos de las fórmulas generales V y XV (esquemas 1 y 6) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de las fórmulas generales IV y XIV con bis-(2-halógenoetil)éteres adecuadamente sustituidos y con o sin la adición de bases, tales como trialkilaminas, carbonato potásico o alcoholatos de litio, sodio o potasio, en un disolvente adecuado, tal como dimetilsulfóxido o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente o temperatura de reflujo.

40 Alternativamente, los compuestos de fórmula general V (esquema 3) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula general VI con derivados de morfolina o tiomorfolina adecuadamente sustituidos en presencia de un catalizador de paladio, tal como bis(dibencilidenacetona)paladio con la adición de un ligando de fosfina adecuado, tal como (\pm)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo en presencia de base, tal como carbonato de potasio o alcoholatos de litio, sodio o potasio, en un disolvente adecuado, tal como tolueno o tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente o temperatura de reflujo.

50 Los compuestos de fórmula general IX (esquema 4) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula general VIII con morfolinás o tiomorfolinás adecuadamente sustituidas y con o sin la adición de bases, tales como carbonato potásico, en un disolvente adecuado, tal como dimetilsulfóxido o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente o temperatura de reflujo.

55 Los compuestos de fórmula general I, en la que R2 es Ar o Het (esquema 5), se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general X, mediante reacciones de acoplamiento cruzado conocidas para los químicos expertos en la técnica, tales como acoplamiento de *Suzuki*, acoplamiento de *Stille*, u otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal de transición (D.W. Knight, "Coupling reactions between sp² carbon centers" en *Comprehensive Organic Synthesis*, v. 3, pág. 481-520, Pergamon Press, 1991).

60 Los compuestos de fórmula general VI (esquema 7), se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general XI, por sustitución electrófila aromática conocida para los químicos expertos en la técnica, con electrófilos adecuados tales como *N*-bromosuccinimida o bromo en un disolvente adecuado tal como ácido acético, como describen P.B.D. de la Mare y J.H. Ridd, "Preparative methods of aromatic halogenation" en *Aromatic substitutions*, pág. 105-115, Butterworths Scientific Publications, London, 1959.

65 Los compuestos de fórmula general XII (esquema 6) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula general XI con cloruro de *p*-toluenosulfonilo con o sin la adición de bases, tales como piridina, trialkilaminas, carbonato potásico, hidrógeno-carbonato sódico, óxido de magnesio o alcoholatos de litio, sodio o potasio, en un disolvente adecuado, tal como piridina, acetato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo o éter dietílico, a temperaturas adecuadas, tales como temperatura ambiente o temperatura de reflujo.

ES 2 334 076 T3

Los compuestos de fórmula general XIII (esquema 6) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general XII, por reacciones de nitración conocidas para los químicos expertos en la técnica, tal como reacción con ácido nítrico concentrado, nitrito sódico o nitrato sódico, en un disolvente adecuado, tal como ácido acético glacial, anhídrido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico concentrado o mezclas de los mismos, a temperaturas adecuadas, por ejemplo como describen P.B.D. de la Mare y J.H. Ridd, "Preparative methods of nitration" en *Aromatic substitutions*, pág. 48-56, Butterworths Scientific Publications, London, 1959.

Los compuestos de fórmula general V (esquema 6) se pueden preparar tratando los compuestos de fórmula general XV en condiciones ácidas fuerte tales como ácido sulfúrico acuoso o ácido clorhídrico acuoso, a temperaturas adecuadas, tales como temperatura ambiente o temperatura de reflujo.

Ejemplos

Los datos analíticos de CL-EM se obtuvieron en un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con fotoionización a presión atmosférica y un sistema de CL Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Columna: 30 X 4,6 mm columna Waters Symmetry C18 con tamaño de partículas de 3,5 μm ; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (5:95:0,03); Método: Elución con gradiente lineal con 90% de A a 100% de B en 4 minutos y con un caudal de 2 ml/minuto. La pureza se determinó por integración de la señal de UV (254 nm) y ELSD. Los tiempos de retención (t_R) se expresan en minutos.

La purificación por CL preparativa-EM se llevó a cabo en el mismo instrumento con ionización química a presión atmosférica. Columna: YMC ODS-A de 50 X 20 mm, con un tamaño de partículas de 5 μm ; Método: Elución con gradiente lineal con 80% de A a 100% de B en 7 minutos y con un caudal de 22,7 ml/minuto. La recolección de fracciones se llevó a cabo por detección con EM de flujo dividido.

Los datos analíticos de CL-EM-TOF (TOF = tiempo de vuelo) se obtuvieron en un Micromass LCT 4-ways MUX equipado con un sistema detector Waters 2488/Sedex 754. Columna: 30 X 4,6 mm Waters Symmetry C18 columna con tamaño de partículas de 3,5 μm ; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (5:95:0,03); Método: Elución con gradiente lineal con 90% de A a 100% de B en 4 minutos y con un caudal de 2 ml/minuto. La pureza se determinó por integración de la señal de UV (254 nm) y ELSD. Los tiempos de retención (t_R) se expresan en minutos.

Los datos de CG-EM se obtuvieron en un cromatógrafo de gases Varian CP 3800 equipado con una columna Phenomenex (Zebron ZB-5, longitud: 15 metros, diámetro interior: 0,25 mm) acoplado con un espectrómetro de masas de trampa iónica Varian Saturn 2000. Método: Duración 15 minutos, caudal de la columna 1,4 ml/minuto (el gas vehículo era helio), gradiente del horno: 0-1 minuto, 60°C; 1-13 minutos, 60-300°C; 13-15 minutos, 300°C.

Los espectros de RMN de ^1H se registraron a 500,13 MHz en un instrumento Bruker Avance DRX500. Se usaron cloroformo deuterado (99,8%D) o dimetilsulfóxido (99,8%D) como disolventes. Se usó el TMS (tetrametilsilano) como patrón de referencia interna. Los valores de desplazamiento químico se expresan en valores de ppm. Se usan las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de las señales de RMN: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, qui = quintete, h = heptete, dd = doble doblete, ddd = doble doblete, dt = doble triplete, dq = doble cuartete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete y a = singlete ancho.

Los experimentos de microondas se realizaron en viales de proceso cerrados o reactores usando un Emrys Synthesizer o Emrys Optimizer EXP de Personal Chemistry o un instrumento Milestone Microsynth de Milestone. Cuando una reacción se calentó en un instrumento de microondas, se enfrió a 25°C antes de la siguiente etapa del procedimiento.

50 Preparación de los productos intermedios

2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenilamina

Se añadieron bis(dibencilidenacetona)paladio (2,88 g) y (\pm)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (4,69 g) en tolueno seco (175 ml purgados con argón) y se agitaron durante 15 minutos en atmósfera de argón. Posteriormente se añadieron *tert*-butóxido potásico (7,06 g), morfolina (8,7 ml) y 4-bromo-2,6-dimetilanilina (10,03 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas en atmósfera de argón, se enfrió y se filtró a través de sílice (200 g). Se añadió salmuera (250 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El producto bruto se disolvió en éter dietílico (250 ml), se filtró a través de sílice (200 g) y se concentró a vacío para dar 8,5 g (41% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite oscuro. El producto se usó sin más purificación. CG-EM (m/z) 206 (M^+); t_R = 6,90. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2,18 (s, 6H), 3,02 (m, 4H), 3,85 (m, 4H), 6,62 (a, 2H).

65 N-(4-Bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida

Se disolvieron la 4-bromo-2,6-dimetilanilina (5,92 g) y cloruro de ciclopentilacetilo (4,87 ml) en acetonitrilo (26 ml) y se calentaron a 150°C durante 10 minutos en un vial cerrado del procedimiento de microondas. La reacción se enfrió a 0°C, el producto se filtró y se lavó con acetonitrilo frío (50 ml) dando 8,43 g (92% de rendimiento) del

ES 2 334 076 T3

compuesto del título en forma de un sólido marrón. El producto bruto se usó sin más purificación. CL-EM (m/z) 312 (MH⁺); t_R = 3,10, (UV, ELSD) 89%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 1,22 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,06 (s, 6H), 2,31 (m, 1H), 2,64 (d, 2H), 7,15 (s, 2H), 9,98 (a, 1H).

5 2-Bromo-4-nitro-6-trifluorometil-fenilamina

Se añadió gota a gota bromo (0,60 ml) disuelto en ácido acético (11 ml) a una solución de 4-nitro-2-trifluorometil-fenilamina (2,4 g) en ácido acético (12 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2½ horas, se vertió en agua (400 ml) y se filtró. El sólido recogido se lavó con agua (200 ml) y se secó a vacío para dar 3,03 g (91% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 7,08 (s, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,51 (d, 1H).

2-Bromo-6-trifluorometil-benceno-1,4-diamina

15 Se añadió lentamente ácido clorhídrico acuoso (2 M, 45 ml) a una mezcla de cinc en polvo (8,6 g) y 2-bromo-4-nitro-6-trifluorometil-fenilamina (2,5 g) en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se filtró y se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío para dar 2,22 g (98% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido rojo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 4,55 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,01 (d, 1H).

2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenilamina

25 Se mezclaron 2-bromo-6-trifluorometil-benceno-1,4-diamina (2,21 g), bis-(2-bromoetil)éter (1,30 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (4,64 ml) en *N,N*-dimetilformamida (19 ml) y se calentaron a 180°C durante 30 minutos en un vial cerrado de procedimiento con microondas. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato (100 ml) y la mezcla bruta se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 1,78 g (63%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. CL-EM (m/z) 326 (MH⁺); t_R = 2,54, (UV, ELSD) 83%, 75%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2,99 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 5,00 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,38 (d, 1H).

2,5-Diamino-3-clorobenzonitrilo

35 Se añadió lentamente ácido clorhídrico acuoso (12 M, 5,3 ml) a una mezcla de cinc en polvo (2,01 g) y 2-amino-3-cloro-5-nitro-benzonitrilo (0,50 g) en tetrahidrofurano (40 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato sódico (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío para dar 0,42 g (99% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido rojo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 4,89 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,89 (d, 1H).

2-Amino-3-cloro-5-morfolin-4-il-benzonitrilo

45 Se mezclaron 2,5-diamino-3-cloro-benzonitrilo (387 mg), bis-(2-bromoetil)éter (0,35 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,25 ml) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) y se calentaron a 180°C durante 30 minutos en un vial cerrado de procedimiento con microondas. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato (20 ml) y la mezcla bruta se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío para dar 0,50 g (91% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido marrón. CL-EM (m/z) 238 (MH⁺); t_R = 2,31, (UV, ELSD) 85%, 95%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2,97 (m, 4H), 3,69 (m, 4H), 5,59 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,29 (d, 1H).

Éster de *tert*-butilo del ácido [2-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-carbámico

55 A una solución agitada del éster de *tert*-butilo del ácido carbámico (0,22 g) en acetonitrilo (6 ml) se añadió secuencialmente a 0°C: hidróxido sódico (52 mg) en agua (5 ml); después de 2 minutos hipoclorito de *tert*-butilo (139 µl); después de 10 minutos dihidrato de osmiato (VI) de potasio (9 mg) en agua (1 ml); después de 1 minuto hidroquinina (antraquinona-1,4-diil)diéter (26 mg) en acetonitrilo (4 ml); después de 3 minutos acetonitrilo (6,7 ml) y tampón de fosfato (3,3 ml, 0,5 M, pH 7,65); después de 5 minutos suficiente monohidrato de bifosfato sódico para hacer el pH = 7,65; y finalmente 4-fluoroestireno. La reacción se inactivó después de agitar 3 horas a 25°C, con sulfito sódico (0,20 g) en agua (2 ml) a 0°C. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida para dar 90 mg (57%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

65 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 1,45 (s, 9H), 3,18 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,92 (a, 1H), 7,04 (t, 2H), 7,34 (m, 2H).

ES 2 334 076 T3

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

*Éster de *tert*-butilo del ácido [2-hidroxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-carbámico*

5 Rendimiento: 82%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 1,44 (s, 9H), 3,26 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 4,40 (a, 1H), 4,92 (a, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,61 (d, 2H).

*Éster de *tert*-butilo del ácido [2-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-carbámico*

10 Rendimiento: 61%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 1,44 (s, 9H), 3,32 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 5,08 (a, 1H), 5,19 (a, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,59 (m, 1H).

2-(4-Fluoro-fenil)-morfolina

15 Una solución de éster de *tert*-butilo del ácido [2-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-carbámico (90 mg) en diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a 25°C durante 1 hora y después se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y solución acuosa saturada de carbonato sódico (5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío y se volvió a disolver en tetrahidrofurano seco (3 ml) y trietilamina (54 µl).
20 Se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (31 µl) en tetrahidrofurano seco (1 ml) a 0°C. Después de 30 minutos, la reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua/salmuera (1:1, 3x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío y se volvió a disolver en *tert*-butanol (5 ml). Se añadió *tert*-butóxido potásico (79 mg) y la reacción se agitó a 25°C durante 1,5 horas. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a vacío y se evaporaron con tolueno (2x 5 ml). El residuo se disolvió en tolueno seco (5 ml) en atmósfera de argón y se trató gota a gota con hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (70% en tolueno, 205 µl) y se agitó a 25°C durante 5 horas. La reacción se inactivó a 0°C con hidróxido sódico acuoso al 10% (5 ml), y la mezcla se extrajo con éter dietílico (2x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío para dar 60 mg (94%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. CL-EM (m/z) 182 (MH⁺); t_R = 1,06, (UV, ELSD) 78%, 98%.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

2-(4-Trifluoro-fenil)-morfolina

35 Rendimiento: 85%. CL-EM (m/z) 232 (MH⁺); t_R = 1,59, (UV, ELSD) 79%, 99%.

2-(2-Cloro-fenil)-morfolina

40 Rendimiento: 86%. CL-EM (m/z) 198 (MH⁺); t_R = 1,21, (UV, ELSD) 66%, 99%.

4-Bromo-2-metoxi-6-metil-fenilamina

45 A la 2-metoxi-6-metil-fenilamina (10,0 g) disuelta en acetonitrilo (200 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (14,3 g) y la reacción se calentó a 145°C durante 15 minutos en un recipiente cerrado de procedimiento con microondas. La mezcla bruta se filtró a través de Celita, se diluyó con éter dietílico (200 ml) y se lavó con hidróxido sódico (2 M, 2x 100 ml) y salmuera (1x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 3,4 g (26%) del compuesto del título en forma de un sólido negro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2,06 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,82 (d, 1H).

50 El siguiente compuesto se preparó de forma análoga:

4-Bromo-2-metil-6-trifluorometil-fenilamina

55 Rendimiento: 80%. CG-EM (m/z) 254 (M⁺); t_R = 3,73.

2-Metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenilamina

60 Se añadieron bis(dibencilidenacetona)paladio (0,63 g) y (2'-diciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-amina (0,68 g) a tolueno seco (100 ml) purgados con argón y se agitó durante 15 minutos en atmósfera de argón. Posteriormente se añadieron *tert*-butóxido potásico (3,70 g), morfolina (4,0 ml) y 4-bromo-2-metoxi-6-metil-fenilamina (3,40 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas en atmósfera de argón, se enfrió y se filtró a través de sílice (50 g). Se añadió hidróxido sódico (2 M, 200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x 200 ml), se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 1,0 g (29% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite negro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2,05 (s, 3H), 2,91 (t, 4H), 3,69 (t, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 6,23 (d, 1H), 6,39 (d, 1H).

ES 2 334 076 T3

El siguiente compuesto se preparó de forma análoga:

2-Metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenilamina

5 Rendimiento: 28%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2,13 (s, 3H), 2,93 (t, 4H), 3,70 (t, 4H), 4,67 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,99 (d, 1H).

4-(3,5-Difluoro-4-nitro-fenil)-morfolina

10 Se mezclaron 2,4,6-trifluoronitrobenzoceno (4,95 g) y carbonato potásico (4,63 g) en dimetilsulfóxido seco (40 ml) y se enfrió a 10°C en atmósfera de argón. Se añadió morfolina (2,56 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a 25°C y se agitó en atmósfera de argón durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió salmuera (50 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 2,49 g (37% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 3,43 (t, 4H), 3,69 (t, 4H), 6,87 (d, 2H).

2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenilamina

20 Se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (4,2 ml) a una mezcla de cinc en polvo (3,3 g) y 4-(3,5-difluoro-4-nitro-fenil)-morfolina (2,49 g) en tetrahidrofurano (40 ml) enfriado a 0°C. La mezcla de reacción después se agitó durante 1 hora a 0°C y 2 horas a 25°C. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita (10 g), se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 1,96 g (90% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CG-EM (m/z) 214 (M⁺); t_R = 5,83. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2,94 (t, 4H), 3,69 (t, 4H), 4,53 (s, 2H), 6,57 (m, 2H).

2-Cloro-4-nitro-6-trifluorometil-fenilamina

30 Se suspendieron 4-nitro-2-trifluorometil-fenilamina (5,6 g) y N-clorosuccinimida (4,0 g) en acetonitrilo (15 ml) y se calentó a 150°C durante 10 minutos en un recipiente cerrado de procedimiento con microondas. Se añadió acetato de etilo (80 ml) y la fase orgánica se lavó con solución acuosa de NaOH al 5% (2x 50 ml), agua (2x 50 ml) y salmuera (2x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 4,9 g (75% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 5,35 (a, 2H), 8,35 (a, 1H), 8,37 (a, 1H).

35 El siguiente compuesto se preparó de forma análoga:

2-Cloro-6-metil-4-nitro-fenilamina

Rendimiento: 95%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2,22 (s, 3H), 6,56 (a, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,00 (d, 1H).

N-(2-Cloro-6-metil-4-nitrofenil)-2-ciclopentil-acetamida

45 Se disolvieron 2-cloro-6-metil-4-nitro-fenilamina (6,0 g) y cloruro de ciclopentilacetilo (5,1 g) en acetonitrilo (45 ml) y se calentaron a 150°C durante 20 minutos en un recipiente cerrado de procedimiento con microondas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y el producto precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo frío para dar 5,5 g (58%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,24 (m, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,78 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,38 (d, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 9,83 (s, 1H).

El siguiente compuesto se preparó de forma análoga:

N-(2-Cloro-6-metil-4-nitro-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida

Rendimiento: 72%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2,24 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 7,10 (dt, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 10,15 (s, 1H).

2-Cloro-6-trifluorometil-benceno-1,4-diamina

60 Se añadió lentamente ácido acético (13 ml) a una mezcla de cinc en polvo (12,4 g) y 2-cloro-4-nitro-6-trifluorometil-fenilamina (4 g) en tetrahidrofurano (40 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se filtró a través de sílice y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 2,9 g (83%) del compuesto del título en forma de un sólido negro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 3,44 (a, 2H), 4,16 (a, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,86 (d, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

N-(4-Amino-2-cloro-6-metilfenil)-2-ciclopentil-acetamida

Rendimiento: 69%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,21 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,23 (d, 2H), 2,26 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 6,36 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 8,98 (s, 1H).

ES 2 334 076 T3

N-(4-Amino-2-cloro-6-metilfenil)-2-(3-fluorofenil)-acetamida

Rendimiento: 88%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,90 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,35 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 7,07 (dt, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 9,34 (s, 1H).

2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenilamina

Se mezclaron 2-cloro-6-trifluorometil-benceno-1,4-diamina (2,9 g), bis-(2-cloroetil)éter (1,7 ml) y yoduro sódico (516 mg) en acetonitrilo (45 ml) y se calentaron a 165°C durante 1 hora en un recipiente cerrado de procedimiento con microondas. La mezcla bruta se concentró a vacío, se volvió a disolver en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2x 100 ml) y salmuera (1x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 940 mg (24%) del compuesto del título en forma de un aceite negro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 3,02 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 4,30 (a, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,06 (d, 1H).

N-(2,6-Diisopropil-4-nitrofenil)-4-metil-bencenosulfonamida

Se disolvieron 2,6-diisopropil-fenilamina (1,80 ml) y cloruro de para-toluenosulfonilo (2,00 g) en piridina (4 ml) y se calentaron a 160°C durante 10 minutos en un vial cerrado de procedimiento con microondas. La suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con ácido clorhídrico (2 M, 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío y se suspendió en ácido nítrico al 65% (15 ml) y agua (60 ml). Se añadieron sucesivamente ácido acético (60 ml) y nitrito sódico (0,99 g) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se vertió en agua helada (200 ml) y se filtró para dar 2,07 g (58%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 1,06 (d, 12H), 2,43 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,97 (s, 2H).

N-(4-Amino-2,6-diisopropilfenil)-4-metil-bencenosulfonamida

A una suspensión de N-(2,6-diisopropil-4-nitro-fenil)-4-metil-bencenosulfonamida (3,72 g) en etanol (50 ml) se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (11,2 g) y la mezcla se calentó a 80°C durante 1,5 horas. Después, se vertió en hielo (300 ml), se hizo fuertemente básica con hidróxido sódico sólido (20 g) y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La suspensión se filtró y se extrajo con acetato de etilo (3x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 2,60 g (76% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 0,95 (d, 12H), 2,40 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 3,68 (a, 2H), 5,74 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

2,6-Diisopropil-4-morfolin-4-il-fenilamina

Una mezcla de N-(4-amino-2,6-diisopropil-fenil)-4-metil-bencenosulfonamida (346 mg), bis-(2-bromoetil)éter (151 µl), N,N-diisopropiletilamina (0,53 ml) y N-metilpirrolidina (1,0 ml) se calentó a 180°C durante 20 minutos en un vial cerrado de procedimiento con microondas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con salmuera (30 ml) y solución acuosa saturada de carbonato sódico (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró a vacío y se volvió a disolver en una mezcla de ácido sulfúrico (1,9 ml) y agua (0,1 ml) y se agitó a 40°C durante 3 horas. Se añadieron hielo (30 ml) y agua (30 ml) y la mezcla se hizo básica con carbonato potásico sólido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío para dar 260 mg (99%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 1,26 (d, 12H), 2,95 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 3,49 (a, 2H), 3,87 (m, 4H), 6,69 (s, 2H).

N-(2,6-Dietil-4-nitrofenil)-4-metil-bencenosulfonamida

Se disolvieron 2,6-dietil-fenilamina (1,57 ml) y cloruro de para-toluenosulfonilo (2,00 g) en piridina (4 ml) y se calentaron a 160°C durante 10 minutos en un vial cerrado de procedimiento con microondas. La suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con ácido clorhídrico (2 M, 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío y se suspendió en ácido nítrico al 65% (15 ml) y agua (60 ml). Se añadieron sucesivamente ácido acético (60 ml) y nitrito sódico (0,99 g) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a 25°C y se vertió en agua helada (200 ml), se hizo básica con hidróxido sódico sólido y se extrajo con acetato de etilo (3x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío para dar 0,31 g (9%) del compuesto del título en forma de un jarabe amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 0,98 (t, 6H), 2,34 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,80 (s, 2H).

N-(4-Amino-2, 6-dietilfenil)-4-metil-bencenosulfonamida

Una solución de ditionito sódico (772 mg) en agua (6 ml) se añadió a una solución de N-(2,6-dietil-4-nitro-fenil)-4-metil-bencenosulfonamida (309 mg) en tetrahidrofurano (6 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 20 horas. Después de enfriar, el agua se saturó con carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo (2x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida para dar 70 mg (25%) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. El producto se usó directamente en la siguiente reacción sin caracterización espectral.

ES 2 334 076 T3

N-(2,6-Dietil-4-morfolin-4-il-fenil)-4-metil-bencenosulfonamida

Una mezcla de *N*-(4-amino-2,6-dietil-fenil)-4-metil-bencenosulfonamida (70 mg), bis-(2-bromoetil)éter (33 μ l), *N,N*-diisopropiletilamina (115 μ l) y *N*-metilpirrolidina (0,3 ml) se calentó a 180°C durante 20 minutos en un vial cerrado de procedimiento con microondas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con salmuera (30 ml) y solución acuosa saturada de carbonato sódico (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró a vacío para dar 78 mg (91%) del compuesto del título. CL-EM (*m/z*) 389 (MH⁺); *t_R* = 2,77, (UV, ELSD) 57%, 98%. El producto bruto se usó sin más purificación.

Cloruro de (3,4-difluorofenil)-acetilo

Al ácido (3,4-difluoro-fenil)-acético (2,0 g) disuelto en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió cloruro de tionilo (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas en atmósfera de argón. La mezcla bruta se concentró a vacío para dar 2,2 g (100%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 4,10 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,17 (m, 1H).

El siguiente compuesto se preparó de forma análoga:

Cloruro de (3-fluoro-fenil)-acetilo

Rendimiento: 99%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 4,13 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,34 (m, 1H).

Compuestos de la invención

Las sales de adición de los compuestos de la invención se pueden formar fácilmente por métodos conocidos para los expertos en la técnica.

Ejemplo 1

1a *N*-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida

La 2-bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenilamina (0,236 g) y cloruro de 4-fluorofenilacetilo (0,105 ml) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) y se calentaron a 150°C durante 10 minutos en un vial cerrado de procedimiento con microondas. Se añadió agua (25 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 0,027 g (9%) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. CL-EM (*m/z*) 462 (MH⁺); *t_R* = 2,84, (UV, ELSD) 96%, 100%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 3,23 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 7,14 (dd, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,46 (d, 1H), 9,78 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

1b 2-Ciclopentil-*N*-(2-bromo-6-trifluorometil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

Rendimiento: 22%. CL-EM (*m/z*) 436 (MH⁺); *t_R* = 2,95, (UV, ELSD) 97%, 98%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1,20 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,26 (d, 2H), 3,23 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 9,46 (s, 1H).

1c *N*-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida

Rendimiento: 20%. CL-EM (*m/z*) 450 (MH⁺); *t_R* = 3,20, (UV, ELSD) 99%, 98%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1,09 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 2,27 (t, 2H), 3,22 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 9,48 (s, 1H).

1d *N*-(2-Cloro-6-ciano-4-morfolin-4-il-fenil)-3-ciclohexil-propionamida

Rendimiento: 24%. CL-EM (*m/z*) 376 (MH⁺); *t_R* = 3,10, (UV, ELSD) 98%, 100%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 0,90 (m, 2H), 1,23 (m, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,70 (m, 4H), 2,33 (t, 2H), 3,22 (m, 4H), 3,71 (m, 4H), 7,37 (s, 2H), 9,79 (s, 1H).

ES 2 334 076 T3

1e *N*-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-3-ciclohexil-propionamida

Rendimiento: 19%. CL-EM (*m/z*) 464 (MH⁺); *t_R* = 3,38, (UV, ELSD) 97%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 0,86 (dq, 2H), 1,16 (m, 3H), 1,27 (m, 1H), 1,48 (q, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,70 (m, 4H), 2,27 (t, 2H), 3,23 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 9,47 (s, 1H).

1f *N*-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida

Rendimiento: 44%. CL-EM (*m/z*) 462 (MH⁺); *t_R* = 2,85, (UV, ELSD) 98%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 3,23 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 7,10 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 9,82 (s, 1H).

1g *N*-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-propionamida

Rendimiento: 41%. CL-EM (*m/z*) 382 (MH⁺); *t_R* = 2,16, (UV, ELSD) 99%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,09 (t, 3H), 2,27 (q, 2H), 3,23 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 9,46 (s, 1H).

20 1h *N*-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-butiramida

Rendimiento: 76%. CL-EM (*m/z*) 396 (MH⁺); *t_R* = 2,43, (UV, ELSD) 99%, 96%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 0,93 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,24 (t, 2H), 3,23 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 9,45 (s, 1H).

25 1i *N*-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida

Rendimiento: 21%. CL-EM (*m/z*) 417 (MH⁺); *t_R* = 2,84, (UV, ELSD) 97%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 3,23 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 7,07 (dt, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 9,76 (s, 1H).

30 1j *N*-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida

Rendimiento: 76%. CL-EM (*m/z*) 391 (MH⁺); *t_R* = 2,97, (UV, ELSD) 99%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,19 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,26 (d, 2H), 3,23 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 7,15 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 9,40 (s, 1H).

40 Ejemplo 2

2a 2-Ciclopentil-*N*-[2,6-dimetil-4-tiomorfolin-4-il-fenil]-acetamida

Se mezclaron bis(dibencilidenacetona)paladio (37 mg) y (2'-diciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-amina (38 mg) en tolueno desgasificado (2 ml) en atmósfera de argón durante 5 minutos. A esta mezcla se añadieron *N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-2-ciclopentil-acetamida (200 mg), terc-butóxido potásico (90 mg) y tiomorfolina (80 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C en un vial cerrado de 4 ml en atmósfera de argón durante 16 horas, se enfrió y se filtró a través de sílice (2 g). Se añadió agua/hidróxido sódico (1:1, 4 ml total) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x 2 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por CL preparativa-EM para dar 5,6 mg (3% de rendimiento) del compuesto del título. CL-EM-TOF (*m/z*) 333 (MH⁺); *t_R* = 2,03, (UV, ELSD) 98%, 100%.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

55 2b 2-Ciclopentil-*N*-[2,6-dimetil-4-(2-fenil-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida

Rendimiento: 3%. CL-EM-TOF (*m/z*) 393 (MH⁺); *t_R* = 3,11, (UV, ELSD) 96%, 98%.

60 2c 2-Ciclopentil-*N*-[2,6-dimetil-4-(2-fenil-tiomorfolin-4-il)-fenil]-acetamida

Rendimiento: 4%. CL-EM-TOF (*m/z*) 409 (MH⁺); *t_R* = 3,30, (UV, ELSD) 99%, 98%.

65 2d 2-Ciclopentil-*N*-[2,6-dimetil-4-(3-piridin-3-il-tiomorfolin-4-il)-fenil]-acetamida

Rendimiento: 12%. CL-EM-TOF (*m/z*) 410 (MH⁺); *t_R* = 2,00, (UV, ELSD) 99%, 100%.

ES 2 334 076 T3

2e 2-Ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiomorfolin-4-il]-fenil}-acetamida

Rendimiento: 6%. CL-EM (m/z) 477 (MH⁺); t_R = 3,64, (UV, ELSD) 95%, 100%.

5

2f N-{4-[2-(2-Cloro-fenil)-tiomorfolin-4-il]-2,6-dimetil-fenil}-2-ciclopentil-acetamida

Rendimiento: 20%. CL-EM-TOF (m/z) 444 (MH⁺); t_R = 3,59, (UV, ELSD) 89%, 100%.

10

2g 2-Ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-morfolin-4-il]-fenil}-acetamida

Rendimiento: 26%. CL-EM (m/z) 461 (MH⁺); t_R = 3,55, (UV, ELSD) 90%, 95%.

15

2h N-{4-[2-(2-Cloro-fenil)-morfolin-4-il]-2,6-dimetil-fenil}-2-ciclopentil-acetamida

Rendimiento: 35%. CL-EM (m/z) 427 (MH⁺); t_R = 3,44, (UV, ELSD) 77%, 95%.

20

2i 2-Ciclopentil-N-(4-[2-(4-fluoro-fenil)-morfolin-4-il]-2,6-dimetil-fenil)-acetamida

Rendimiento: 17%. CL-EM (m/z) 411 (MH⁺); t_R = 3,17, (UV, ELSD) 98%, 99%.

25

Ejemplo 3

3a 2-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2, 6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

30

Se calentó el ácido biciclo[2.2.1]hept-2-il-acético (0,41 g) a 50°C durante 2 horas en atmósfera de argón en una mezcla 1:1 de cloruro de tionilo y 1,2-dicloroetano (10 ml total). Los disolventes se separaron a vacío y el cloruro de ácido resultante se volvió a disolver en acetonitrilo (5 ml) y se añadió 2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenilamina (0,50 g). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 10 minutos en un vial cerrado de procedimiento con microondas. Se añadió agua (25 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 0,074 g (9%) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. CL-EM-TOF (m/z) 343 (MH⁺); t_R = 2,21, (UV, ELSD) 98%, 100%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,14 (m, 4H), 1,41 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,06 (s, 6H), 2,10 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 3,71 (m, 4H), 6,62 (s, 2H), 8,92 (s, 1H).

40

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

3b 2-Ciclohexil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

45

Rendimiento: 19%. CL-EM-TOF (m/z) 331 (MH⁺); t_R = 2,21, (UV, ELSD) 97%, 100%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 0,98 (m, 2H), 1,22 (m, 4H), 1,68 (m, 6H), 2,07 (s, 6H), 2,15 (d, 2H), 3,05 (m, 4H), 3,71 (m, 4H), 6,63 (s, 2H), 8,93 (s, 1H).

50

3c 3-(3,4-Difluorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-propionamida

Rendimiento: 40%. CL-EM-TOF (m/z) 375 (MH⁺); t_R = 2,39, (UV, ELSD) 97%, 100%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,95 (s, 6H), 2,60 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 3,04 (m, 4H), 3,71 (m, 4H), 6,60 (s, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 8,97 (s, 1H).

55

Ejemplo 4

4a 2-Ciclopentil-N-(2, 6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

60

Se disolvieron la 2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenilamina (0,50 g) y cloruro de ciclopentilacetilo (0,53 ml) en acetonitrilo (5 ml) y se calentaron a 150°C durante 10 minutos en un vial cerrado de procedimiento con microondas. Se añadió agua (25 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 0,138 g (20%) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. CL-EM-TOF (m/z) 317 (MH⁺); t_R = 1,93, (UV, ELSD) 95%, 100%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,21 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 2,11 (m, 1H), 2,25 (d, 2H), 3,05 (dd, 4H), 3,71 (dd, 4H), 6,63 (s, 2H), 8,94 (s, 1H).

65

ES 2 334 076 T3

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

- 5 4b *Éster de butilo del ácido (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico*
Rendimiento: 2%. CL-EM-TOF (m/z) 307 (MH⁺); t_R = 2,25, (UV/ELSD) 99%, 100%.
- 10 4c *2-(4-Cloro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida*
Rendimiento: 8%. CL-EM-TOF (m/z) 359 (MH⁺); t_R = 2,16, (UV, ELSD) 98%, 100%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2,01 (s, 6H), 3,04 (dd, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,71 (dd, 4H), 6,62 (s, 2H), 7,39 (m, 4H), 9,24 (s, 1H).
- 15 4d *(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico*
Rendimiento: 13%. CL-EM-TOF (m/z) 353 (MH⁺); t_R = 2,11, (UV, ELSD) 97%, 100%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2,01 (s, 6H), 3,05 (dd, 4H), 3,30 (m, 1H), 3,55 (dd, 1H), 3,71 (dd, 4H), 5,31 (dd, 1H), 6,64 (s, 2H), 6,88 (t, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 9,33 (s, 1H).
- 20 4e *3-Ciclohexil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-propionamida*
Rendimiento: 8%. CL-EM-TOF (m/z) 345 (MH⁺); t_R = 2,64, (UV, ELSD) 97%, 98%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 0,88 (m, 2H), 1,16 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,49 (q, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,69 (m, 4H), 2,06 (s, 6H), 2,27 (t, 2H), 3,05 (dd, 4H), 3,71 (dd, 4H), 6,63 (s, 2H), 8,95 (s, 1H).
- 25 4f *3-Ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-propionamida*
Rendimiento: 34%. CL-EM (m/z) 331 (MH⁺); t_R = 2,33, (UV, ELSD) 97%, 100%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,11 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,77 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 2,28 (t, 2H), 3,11 (dd, 4H), 3,73 (dd, 4H), 6,74 (s, 2H), 9,01 (s, 1H).
- 30 4g *N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida*
Rendimiento: 13%. CL-EM-TOF (m/z) 343 (MH⁺); t_R = 2,05, (UV, ELSD) 98%, 100%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2,01 (s, 6H), 3,05 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,70 (m, 4H), 6,61 (s, 2H), 7,16 (dd, 2H), 7,38 (dd, 2H), 9,22 (s, 1H).
- 35 4h *N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-tiofen-2-il-acetamida*
Rendimiento: 3%. CL-EM-TOF (m/z) 331 (MH⁺); t_R = 1,94, (UV, ELSD) 97%, 100%.
- 40 4i *N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida*
Rendimiento: 43%. CL-EM-TOF (m/z) 305 (MH⁺); t_R = 2,14, (UV, ELSD) 99%, 100%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,05 (s, 9H), 2,09 (s, 6H), 2,17 (s, 2H), 3,05 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 6,63 (s, 2H), 8,89 (s, 1H).
- 45 4j *(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hexanoico*
Rendimiento: 14%. CL-EM (m/z) 305 (MH⁺); t_R = 1,99, (UV, ELSD) 95%, 97%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 0,88 (t, 3H), 1,31 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 2,06 (s, 6H), 2,26 (t, 2H), 3,05 (m, 4H), 3,71 (m, 4H), 6,63 (s, 2H), 8,94 (s, 1H).
- 50 60 Ejemplo 5
- 5a. *2-Cicloheptil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida*
Se agitaron el ácido cicloheptil-acético (0,45 g) y una gota de *N,N*-dimetilformamida a 25°C durante 2 horas en atmósfera de argón, en una mezcla 1:1 de cloruro de oxalilo (2 M en diclorometano) y 1,2-dicloroetano (12 ml total). Los disolventes se separaron a vacío y el cloruro de ácido resultante se volvió a disolver en acetonitrilo (8 ml) y se añadieron 2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenilamina (0,50 g) y óxido magnésico (0,20 g). La mezcla de reacción se

ES 2 334 076 T3

agitó a 25°C durante 16 horas en atmósfera de argón y después se filtró a través de Celita (10 g). La fase orgánica se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 0,133 g (16%) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. CL-EM (*m/z*) 345 (MH⁺); *t_R* = 2,36, (UV, ELSD) 97%, 100%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,23 (m, 2H), 1,44 (m, 4H), 1,60 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,07 (s, 6H), 2,18 (d, 2H), 3,05 (m, 4H), 3,71 (m, 4H), 6,63 (s, 2H), 8,94 (s, 1H).

Ejemplo 6

6a Éster de bencilo del ácido (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico

Se añadió cloroformiato de bencilo (32 mg) a una solución de 2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenilamina 0,15 M y *N,N*-diisopropiletilamina 0,30 M en 1,2-dicloroetano (1 ml). El vial se agitó durante 16 horas y se concentró a vacío. Se añadió hidróxido sódico acuoso (1 M, 2 ml) y la mezcla bruta se extrajo con acetato de isopropilo/tetrahidrofurano (4:1, 2,5 ml). La fase orgánica se concentró a vacío y se volvió a disolver en dimetilsulfóxido (0,5 ml) de la cual se sometieron 0,2 ml a purificación por CL preparativa-EM para dar 9,5 mg (47% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite. CL-EM (*m/z*) 341 (MH⁺); *t_R* = 2,28, (UV, ELSD) 100%, 100%.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

6b Éster de 2-clorobencilo del ácido (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico

Rendimiento: 33%. CL-EM (*m/z*) 375 (MH⁺); *t_R* = 2,53, (UV, ELSD) 99%, 100%.

6c (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3,5,5-trimetil-hexanoico

Rendimiento: 36%. CL-EM (*m/z*) 347 (MH⁺); *t_R* = 2,53, (UV, ELSD) 99%, 100%.

6d (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido octanoico

Rendimiento: 47%. CL-EM (*m/z*) 333 (MH⁺); *t_R* = 2,47, (UV, ELSD) 99%, 100%.

6e (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido heptanoico

Rendimiento: 40%. CL-EM (*m/z*) 319 (MH⁺); *t_R* = 2,20, (UV, ELSD) 91%, 99%.

6f *N*-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-fenil-acetamida

Rendimiento: 35%. CL-EM (*m/z*) 325 (MH⁺); *t_R* = 1,80, (UV, ELSD) 99%, 100%.

Ejemplo 7

7a 2-(3,4-Dicloro-fenil)-*N*-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

Se calentó ácido 3,4-diclorofenilacético (39 mg) a 25°C durante 2 horas en atmósfera de argón en una mezcla 1:1 de cloruro de oxalilo (2 M en diclorometano) y 1,2-dicloroetano (1 ml total). Los disolventes se separaron a vacío y se añadió una solución de 2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenilamina 0,15 M y *N,N*-diisopropiletilamina 0,30 M en 1,2-dicloroetano (1 ml) al cloruro de ácido resultante. El vial se agitó durante 16 horas y se concentró a vacío. Se añadió hidróxido sódico acuoso (1 M, 2 ml) y la mezcla bruta se extrajo con acetato de isopropilo/tetrahidrofurano (4:1, 2,5 ml). La fase orgánica se concentró a vacío y se volvió a disolver en dimetilsulfóxido (0,5 ml) de la cual 0,2 ml se sometieron a purificación por CL preparativa-EM para dar 2,7 mg (11% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite. CL-EM (*m/z*) 394 (MH⁺); *t_R* = 2,40, (UV, ELSD) 80%, 100%.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

7b 2-(4-Aliloxi-3-clorofenil)-*N*-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

Rendimiento: 14%. CL-EM (*m/z*) 415 (MH⁺); *t_R* = 2,40, (UV, ELSD) 91%, 100%.

ES 2 334 076 T3

7c *N*-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida

Rendimiento: 18%. CL-EM (m/z) 393 (MH⁺); t_R = 2,31, (UV, ELSD) 97%, 100%.

5

7d *N*-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-naftalen-2-il-acetamida

Rendimiento: 16%. CL-EM (m/z) 375 (MH⁺); t_R = 2,27, (UV, ELSD) 83%, 100%.

10

7e 3-(3-Cloro-fenil)-*N*-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-propionamida

Rendimiento: 10%. CL-EM (m/z) 373 (MH⁺); t_R = 2,23, (UV, ELSD) 71%, 94%.

15

7f *N*-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3,4-dimetil-fenil)-acetamida

Rendimiento: 44%. CL-EM (m/z) 353 (MH⁺); t_R = 2,21, (UV, ELSD) 80%, 100%.

20

7g 2-(3-Bromo-fenil)-*N*-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

Rendimiento: 22%. CL-EM (m/z) 404 (MH⁺); t_R = 2,19, (UV, ELSD) 95%, 100%.

25

7h 2-(3-Cloro-fenil)-*N*-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

Rendimiento: 25%. CL-EM (m/z) 359 (MH⁺); t_R = 2,13, (UV, ELSD) 95%, 100%.

30

7i *N*-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-*p*-tolil-acetamida

Rendimiento: 26%. CL-EM (m/z) 339 (MH⁺); t_R = 2,04, (UV, ELSD) 99%, 100%.

35

7j *N*-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-*m*-tolil-acetamida

Rendimiento: 24%. CL-EM (m/z) 339 (MH⁺); t_R = 2,03, (UV, ELSD) 88%, 100%.

40

7k 2-(3,4-Difluorofenil)-*N*-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

Rendimiento: 24%. CL-EM (m/z) 361 (MH⁺); t_R = 2,03, (UV, ELSD) 99%, 100%.

45

7l *N*-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida

Rendimiento: 12%. CL-EM (m/z) 343 (MH⁺); t_R = 1,90, (UV, ELSD) 88%, 97%.

50

7m 2-(2-Cloro-fenil)-*N*-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

Rendimiento: 2%. CL-EM (m/z) 359 (MH⁺); t_R = 2,01, (UV, ELSD) 98%, 99%.

55

7n (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido pentanoico

Se mezclaron ácido pentanoico (0,37 g), *N,N*-diisopropiletilamina (1,51 ml) y *N*-óxido de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-il-metilen]-*N*-metil-metanaminio (1,66 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (3 ml) y se agitaron en atmósfera de argón durante 2 minutos. Se añadió 2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenilamina (0,50 g) disuelto en *N,N*-dimetilformamida seca (2 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a 25°C en atmósfera de argón durante 16 horas. Se añadió acetato de etilo (20 ml) y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico/agua (1:1, 20 ml), agua (20 ml), salmuera/agua (1:1, 20 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 0,28 g (40% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL-EM (m/z) 291 (MH⁺); t_R = 1,61, (UV, ELSD) 99%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 0,91 (t, 3H), 1,34 (m, 2H), 1,58 (qui, 2H), 2,06 (s, 6H), 2,27 (t, 2H), 3,04 (t, 4H), 3,71 (t, 4H), 6,62 (s, 2H), 8,94 (s, 1H).

ES 2 334 076 T3

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

7o (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-metil-pentanoico

Rendimiento: 28%. CL-EM (m/z) 305 (MH⁺); t_R = 1,88, (UV, ELSD) 98%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 0,91 (d, 6H), 1,49 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 2,06 (s, 6H), 2,27 (t, 2H), 3,05 (t, 4H), 3,71 (t, 4H), 6,63 (s, 2H), 8,95 (s, 1H).

7p 2-Ciclopent-2-enil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

Rendimiento: 69%. CL-EM (m/z) 315 (MH⁺); t_R = 1,82, (UV, ELSD) 97%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,51 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,08 (s, 6H), 2,23 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 5,73 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 6,63 (s, 2H), 8,98 (s, 1H).

7q (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-metil-hexanoico

Rendimiento: 41%. CL-EM (m/z) 319 (MH⁺); t_R = 2,18, (UV, ELSD) 96%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 0,87 (d, 6H), 1,21 (m, 2H), 1,59 (m, 3H), 2,07 (s, 6H), 2,24 (t, 2H), 3,05 (t, 4H), 3,72 (t, 4H), 6,63 (s, 2H), 8,94 (s, 1H).

7r (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-metil-pentanoico

Rendimiento: 31%. CL-EM (m/z) 305 (MH⁺); t_R = 1,86, (UV, ELSD) 98%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 0,89 (t, 3H), 0,93 (d, 3H), 1,22 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,07 (s, 6H), 2,26 (m, 1H), 3,05 (t, 4H), 3,72 (t, 4H), 6,63 (s, 2H), 8,95 (s, 1H).

7s (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hex-5-enoico

Rendimiento: 68%. CL-EM (m/z) 303 (MH⁺); t_R = 1,71, (UV, ELSD) 99%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,69 (qui, 2H), 2,07 (s, 6H), 2,09 (m, 2H), 2,28 (t, 2H), 3,05 (t, 4H), 3,71 (t, 4H), 4,99 (dd, 1H), 5,04 (dd, 1H), 5,84 (m, 1H), 6,63 (s, 2H), 8,95 (s, 1H).

7t (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-etil-pentanoico.

Se mezclaron ácido 3-etilpentanoico (0,79 g) y cloruro de tionilo (0,44 ml) en acetonitrilo (10 ml) y se calentaron a 110°C durante 5 minutos en un vial cerrado de procedimiento con microondas. Se añadió 2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenilamina (1,25 g) disuelta en acetonitrilo (10 ml) a la mezcla de reacción y se calentó a 150°C durante 15 minutos en un vial cerrado de procedimiento con microondas. Se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio/salmuera/agua (1:1:1, 50 ml) a la mezcla bruta y se extrajo con acetato de etilo (3x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El producto bruto se recrystalizó en tolueno caliente, y el producto se recogió por filtración, se lavó con tolueno frío y se secó a vacío para dar 0,59 g (30% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. CL-EM (m/z) 319 (MH⁺); t_R = 2,04, (UV, ELSD) 98%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 0,87 (t, 6H), 1,35 (qui, 4H), 1,76 (m, 1H), 2,07 (s, 6H), 2,20 (d, 2H), 3,05 (t, 4H), 3,71 (t, 4H), 6,62 (s, 2H), 8,94 (s, 1H).

Ejemplo 8

8a 2-Ciclopentil-N-(4-morfolin-4-il-2-piridin-3-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida

Se mezclaron 2-ciclopentil-N-(2-bromo-6-trifluorometil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida (1b, 15 mg), ácido 3-piridilborónico (21 mg), carbonato potásico acuoso (5 M, 90 µl) y acetato de paladio (II) (1 mg) en acetona (2 ml) y se calentaron a 130°C durante 20 minutos en un vial cerrado de procedimiento con microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de sílice (500 mg), se concentró a vacío, se volvió a disolver en dimetilsulfóxido (0,5 ml) y se sometió a CL preparativa-EM para dar 2,7 mg (18% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. CL-EM (m/z) 434 (MH⁺); t_R = 1,89, (UV, ELSD) 99%, 99%.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

8b 2-Ciclopentil-N-(5-morfolin-4-il-3-trifluorometil-bifenil-2-il)-acetamida

Rendimiento: 46%. CL-EM (m/z) 433 (MH⁺); t_R = 3,16, (UV, ELSD) 96%, 99%.

ES 2 334 076 T3

8c 2-Ciclopentil-*N*-(4'-fluoro-5-morfolin-4-il-3-trifluorometil-bifenil-2-il)-acetamida

Rendimiento: 20%. CL-EM (*m/z*) 451 (MH⁺); *t_R* = 3,18, (UV, ELSD) 99%, 99%.

5

8d 2-Ciclopentil-*N*-(4'-metil-5-morfolin-4-il-3-trifluorometil-bifenil-2-il)-acetamida

Rendimiento: 51%. CL-EM (*m/z*) 447 (MH⁺); *t_R* = 3,32, (UV, ELSD) 97%, 99%.

10

8e 2-Ciclopentil-*N*-(3'-metil-5-morfolin-4-il-3-trifluorometil-bifenil-2-il)-acetamida

Rendimiento: 37%. CL-EM (*m/z*) 447 (MH⁺); *t_R* = 3,33, (UV, ELSD) 99%, 99%.

15

8f 2-Ciclopentil-*N*-(3',4'-difluoro-5-morfolin-4-il-3-trifluorometil-bifenil-2-il)-acetamida

Rendimiento: 51%. CL-EM (*m/z*) 469 (MH⁺); *t_R* = 3,29, (UV, ELSD) 99%, 99%.

20

8g 2-(4-Fluorofenil)-*N*-(4-morfolin-4-il-2-piridin-3-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida

Rendimiento: 25%. CL-EM (*m/z*) 460 (MH⁺); *t_R* = 1,81, (UV, ELSD) 94%, 99%.

25

Ejemplo 9

9a 2-Ciclopentil-*N*-(2,6-dietil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

30

Se agitaron la *N*-(2,6-dietil-4-morfolin-4-il-fenil)-4-metil-bencenosulfonamida (78 mg), ácido sulfúrico (0,95 ml) y agua (50 μ l) a 40°C durante 3 horas. Se añadieron hielo (30 ml) y agua (30 ml) y la mezcla se hizo básica con carbonato potásico sólido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x 20 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El residuo se volvió a disolver en tetrahidrofurano (1 ml) y se mezcló con piridina (49 μ l) y cloruro de ciclopentilacetilo (44 μ l). La mezcla se agitó durante 1 hora a 25°C, se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso al 10% (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 35 mg (51%) del compuesto del título en forma de un sólido marrón. CL-EM (*m/z*) 345 (MH⁺); *t_R* = 2,27, (UV, ELSD) 84%, 98%.

35

40

9b 2-Ciclopentil-*N*-(2,6-diisopropil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

45

A una solución de 2,6-diisopropil-4-morfolin-4-il-fenilamina (279 mg) y piridina (245 μ l) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió cloruro de ciclopentilacetilo (210 μ l) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico al 10% (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida. La recristalización del material bruto marrón en acetato de etilo/heptano dio 122 mg (33%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL-EM (*m/z*) 373 (MH⁺); *t_R* = 2,58, (UV, ELSD) 98%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 1,19 (d, 12H), 1,27 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,17 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 6,70 (s, 2H).

50

Ejemplo 10

10a 2-Ciclopentil-*N*-(2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

55

Se disolvieron la 2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenilamina (0,20 g) y cloruro de ciclopentilacetilo (149 μ l) en acetonitrilo (4 ml) y se calentaron a 150°C durante 10 minutos en un vial cerrado de procedimiento con microondas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 228 mg (75%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL-EM (*m/z*) 325 (MH⁺); *t_R* = 2,61, (UV, ELSD) 99%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1,19 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,26 (d, 2H), 3,14 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 6,68 (d, 2H), 9,20 (s, 1H).

60

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

65

10b (2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hexanoico. 98%. RMN ¹H

Rendimiento: 84%. CL-EM (*m/z*) 313 (MH⁺); *t_R* = 2,60, (UV, ELSD) 99%, 98%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 0,87 (t, 3H), 1,29 (m, 4H), 1,57 (qui, 2H), 2,27 (t, 2H), 3,14 (t, 4H), 3,70 (t, 4H), 6,68 (d, 2H), 9,22 (s, 1H).

ES 2 334 076 T3

10c *N*-(2, 6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-3, 3-dimetil-butiramida

Rendimiento: 58%. CL-EM (m/z) 313 (MH⁺); t_R = 2,49, (UV, ELSD) 99%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,02 (s, 9H), 2,15 (s, 2H), 3,14 (m, 4H), 3,71 (m, 4H), 6,68 (d, 2H), 9,15 (s, 1H).

5

10d *N*-(2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida

Rendimiento: 68%. CL-EM (m/z) 351 (MH⁺); t_R = 2,52, (UV, ELSD) 96%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 3,14 (t, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,70 (t, 4H), 6,69 (d, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 9,58 (s, 1H).

10

10e 2-Ciclopent-2-enil-*N*-(2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

Se mezclaron ácido ciclopent-2-enilacético (0,17 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (0,50 ml) y *N*-óxido de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-il-metilen]-*N*-metil-metanaminio (0,55 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (3 ml) y se agitó en atmósfera de argón durante 2 minutos. Se añadió 2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenilamina (0,20 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (2 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a 25°C en atmósfera de argón durante 16 horas. Se añadió acetato de etilo (20 ml) y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico/agua (1:1, 20 ml), agua (20 ml), salmuera/agua (1:1, 20 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 0,21 g (71% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL-EM (m/z) 323 (MH⁺); t_R = 2,49, (UV, ELSD) 96%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,48 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,29 (m, 4H), 3,03 (m, 1H), 3,14 (t, 4H), 3,71 (t, 4H), 5,71 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 6,68 (d, 2H), 9,25 (s, 1H).

25

El siguiente compuesto se preparó de forma análoga:

10f 2-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-*N*-(2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

30

Rendimiento: 56%. CL-EM (m/z) 351 (MH⁺); t_R = 2,90, (UV, ELSD) 98%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,11 (m, 4H), 1,43 (m, 4H), 1,85 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 3,14 (t, 4H), 3,71 (t, 4H), 6,67 (d, 2H), 9,19 (s, 1H).

35

Ejemplo 11

11a 2-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-*N*-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida

Se mezclaron ácido biciclo[2.2.1]hept-2-il-acético (160 mg), *N,N*-diisopropiletilamina (0,44 ml) y *N*-óxido de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-il-metilen]-*N*-metil-metanaminio (0,47 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (3 ml) y se agitó en atmósfera de argón durante 2 minutos. Se añadió 2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenilamina (0,18 g) disuelta en *N,N*-dimetilformamida seca (2 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a 25°C en atmósfera de argón durante 16 horas. Se añadió acetato de etilo (20 ml) y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico/agua (1:1, 20 ml), agua (20 ml), salmuera/agua (1:1, 20 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 16 mg (6% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL-EM (m/z) 397 (MH⁺); t_R = 3,12, (UV, ELSD) 91%, 98%.

50

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

11b (2-Metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-metil-pentanoico

55

Rendimiento: 6%. CL-EM (m/z) 359 (MH⁺); t_R = 2,76, (UV, ELSD) 94%, 99%.

11c (2-Metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-metil-hexanoico

60

Rendimiento: 6%. CL-EM (m/z) 373 (MH⁺); t_R = 3,06, (UV, ELSD) 85%, 99%.

11d 2-Ciclopent-2-enil-*N*-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida

Rendimiento: 25%. CL-EM (m/z) 369 (MH⁺); t_R = 2,70, (UV, ELSD) 96%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,48 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 3,16 (t, 4H), 3,74 (t, 4H), 5,71 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 9,23 (s, 1H).

65

ES 2 334 076 T3

11e 2-Ciclopentil-N-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida

Se disolvieron la 2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenilamina (0,18 g) y cloruro de ciclopentilacetilo (112 mg) en acetonitrilo (4 ml) y se calentaron a 150°C durante 10 minutos en un vial cerrado de procedimiento con microondas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (2x 20 ml) y salmuera (1x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 132 mg (52%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL-EM (m/z) 371 (MH⁺); t_R = 2,87, (UV, ELSD) 99%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,20 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,26 (d, 2H), 3,16 (t, 4H), 3,73 (t, 4H), 7,00 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 9,16 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

11f (2-Metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-amida del ácido hexanoico

Rendimiento: 64%. CL-EM (m/z) 359 (MH⁺); t_R = 2,86, (UV, ELSD) 95%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 0,88 (t, 3H), 1,30 (m, 4H), 1,58 (qui, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,26 (t, 2H), 3,16 (t, 4H), 3,73 (t, 4H), 6,99 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 9,17 (s, 1H).

11g 3,3-Dimetil-N-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-butiramida

Rendimiento: 58%. CL-EM (m/z) 359 (MH⁺); t_R = 2,76, (UV, ELSD) 97%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,03 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,18 (s, 2H), 3,16 (t, 4H), 3,73 (t, 4H), 7,00 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 9,12 (s, 1H).

11h 2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida

Rendimiento: 23%. CL-EM (m/z) 415 (MH⁺); t_R = 2,77, (UV, ELSD) 97%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2,03 (s, 3H), 3,16 (t, 4H), 3,63 (d, 2H), 3,72 (t, 4H), 7,00 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 9,52 (ancho, 1H).

11i (2-Metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hexanoico

Rendimiento: 87%. CL-EM (m/z) 321 (MH⁺); t_R = 2,04, (UV, ELSD) 99%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 0,88 (t, 3H), 1,31 (m, 4H), 1,57 (qui, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,23 (t, 2H), 3,13 (t, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,75 (t, 4H), 6,43 (ancho, 1H), 6,49 (b, 1H), 8,78 (s, 1H).

11j 2-Ciclopentil-N-(2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

Rendimiento: 81%. CL-EM (m/z) 333 (MH⁺); t_R = 2,06, (UV, ELSD) 99%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,21 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,23 (d, 2H), 3,17 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 6,48 (a, 1H), 6,55 (a, 1H), 8,80 (s, 1H).

11k N-(2-Metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida

Rendimiento: 90%. CL-EM (m/z) 321 (MH⁺); t_R = 1,95, (UV, ELSD) 99%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,03 (s, 9H), 2,08 (s, 3H), 2,14 (s, 2H), 3,17 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 6,49 (b, 1H), 6,55 (ancho, 1H), 8,73 (s, 1H).

11l 2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

Rendimiento: 41%. CL-EM (m/z) 377 (MH⁺); t_R = 2,12, (UV, ELSD) 99%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,96 (s, 3H), 3,09 (t, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,72 (t, 4H), 6,34 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 9,13 (s, 1H).

11m 2-Ciclopent-2-enil-N-(2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

Rendimiento: 27%. CL-EM (m/z) 331 (MH⁺); t_R = 1,91, (UV, ELSD) 96%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,51 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 3,13 (t, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,75 (t, 4H), 5,74 (m, 2H), 6,43 (a, 1H), 6,49 (a, 1H), 8,82 (s, 1H).

ES 2 334 076 T3

11n 2-(3-Fluoro-fenil)-N-(2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

Rendimiento: 14%. CL-EM (m/z) 359 (MH⁺); t_R = 2,02, (UV, ELSD) 99%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,96 (s, 3H), 3,09 (t, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,72 (t, 4H), 6,34 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,07 (dt, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 9,13 (s, 1H).

11o 2-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida

El ácido biciclo[2.2.1]hept-2-il-acético (0,17 g) disuelto en cloruro de oxalilo (2 M en diclorometano, 0,7 ml) se agitó a 25°C durante 2 horas en atmósfera de argón. Los disolventes se separaron a vacío y el cloruro de ácido resultante se volvió a disolver en acetonitrilo (4 ml) y se añadió 2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenilamina (50 mg). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 10 minutos en un vial cerrado de procedimiento con microondas y después se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (2x 20 ml) y salmuera (1x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 20 mg (25%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL-EM (m/z) 359 (MH⁺); t_R = 2,30, (UV, ELSD) 99%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,14 (m, 4H), 1,43 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 3,11 (t, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,74 (t, 4H), 6,38 (a, 1H), 6,45 (a, 1H), 8,74 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

11p (2-Metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-metil-pentanoico

Rendimiento: 66%. CL-EM (m/z) 321 (MH⁺); t_R = 1,99, (UV, ELSD) 99%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 0,90 (d, 6H), 1,47 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,24 (t, 2H), 3,13 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 6,42 (ancho, 1H), 6,48 (ancho, 1H), 8,79 (s, 1H).

11q (2-Metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-metil-hexanoico

Rendimiento: 54%. CL-EM (m/z) 335 (MH⁺); t_R = 2,26, (UV, ELSD) 94%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 0,88 (d, 6H), 1,22 (m, 4H), 1,57 (m, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,21 (t, 2H), 3,09 (t, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,73 (t, 4H), 6,35 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 8,74 (s, 1H).

Ejemplo 12

12a N-(2-Cloro-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida

Se mezclaron N-(4-amino-2-cloro-6-metil-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida (616 mg), bis-(2-cloroetil)éter (260 µl) y yoduro de potasio (400 mg) en N,N-dimetilformamida seca (11 ml) y se calentaron a 180°C durante 30 minutos en un vial cerrado de procedimiento con microondas. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso al 5% (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x 100 ml), salmuera (1x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 236 mg (31%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL-EM (m/z) 363 (MH⁺); t_R = 2,56, (UV, ELSD) 96%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2,04 (s, 3H), 3,10 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,70 (m, 4H), 6,79 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,07 (dt, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 9,52 (s, 1H).

12b N-(2-Cloro-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-ciclopentil-acetamida

Se mezclaron N-(4-amino-2-cloro-6-metil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida (830 mg), bis-(2-cloroetil)éter (3,35 ml) y yoduro potásico (470 mg) en etanol absoluto (33 ml) y se calentaron a 170°C durante 1 hora en un vial cerrado de procedimiento con microondas. La mezcla bruta se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 390 mg (41%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL-EM (m/z) 337 (MH⁺); t_R = 2,61, (UV, ELSD) 97%, 99%. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,22 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 3,71 (m, 4H), 6,80 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 9,18 (s, 1H).

TABLA 1

Reactivos usados para preparar los compuestos en los Ejemplos 1-12

Nombre	Proveedor	nº CAS	nº Cat.
(±)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo	Aldrich	76189-55-4	48.108-4
(2'-dicrolohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-	STREM	213697-53-1	15-1145

ES 2 334 076 T3

	amina			
5	hidroquinina (antraquinona-1,4-diil)diéter	Aldrich	-	45.670-5
	hidrocloruro de 2-(2-clorofenil)tiomorfolina	Array	-	2TMA-S02-1
10	cloruro de 2,3-dihidro-1-benzofuran-2-carbonilo	Maybridge	27347-32-6	CC23902
	2,4,6-Trifluoronitrobenzeno	Aldrich	315-14-0	26.180-7
15	2,6-Dietilfenilamina	Aldrich	579-66-8	14.938-1
	2,6-Diisopropil-fenilamina	Aldrich	24544-04-5	37.473-3
20	Hidrocloruro de 2-[4-(trifluorometil)fenil]tiomorfolina	Array	-	2TMA-Q07-1
	2-Amino-3-cloro-5-nitro-benzonitrilo	Acros	20352-84-5	34367-0050
25	Cloroformiato de 2-clorobencilo	Aldrich	39545-31-8	49.379-1
	Ácido 2-clorofenilacético	Aldrich	2444-36-2	19.063-2
	2-Cloroestireno	Aldrich	2039-87-4	16.067-9
30	Ácido 2-ciclopenteno-1-acético	Aldrich	13668-61-6	C11.285-2
	2-Metoxi-6-metilfenilamina	Aldrich	50868-73-0	36,009-0
35	2-Metil-6-(trifluorometil)fenilamina	ABCR	-	F05171 PF
	Ácido 2-naftilacético	Aldrich	581-96-4	31.791-8
	Hidrocloruro de 2-fenilmorfolina	Array	-	2FMA-0-1
40	Hidrocloruro de 2-feniltiomorfolina	Array	-	2TMA-0-1
	Hidrocloruro de 2-piridin-3-iltiomorfolina	Array	-	2TMA-P03-1
45	Ácido 3-(3,4-difluorofenil)-propionilo	Aldrich	161712-75-0	45.702-7
	Ácido 3-(3-clorofenil)propiónico	ABCR	21640-48-2	TWC2925
	Ácido 3-(trifluorometil)fenilacético	Aldrich	351-35-9	19.335-6
50	Ácido 3,4-diclorofenilacético	Aldrich	5807-30-7	28.000-3
	Ácido 3,4-difluorofenilacético	ABCR	658-93-5	F02874E
55	Ácido 3,4-difluorofenilborónico	Aldrich	168267-41-2	46.508-9
	Ácido 3,4-dimetilfenilacético	Vitas-M	17283-16-8	TBB000367
	Ácido 3,5,5-trimetilhexanoico	Acros	3302-10-1	26944-0250
60	Ácido 3-bromofenilacético	Aldrich	1878-67-7	28.886-1
	Ácido 3-clorofenilacético	Aldrich	1878-65-5	C6.335-9
	Cloruro de 3-ciclohexilpropionilo	Acros	39098-75-4	35071-0250
65	Cloruro de 3-ciclohexilpropionilo	Acros	39098-75-4	35071-0250

ES 2 334 076 T3

	Cloruro de 3-ciclopentilpropionilo	Aldrich	104-97-2	26.859-3
5	Ácido 3-etilpentanoico	Narchem	58888-87-2	58888-87-2
	Ácido 3-fluorofenilacético	Aldrich	331-25-9	24.804-5
	Ácido 3-metilpentanoico	Aldrich	105-43-1	22.245-3
10	Ácido 3-metilfenilborónico	Aldrich	17933-03-8	39.361-4
	4-(Trifluorometil)estireno	Aldrich	402-50-6	36.960-8
	4-Bromo-2,6-dimetilanilina	Aldrich	24596-19-8	19.237-6
15	Cloruro de 4-clorofenilacetilo	Lancaster	25026-34-0	6317
	Cloruro de 4-fluorofenilacetilo	Aldrich	459-04-1	46.695-6
20	Ácido 4-fluorofenilborónico	Aldrich	1765-93-1	41.755-6
	4-Fluoroestireno	Aldrich	405-99-2	15.579-9
	Ácido 4-metilpentanoico	Aldrich	646-07-1	27.782-7
25	4-Nitro-2-(trifluorometil)-fenilamina	Aldrich	121-01-7	19.657-6
	4-Nitro-2-metil-fenilamina	Aldrich	99-52-5	14.643-9
	Ácido 4-tolilborónico	Aldrich	5720-05-8	39.362-2
30	Ácido 5-hexenoico	Lancaster	1577-22-6	12863
	Ácido 5-metilhexanoico	Matrix	628-46-6	3527
35	Cloroformiato de bencilo	Aldrich	501-53-1	11.993-8
	Ácido biciclo[2.2.1]hept-2-il-acético	Aldrich	1007-01-8	12.726-4
40	Bis-(2-bromoetil)éter	Aldrich	5414-19-7	38.220-5
	Bis-(2-cloroetil)éter	Aldrich	111-44-4	C4.113-4
	Bis(dibencilidenacetona)paladio	Acros	32005-36-0	29197-0050
45	Bromo	Aldrich	7726-95-6	20.788-8
	Cloroformiato de butilo	Aldrich	592-34-7	18.446-2
	Cloruro de butirilo	Aldrich	141-75-3	23.634-9
50	Éster de <i>tert</i> -butilo del ácido carbámico	Aldrich	4248-19-5	16.739-8
	Cloruro de cloroacetilo	Aldrich	79-04-9	10.449-3
55	Ácido cicloheptilacético	Lancaster	4401-20-1	15553
	Ácido ciclohexil-acético	Aldrich	5292-21-7	C10.450-7
	Cloruro de ciclopentilacetilo	Lancaster	1122-99-2	14562
60	Ácido heptanoico	Aldrich	111-14-8	14.687-0
	Cloruro de hexanoilo	Aldrich	142-61-0	29.465-9
65	Morfolina	Aldrich	110-91-8	25.236-0

	Ácido <i>m</i> -tolilacético	Aldrich	621-36-3	T3.809-1
5	<i>N</i> -óxido de hexafluorofosfato de <i>N</i> - [(dimetilamino)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- b]piridin-1-ilmetilen]- <i>N</i> -metilmetanaminio	Fluka	148893-10-1	11373
10	<i>N</i> -Bromosuccinimida	Aldrich	128-08-5	B8.125-5
	Ácido octanoico	Aldrich	124-07-2	15.375-3
	Cloruro de oxalilo	Aldrich	79-37-8	32.042-0
15	Acetato de paladio (II)	Aldrich	3375-31-3	20.586-9
	Cloruro de pentanoilo	Aldrich	638-29-9	15.714-7
20	Cloruro de fenilacetilo	Aldrich	103-80-0	P1.675-3
	Ácido fenilborónico	Aldrich	98-80-6	P2.000-9
	Dihidrato de osmiato (VI) de potasio	Aldrich	10022-66-9	20.910-4
25	Cloruro de propionilo	Aldrich	79-03-8	P5.155-9
	Cloruro de <i>p</i> -toluenosulfonilo	Aldrich	98-59-9	T3.595-5
30	Ácido <i>p</i> -tolilacético	Aldrich	622-47-9	T3.810-5
	Ácido piridina-3-borónico	Asymchem	1692-25-7	111347
35	Hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (70% en tolueno)	Aldrich	22722-98-1	19.619-3
	Ditionito sódico	Aldrich	7775-14-6	15.795-3
40	Dihidrato de cloruro de estaño (II)	Aldrich	10025-69-1	20.803-5
	Hipoclorito de <i>terc</i> -butilo	VWR	507-40-4	081328
	Cloruro de <i>terc</i> -butilacetilo	Aldrich	7065-46-5	B8.880-2
45	Tiomorfolina	Aldrich	123-90-0	19.627-4
	Cloruro de tionilo	Aldrich	7719-09-7	23.046-4
50	Cloruro de tiofeno-2-acetilo	Aldrich	39098-97-0	19.599-5

Ensayos in vitro e in vivo

Los compuestos de la invención se han ensayado y han mostrado efecto en uno o más de los siguientes modelos:

Eflujo relativo a través del canal KCNQ2

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

Se pusieron en placa un número adecuado de células CHO que expresaban establemente canales KCNQ2 con compuerta de voltaje, con una densidad suficiente para dar una monocapa confluyente el día del experimento. Las células se sembraron el día antes del experimento y se cargaron con [⁸⁶Rb] 1 μCi/ml toda la noche. El día del experimento, las células se lavaron con tampón que contenía HBSS. Las células se preincubaron con fármaco durante 30 minutos y el eflujo de ⁸⁶Rb⁺ se estimuló por una concentración submáxima de KCl 15 mM en presencia continuada de fármaco

ES 2 334 076 T3

durante 30 minutos adicionales. Después de un periodo de incubación adecuado, se separó el líquido sobrenadante y se hizo el recuento en un contador de centelleo de líquido (Tricarb). Las células se lisaron con NaOH 2 mM y se contó la cantidad de $^{86}\text{Rb}^+$. Se calculó el eflujo relativo $(\text{CPM}_{\text{super}}/(\text{CPM}_{\text{super}} + \text{CPM}_{\text{célula}})_{\text{Cpto}})/(\text{CPM}_{\text{super}}/(\text{CPM}_{\text{super}} + \text{CPM}_{\text{célula}}))_{\text{KCl15mM}} \cdot 100-100$.

5

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

10 *Registros de pinzamiento zonal de membrana electrofisiológico en células CHO*

Las corrientes de KCNQ2 activadas por voltaje se registraron en células CHO de mamífero usando técnicas convencionales de registros de pinzamiento zonal de membrana en la configuración de pinzamiento zonal de membrana de célula entera (Hamill OP *et al.* Pflügers Arch 1981; 391: 85-100). Se hicieron crecer células CHO con expresión estable de canales KCNQ2 activados por voltaje en condiciones normales de cultivo celular en incubadores con CO_2 y se usaron para registros electrofisiológicos 1-7 días después de ponerlas en placa. Los canales de potasio KCNQ2 se activaron por pasos de voltaje de hasta + 80 mV en incrementos de 5-20 mV (o con un protocolo de rampa) desde un potencial de mantenimiento de membrana entre - 100 mV y - 40 mV (Tatulian L *et al.* J. Neuroscience 2001; 21 (15): 5535-5545). Los efectos electrofisiológicos inducidos por los compuestos se evaluaron en diferentes parámetros de la corriente de KCNQ2 activada por voltaje. Se estudiaron en especial los efectos en el umbral de activación para la corriente y en la corriente máxima inducida.

Algunos de los compuestos de la invención se han ensayado en este ensayo. Se espera que un desplazamiento hacia la izquierda del umbral de activación o un aumento en la corriente de potasio máxima inducida, disminuya la actividad en las redes neuronales y por lo tanto haga los compuestos útiles en enfermedades con actividad neuronal aumentada, como la epilepsia.

25

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

Se registraron las corrientes de KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 o KCNQ5 activadas por voltaje de oocitos *Xenopus* a los que se inyectó ARNm que codifica los canales de iones KCNQ2, KCNQ2+KCNQ3 o KCNQ5 (Wang *et al.*, Science 1998, 282, 1890-1893; Lerche *et al.*, J. Biol. Chem. 2000, 275, 22395-400). Los canales de potasio KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 o KCNQ5 se activaron por pasos de voltaje desde el potencial de membrana de mantenimiento (entre - 100 mV y - 40 mV) hasta + 40 mV en incrementos de 5-20 mV (o por un protocolo de rampa). Los efectos electrofisiológicos inducidos por los compuestos se evaluaron en diferentes parámetros de las corrientes de KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 o KCNQ5 activadas por voltaje. Se estudiaron en especial los efectos en el umbral de activación para la corriente y en la corriente máxima inducida.

35

También se ensayaron los efectos hiperpolarizantes de algunos de los compuestos directamente en el potencial de membrana durante el pinzamiento de corriente.

40

Electrochoque máximo

El ensayo se llevó a cabo en grupos de ratones macho usando electrodos en la córnea y administrando una corriente de onda cuadrada de 26 mA durante 0,4 segundos con el fin de inducir una convulsión caracterizada por una extensión tónica de la extremidad posterior (Wlaz *et al.* Epilepsy Research 1998, 30, 219-229).

45

Convulsiones inducidas por pilocarpina

Las convulsiones inducidas por pilocarpina son inducidas por inyección intraperitoneal de pilocarpina 250 mg/kg a grupos de ratones macho y se observó la actividad de convulsiones que daban como resultado la pérdida de postura durante un periodo de 30 minutos (Starr *et al.* Pharmacology Biochemistry and Behavior 1993, 45, 321-325).

50

Ensayo del umbral de las convulsiones eléctricas

55

Se usó una modificación del método de arriba y abajo (Kimball *et al.* Radiation Research 1957, 1-12) para determinar el umbral medio para inducir la extensión tónica de la extremidad posterior como respuesta al electrochoque en la córnea en grupos de ratones macho. El primer ratón de cada grupo recibió un electrochoque a 14 mA, (0,4 s, 50 Hz) y se observó la actividad de convulsiones. Si se observaba una convulsión la corriente se reducía en 1 mA para el siguiente ratón, sin embargo, si no se observaban convulsiones entonces la corriente se aumentaba en 1 mA. Este procedimiento se repitió para los 15 ratones en el grupo de tratamiento.

60

Ensayo del umbral de las convulsiones químicas

Se midió la dosis umbral de pentilentetrazol necesaria para inducir una convulsión clónica por infusión medida de pentilentetrazol (5 mg/ml a 0,5 ml/minuto) en una vena lateral de la cola de los grupos de ratones macho (Nutt *et al.* J. Pharmacy and Pharmacology 1986, 38, 697-698).

65

ES 2 334 076 T3

Activación propagada de la amígdala

5 Las ratas se sometieron a cirugía para implantar electrodos tripolares en la amígdala dorsolateral. Después de cirugía se dejó que los animales se recuperaran antes de que los grupos de ratas recibieran dosis variadas del compuesto de ensayo o el vehículo del fármaco. Los animales se estimularon con su umbral de postdescarga inicial de + 25 μ A diarios durante 3-5 semanas, y en cada caso se anotó la gravedad de las convulsiones, duración de las convulsiones y duración de la postdescarga eléctrica. (Racine. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1972, 32, 281-294).

10 *Efectos secundarios*

Se midieron los efectos secundarios en el sistema nervioso central midiendo el tiempo que los ratones permanecían en un aparato de varilla giratoria (Capacio *et al. Drug and Chemical Toxicology* 1992, 15, 177-201); o midiendo su actividad locomotora contando el número de haces infrarrojo cruzados en una jaula de ensayo (Watson *et al. Neuropharmacology* 1997, 36, 1369-1375). Se midieron las acciones hipotérmicas del compuesto en la temperatura corporal central de los animales por sonda rectal o transmisores de radiotelemedición capaces de medir la temperatura (Keeney *et al. Physiology and Behaviour* 2001, 74, 177-184).

20 *Farmacocinética*

Las propiedades farmacocinéticas del compuesto se determinaron por dosificación i.v. y p.o de ratas Sprague Dawley, y después extrayendo muestras de sangre a lo largo de 20 horas. Las concentraciones en el plasma se determinaron por CL/EM/EM.

25

30

35

40

45

50

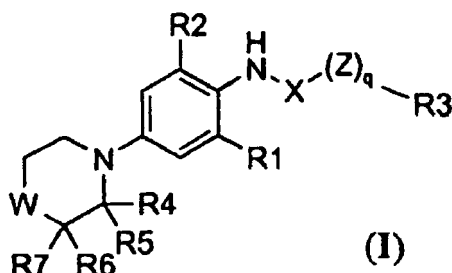
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de morfolina o tiomorfolina sustituido de fórmula general I



en la que:

q es 0 ó 1;

W es O o S;

X es CO;

Z es O;

R1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆), halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, halógeno-cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, halógeno-cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆), alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, cicloalqu(en)iloxi C₃₋₈ y cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)iloxi(C₁₋₆);

R2 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆), halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, halógeno-cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, halógeno-cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆), alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, cicloalqu(en)iloxi C₃₋₈, cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)iloxi(C₁₋₆), fenilo opcionalmente sustituido y piridilo opcionalmente sustituido; en el que el fenilo y el piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que son independientemente halógeno, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈ o cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆);

R3 se selecciona del grupo que consiste en alqu(en/in)ilo C₁₋₁₀, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, Ar-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆), Ar-cicloalqu(en)ilo(C₃₋₈), Ar-cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆) y Ar; y

cada uno de R4, R5, R6 y R7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y Ar;

Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, piridina opcionalmente sustituida, tiofeno opcionalmente sustituido, furano opcionalmente sustituido, tiazol opcionalmente sustituido, quinolina opcionalmente sustituida, indol opcionalmente sustituido, 2,3-dihidro-benzofurano opcionalmente sustituido, pirimidina opcionalmente sustituida, pirrol opcionalmente sustituido y oxazol opcionalmente sustituido; en los que los sustituyentes son independientemente halógeno, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, cicloalqu(en)il(C₃₋₈)-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆), halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi C₁₋₆ o cicloalqu(en)iloxi C₃₋₈;

en forma de la base libre o sus sales.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R3 se selecciona del grupo que consiste en alqu(en/in)ilo C₁₋₁₀, Ar-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆) y Ar.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R3 es alqu(en/in)ilo C₁₋₁₀.

4. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R3 es Ar-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆).

5. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R3 es Ar.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, piridina opcionalmente sustituida, 2,3-dihidro-benzofurano opcionalmente sustituido y tiofeno opcionalmente sustituido.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que cualquier Ar puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆ y alqu(en/in)iloxi C₁₋₆.

ES 2 334 076 T3

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que q es 0.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que q es 1.
- 5 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que W es un átomo de oxígeno.
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que W es un átomo de azufre.
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R1 se selecciona del grupo que
10 consiste en halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆ y alqu(en/in)iloxi C₁₋₆.
13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que R1 es alqu(en/in)ilo C₁₋₆.
14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R2 se selecciona del grupo que con-
15 siste en halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, fenilo opcionalmente
sustituido y piridilo opcionalmente sustituido.
15. Un compuesto según la reivindicación 14, en el que R2 es alqu(en/in)ilo C₁₋₆.
- 20 16. Un compuesto según la reivindicación 14, en el que el fenilo opcionalmente sustituido y el piridilo opcio-
nalmente sustituido pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre
halógeno y alqu(en/in)ilo C₁₋₆.
17. Un derivado de morfolina sustituida según la reivindicación 1, en el que
25 q es 0 ó 1;
W es O o S;
X es CO;
30 Z es O;
- R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu
35 (en/in)ilo C₁₋₆ y ciano;
- R3 se selecciona del grupo que consiste en alqu(en/in)ilo C₁₋₁₀, Ar-alqu(en/in)ilo(C₁₋₆) y Ar; y
- R4, R5, R6 y R7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y Ar; o sus sales.
40
18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, seleccionándose dicho compuesto del grupo
que consiste en:
- 45 N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida;
3-(3,4-Difluorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-propionamida;
- Éster de butilo del ácido (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico;
- 50 2-(4-Clorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida;
- 55 N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-tiofen-2-il-acetamida;
N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida;
(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hexanoico;
- 60 Éster de bencilo del ácido (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico;
- Éster de 2-clorobencilo del ácido 2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico;
- 65 (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3,5,5-trimetil-hexanoico;
(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido octanoico;

ES 2 334 076 T3

- (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido heptanoico;
- N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-fenil-acetamida;
- 5 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
- 2-(4-Aliloxi-3-clorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
- N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida;
- 10 N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-naftalen-2-il-acetamida;
- 3-(3-Clorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-propionamida;
- 15 N-(1,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-1-(3,4-dimetil-fenil)-acetamida;
- 2-(3-Bromofenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
- 2-(3-Clorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
- 20 N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-1-p-tolil-acetamida;
- N-(1,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-m-tolil-acetamida;
- 25 2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(1,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
- N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-1-(3-fluoro-fenil)-acetamida;
- N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida;
- 30 N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-propionamida;
- N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-butiramida;
- 35 N-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-(3-fluorofenil)-acetamida;
- 2-(2-Clorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
- (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido pentanoico;
- 40 (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-metil-pentanoico;
- (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-metil-hexanoico;
- 45 (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-metil-pentanoico;
- (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hex-5-enoico;
- (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-etil-pentanoico;
- 50 2-(4-Fluoro-fenil)-N-(4-morfolin-4-il-2-piridin-3-il-6-trifluorometilfenil)-acetamida;
- (2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hexanoico;
- 55 N-(2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida;
- N-(2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-1-(3-fluoro-fenil)-acetamida;
- (1-Metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-metil-pentanoico;
- 60 (2-Metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-metil-hexanoico;
- (2-Metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-amida del ácido hexanoico;
- 65 3,3-Dimetil-N-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-butiramida;
- 2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida;

ES 2 334 076 T3

(2-Metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hexanoico;

N-(2-Metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida;

5 2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;

2-(3-Fluoro-fenil)-N-(2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;

(2-Metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-metil-pentanoico;

10

(2-Metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-metil-hexanoico; y

N-(2-Cloro-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida.

15

19. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, para usar como un medicamento.

20. Una composición farmacéutica que comprende uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables y uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

20

21. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o enfermedad que es sensible a un flujo de iones aumentado en un canal de potasio, siendo dicho trastorno o enfermedad preferiblemente un trastorno o enfermedad del sistema nervioso central.

25

22. Uso según la reivindicación 21, en el que dicho trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en trastornos de convulsiones, trastornos de ansiedad, dolor neuropático y trastornos de dolor de migraña y trastornos neurodegenerativos.

30

23. Uso según la reivindicación 22, en el que dichos trastornos de convulsiones se seleccionan del grupo que consiste en convulsiones agudas, convulsiones, estado de mal epiléptico, epilepsia tal como síndromes epilépticos y convulsiones epilépticas.

35

24. Uso según la reivindicación 22, en el que dichos trastornos de ansiedad se seleccionan del grupo que consiste en ansiedad y trastornos y enfermedades relacionados con ataques 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 por 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 escénica, trastornos hipocondríacos, trastorno de ansiedad debido a afección médica general y trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de ansiedad no especificado de otra forma.

40

25. Uso según la reivindicación 22, en el que dichos trastornos de dolor neuropático y 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.

45

26. Uso según la reivindicación 22, en el que dichos 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, herpesvirus, borrelia y patógenos desconocidos, neurodegeneraciones inducidas por traumatismo, estados de hiperexcitación neuronal tales como en la abstinencia de medicamentos o intoxicación y enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso periférico tales como polineuropatías y polineuritis.

50

27. Uso según la reivindicación 21, en el que dicho trastorno o enfermedad es un trastorno bipolar.

55

60

65



MODIFICACIÓN DEL FOLLETO DE PATENTE

Debido a la publicación de corrección de errores de la Oficina Europea de Patentes, folleto B9, boletín de fecha 03.03.2010, la reivindicación 18 del fascículo T3 queda como sigue:

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, seleccionándose dicho compuesto del grupo que consiste en:

N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida;

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

Éster de butilo del ácido (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico;

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

N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida;

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

N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida;

(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hexanoico;

Éster de bencilo del ácido (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico;

Éster de 2-cloro-bencilo del ácido (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico;

(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3,5,5-trimetil-hexanoico;

(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido octanoico;

(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido heptanoico;

N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-fenil-acetamida;

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

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

N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida;

N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-naftalen-2-il-acetamida;

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

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

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

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

N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-*p*-tolil-acetamida;

N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-*m*-tolil-acetamida;

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

N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida;

N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida;

N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-propionamida;

N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-butiramida;

N-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida;

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

(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido pentanoico;



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 N° de publicación : ES 2 334 076 T3

21 Número de solicitud: E 08007169

MODIFICACIÓN DEL FOLLETO DE PATENTE

(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-metil-pentanoico;
(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-metil-hexanoico;
(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-metil-pentanoico;
(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hex-5-enoico;
(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-etil-pentanoico;
2-(4-Fluoro-fenil)-N-(4-morfolin-4-il-2-piridin-3-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida;
(2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hexanoico;
N-(2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida;
N-(2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida;
(2-Metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-metil-pentanoico;
(2-Metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-metil-hexanoico;
(2-Metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-amida del ácido hexanoico;
3,3-Dimetil-N-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-butiramida;
2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida;
(2-Metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hexanoico;
N-(2-Metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida;
2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
2-(3-Fluoro-fenil)-N-(2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
(2-Metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-metil-pentanoico;
(2-Metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-metil-hexanoico; y
N-(2-Cloro-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida.