



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 601**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/4375** (2006.01)  
**A61P 25/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08796974 .7**  
96 Fecha de presentación : **31.07.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2183250**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.05.2010**

54 Título: **Derivados de naftiridina como moduladores de los canales de potasio.**

30 Prioridad: **01.08.2007 US 962862 P**  
**28.07.2008 US 181126**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.05.2011**

73 Titular/es: **VALEANT PHARMACEUTICALS**  
**INTERNATIONAL, Inc.**  
**One Enterprise**  
**Aliso Viejo, California 92656, US**

72 Inventor/es: **Vernier, Jean-Michel**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 359 601 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 naftiridina como moduladores de los canales de potasio.

**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere a nuevos compuestos que modulan los canales de potasio. Los compuestos son útiles para el tratamiento y prevención de enfermedades y trastornos que se ven afectados por las actividades de los canales de ión potasio. Un estado de ese tipo son los trastornos convulsivos.

**Antecedentes de la invención**

10 Se ha encontrado que retigabine (éster etílico del ácido N-[2-amino-4-(4-fluorobencilamino)fenil]carbámico (patente de Estados Unidos nº 5.384.330) es un tratamiento eficaz de los trastornos convulsivos en niños. Bialer, M. et al., *Epilepsy Research* 1999, 34,1-41. También se ha encontrado que retigabine es útil en el tratamiento del dolor, que incluyen dolor neuropático. Blackburn-Munro y Jensen, *Eur. J. Pharmacol.* 2003, 460, 109-116; Wickenden, A.D. et al., *Expert. Opin. Ther. Patents* 2004 14(4).

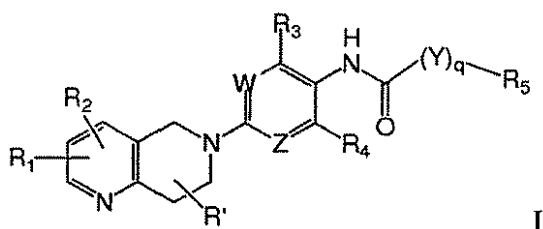
15 Una forma de epilepsia conocida como "convulsiones neonatales familiares benignas" se ha asociado con mutaciones en los canales KCNQ2/3. Biervert, C. et al., *Science* 1998, 27, 403-406; Singh, N.A. et al., *Nat. Genet.* 1998, 18, 25-29; Charlier, C. et al., *Nat. Genet.* 1998, 18, 53-55; Rogawski, *Trends in Neurosciences* 2000, 23, 393-398. Investigaciones posteriores han establecido que el sitio primario de acción de retigabine es el canal KCNQ2/3. Wickenden, A.D. et al., *Mol. Pharmacol.* 2000, 58, 591-600; Main, M.J. et al., *Mol. Pharmacol.* 2000, 58, 253-262. Se ha demostrado que retigabine incrementa la conductancia de los canales en el potencial de membrana en reposo y que enlaza la puerta de activación de los canales KCNQ2/3. Wuttke, T.V. et al., *Mol. Pharmacol.* 2005, 67, 1009-1017. Con la incrementada sofisticación de la investigación en esta área, se ha demostrado también que retigabine incrementa las corrientes M neuronales e incrementa la probabilidad de apertura de canal de los canales KCNQ2/3. Delmas, P. y Brown, D.A. *Nat. Revs Neurosci.*, vol. 6, 2005, 850-862; Tatulian, L. y Brown, D.A., *J. Physiol.*, (2003) 549, 57-63.

25 El reconocimiento de retigabine como un modulador del canal de potasio ha dado lugar a numerosas investigaciones de otros moduladores de canal de potasio entre compuestos con varias características estructurales en común con retigabine.

Moduladores de canal de potasio se describen también en WO 2005/100343, US 2004/198724 y WO 2008/024398.

**Breve descripción de la invención**

En una realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I



I

30 en el que W y Z son, independientemente, CH o N; Y es CH<sub>2</sub>, O o NH;

35 en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son, independientemente, H, halógeno, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo CH<sub>2</sub>C(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo NHC(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(=O)N(Et)<sub>2</sub>, alquilo C(=O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C(=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalqueno (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, Ar<sub>1</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar<sub>1</sub>, fenilo, piridilo, pirrolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>imidazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>pirazilo, furilo, tienilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>oxazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>isoxazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>tiazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>isotiazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>pirrolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>piridilo, o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>pirimidilo, cuyo cicloalquilo y los grupos cicloalqueno mencionados contienen, opcionalmente, uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y cuyos grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alqueno, alquino, imidazolilo, pirazilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, fenilo, pirrolilo, piridilo o pirimidilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados, independientemente, de OH, halógeno, ciano, metilo, etilo, o trifluorometilo, donde m es cero, 1 ó 2; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con los átomos del carbono del anillo a los que están unidos, forman un anillo condensado de 5 ó 6 miembros, cuyo anillo puede estar saturado, insaturado o ser aromático, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y que está opcionalmente sustituido con halógeno, CF<sub>3</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R' es H, halógeno, CF<sub>3</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son, independientemente, H, NH<sub>2</sub>, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)NH, CN, halógeno, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, alquilo OC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, todos los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>

mencionados y dichos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados, independientemente, de OH, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo OC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o trifluorometilo; q=1 ó 0; R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo (CHR<sub>6</sub>)<sub>o</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo CH<sub>2</sub>(CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo CR<sub>6</sub>=CH-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo CH=CR<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalqueno (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalqueno CH<sub>2</sub>(CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, Ar<sub>1</sub>, CHAr<sub>1</sub>, CH<sub>2</sub>(CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>Ar<sub>1</sub>, o (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>-Ar<sub>1</sub>, donde w=0-3, Ar<sub>1</sub> es fenilo, piridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, o imidazolilo donde el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, metiltio, o halógeno, y donde los grupos cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados, independientemente, de OH, halógeno, ciano, metilo, etilo o trifluorometilo; R<sub>6</sub> es hidrógeno, metilo, halógeno o metoxi; y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables. Tales compuestos son moduladores del canal de potasio.

En otra realización, esta invención proporciona o contempla una composición que comprende un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los siguientes: i) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I; ii) una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; iii) un éster del mismo farmacéuticamente aceptable; iv) y un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, esta invención describe un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que se ve afectado por la mejora de las corrientes M neuronales que consisten en administrar a un enfermo que necesite el mismo uno o más de lo siguiente: i) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I; ii) una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; iii) un éster del mismo farmacéuticamente aceptable; iv) y un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Todavía en otra realización, esta invención describe un método para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se ve afectado por la activación de canales de potasio dependientes del voltaje, que consiste en administrar a un enfermo que necesite del mismo uno o más de lo siguiente: i) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I; ii) una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; iii) un éster del mismo farmacéuticamente aceptable; iv) y un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Todavía en otra realización, esta invención describe un método para el tratamiento o prevención de un trastorno convulsivo en un ser humano que consiste en administrar a un enfermo aquejado o potencialmente aquejado con un trastorno de este tipo uno o más de lo siguiente: una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I; ii) una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; iii) un éster del mismo farmacéuticamente aceptable; iv) y un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, esta invención proporciona o contempla una formulación farmacéutica para administración oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y bien un apropiado agente de prensado o un apropiado jarabe para uso pediátrico.

En otra realización, esta invención proporciona o contempla un comprimido para administración oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y un apropiado agente de prensado.

En otra realización apropiada, esta invención proporciona o contempla un jarabe para uso pediátrico que comprende una solución o dispersión o suspensión de un compuesto de fórmula I y un jarabe apropiado.

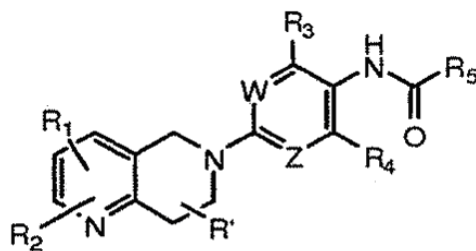
En otra realización, esta invención contempla una formulación farmacéutica para administración en animales, que incluye animales de compañía (perros y gatos) y ganado, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y un vehículo aceptable en veterinaria.

En otra realización, esta invención describe un método para la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno que se ve afectado por la activación de canales de potasio dependientes del voltaje que consisten en administrar a un animal que necesite del mismo uno o más de lo siguiente: i) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I; ii) una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; iii) un éster del mismo farmacéuticamente aceptable; iv) y un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, esta invención describe un método para el tratamiento de un trastorno convulsivo en un animal que consiste en administrar a un animal aquejado o potencialmente aquejado con un trastorno de ese tipo uno o más de lo siguiente: i) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I; ii) una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; iii) un éster del mismo farmacéuticamente aceptable; iv) y un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

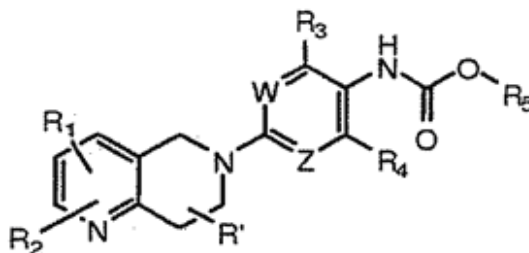
Esta invención incluye todos los tautómeros, sales y formas estereoisómeras de compuestos de fórmula I. Esta invención incluye también todos los compuestos de esta invención en los que uno o más átomos son reemplazados por un isótopo radiactivo del mismo.

En una realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula IA



IA

En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IB



IB

- 5 Todavía en una realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, en el que tanto W como Z son N.
- Todavía en otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, en el que W es N y Z es CH.
- Todavía en otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, en el que W es CH y Z es N.
- 10 Todavía en otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, en el que R' es H, halógeno, CF<sub>3</sub> o metilo.
- Todavía en otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, en el que tanto W como Z son N, y R' es H, F o metilo.
- 15 Todavía en otra realización subgenérica más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula IB, en el que tanto W como Z son N.
- Todavía en otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IB, en el que W es N y Z es CH.
- Todavía en otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IB, en el que W es CH y Z es N.
- 20 Todavía en otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IB, en el que R' es H, halógeno, CF<sub>3</sub> o metilo.
- Todavía en otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IB, en el que tanto W como Z son N y R' es H, F o metilo.
- 25 En una realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA, en el que R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo (CHR<sub>6</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo CH<sub>2</sub>(CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.
- En una realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IB, en el que R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo (CHR<sub>6</sub>)<sub>a</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo CH<sub>2</sub>(CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización subgenérica todavía más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA, en el que R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo (CHR<sub>6</sub>)C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o cicloalquilo CH<sub>2</sub>(CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sub>1</sub> es H, CF<sub>3</sub> o halógeno.

5 En una realización subgenérica todavía más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA, en el que R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido con metoxi, metilíto o halógeno; R' es metilo o H; y R<sub>1</sub> es H, CF<sub>3</sub> o halógeno.

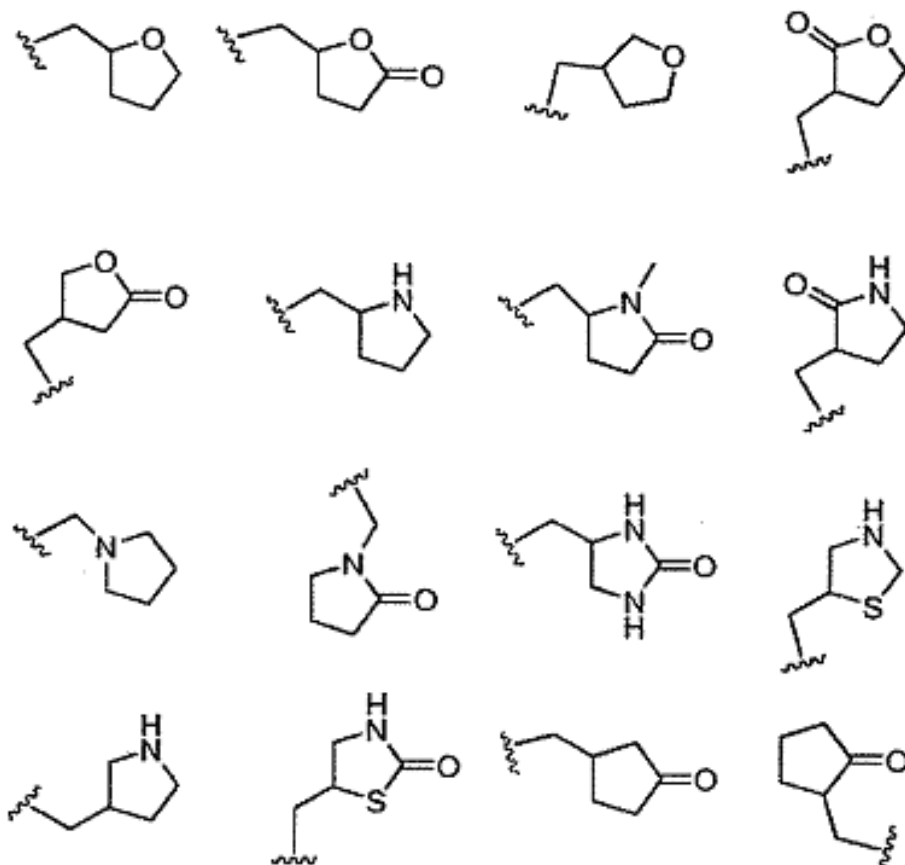
En otra realización subgenérica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula I, en el que R<sub>5</sub> es cicloalquilo CR<sub>6</sub>=CH-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo CH=CR<sub>6</sub>)C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalqueno (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalqueno CH<sub>2</sub>(CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; R' es metilo o H; y R<sub>1</sub> es H, CF<sub>3</sub> o halógeno.

10 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA, en el que R' es metilo o H; R<sub>1</sub> es H, CF<sub>3</sub> o halógeno; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son metilo, aminometilo o cloro; y R<sub>5</sub> es Ar<sub>1</sub>, (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>Ar<sub>1</sub> o (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub>.

15 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA, en el que R' es metilo o H; R<sub>1</sub> es H, CF<sub>3</sub> o halógeno; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son metilo; y R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo CH<sub>2</sub>(CHR<sub>6</sub>)C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de cualquiera de las fórmulas IA o IB, en el que R<sub>2</sub> es H o F; R' es H o halógeno; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son metilo; y R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo CH<sub>2</sub>(CHR<sub>6</sub>)C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

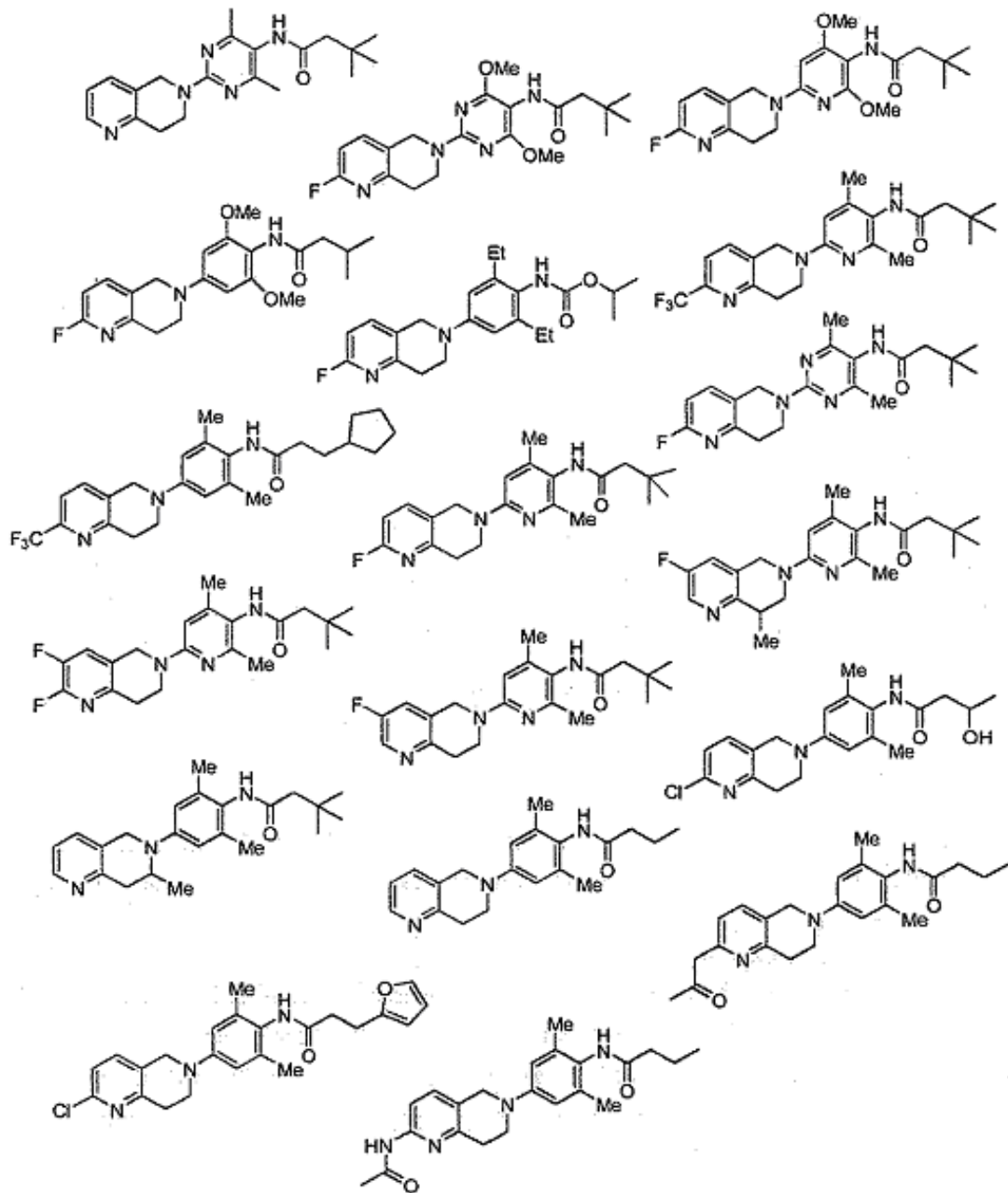
20 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA o de fórmula IB, en el que RS es ciclopentilo CHZCHZ o uno de los grupos siguientes:



En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA o IB, en el que R<sub>1</sub> es halógeno o halometilo; R<sub>2</sub> es H o halógeno; y R<sub>5</sub> es uno de los grupos anteriores.

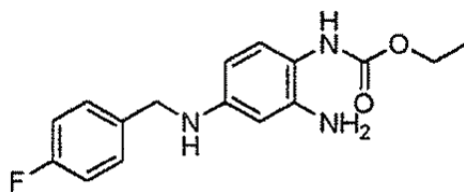
25 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona o contempla un compuesto de fórmula IA o IB, en el que R<sub>1</sub> es fenilo, piridilo, pirrolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>imidazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>pirazilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>oxazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>isoxazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>tiazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>isotiazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>pirrolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>piridilo, o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>pirimidilo, y R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para mostrar, pero no para limitar de ninguna manera, la variedad de posibles realizaciones de esta invención.



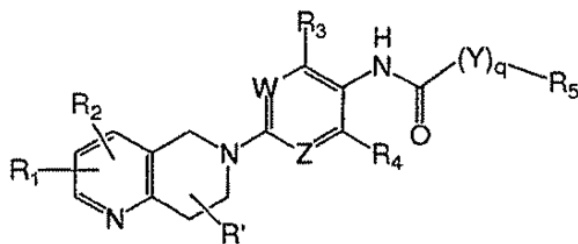
**Detallada descripción de la invención**

- 5 En el diseño de compuestos con propiedades terapéuticas superiores a las de retigabine,



retigabine

los autores de la presente invención han descubierto que para N-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolil-anilidas y carbamatos de la estructura de fórmula I



I

5 tienen sorprendente y excepcional actividad hacia los canales de potasio, como se evidencia de sus poderosas actividades, medidas en el ensayo de descarga de rubidio descrito a continuación.

La expresión "modulador del canal de potasio" usada en el presente documento se refiere a un compuesto capaz de causar un aumento en las corrientes del canal de potasio. También se refiere a un compuesto capaz de aumentar la probabilidad de apertura del canal KCNQ2/3. Para los ensayos preliminares de los compuestos en cuanto a su capacidad de modular el canal de potasio, los autores de la invención han empleado el ensayo de descarga del ión rubidio descrito más adelante.

Como se contempla por esta invención, los compuestos de fórmula I se diseñan para administración oral o intravenosa de hasta aproximadamente 1.200 mg por día. Así, esta invención contempla soluciones y suspensiones de compuestos de fórmula I formulados para administración intravenosa. De forma similar, también se contemplan soluciones y suspensiones que comprenden un jarabe tal como sorbitol o propilenglicol, entre otros muchos ejemplos, además de compuestos de fórmula I, adecuados para administración oral pediátrica. Además, también se contemplan comprimidos tanto masticables como no masticables que comprenden compuestos de fórmula I, junto con agentes de prensado farmacéuticamente aceptables y otros vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión vehículo farmacéuticamente aceptable, usada en la presente memoria, comprende excipientes, aglutinantes, lubricantes, agentes de prensado y disgregantes de este tipo que se usan típicamente en la técnica de la formulación de compuestos farmacéuticos. Ejemplos de agentes de este tipo incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, lactosa, almidón y fosfato dicálcico y Providona. Además, se contemplan disgregantes como el glicolato sódico de almidón, lubricantes como el ácido esteárico y SiO<sub>2</sub>, y mejoradores de solubilidad tal como ciclodextrinas, entre otros muchos ejemplos de cada grupo. Tales materiales y los métodos de usarlos son bien conocidos en la técnica farmacéutica. Ejemplos adicionales se proporcionan en Kibbe, Handbook of Pharmaceutical Excipients, London, Pharmaceutical Press, 2000.

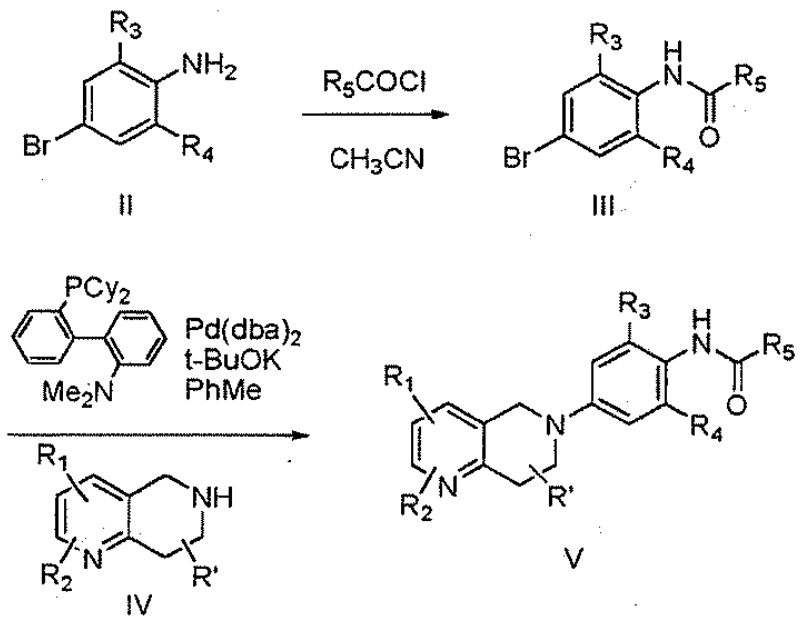
La invención contempla también formulaciones farmacéuticas, que incluyen formulaciones de vacunas, para su administración en animales, que incluyen animales de compañía (perros y gatos) y ganado, tal como reses, cerdos, ovejas y caballos que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y un vehículo aceptable en veterinaria. Sin embargo, cualquier animal que sea susceptible a trastornos convulsivos está incluido dentro del alcance de esta invención. La forma típica de administración será intramuscular, oral o inyección subcutánea de entre aproximadamente 0,05 ml y 25 ml de formulación de vacunas. Sin embargo, como se ha indicado anteriormente, los compuestos de fórmula I se diseñan para ser administrados hasta aproximadamente 1.200 mg por día. La vacunación puede realizarse mediante una sola inoculación o mediante varias inoculaciones. Las composiciones de vacunas contempladas utilizadas en los métodos de la presente invención pueden incluir uno o más vehículos aceptables en veterinaria. Un "vehículo aceptable en veterinaria" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, adyuvantes de revestimiento, agentes estabilizantes; diluyentes, excipientes, preservantes y agentes isotónicos. Los diluyentes pueden incluir agua, solución salina, dextrosa, etanol, glicerol y similares. Agentes isotónicos pueden incluir cloruro sódico, dextrosa, manitol, sorbitol y lactosa, por ejemplo. Adyuvantes contemplados por la presente invención incluyen saponina, colesterol, gel de hidróxido de aluminio y adyuvantes completos e incompletos de Freund. La presente invención contempla también formulaciones de vacunas que comprenden desde aproximadamente 1 mg/ml hasta aproximadamente 2.000 mg de adyuvante/dosis de la composición de la vacuna.

## Química de Síntesis

### Esquemas Generales

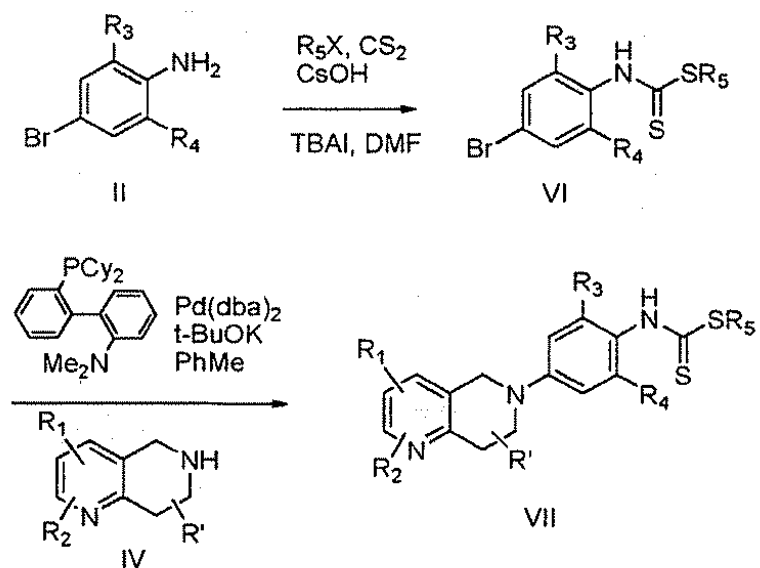
45 **Sección I.** La preparación de compuestos de fórmula V se plasma en el Esquema I.

Esquema I:



**Sección II.** La preparación de compuestos de fórmula VII se plasma en el Esquema 2.

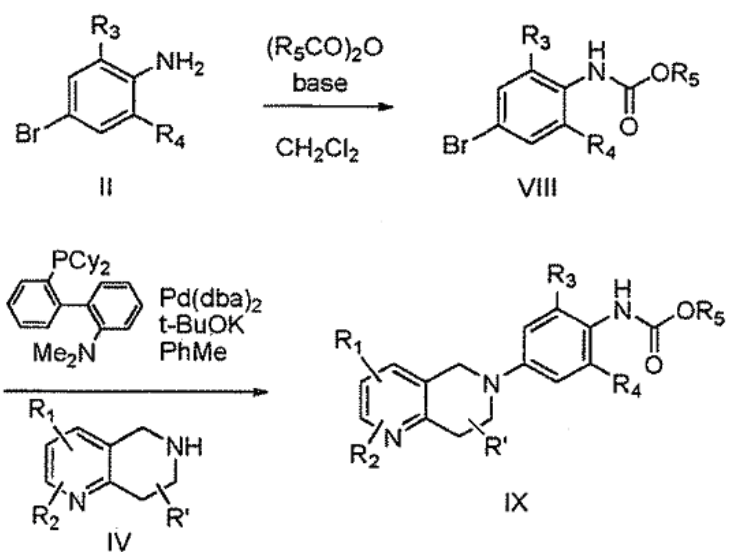
Esquema 2:



5 **Sección III.** La preparación del compuesto de fórmula IX se plasma en el Esquema 3.

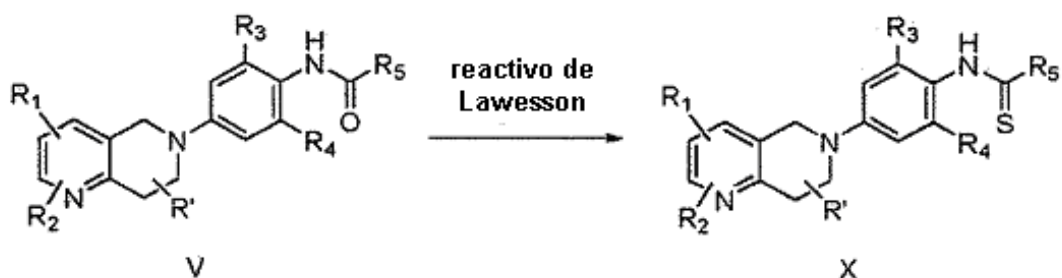
Esquema 3:





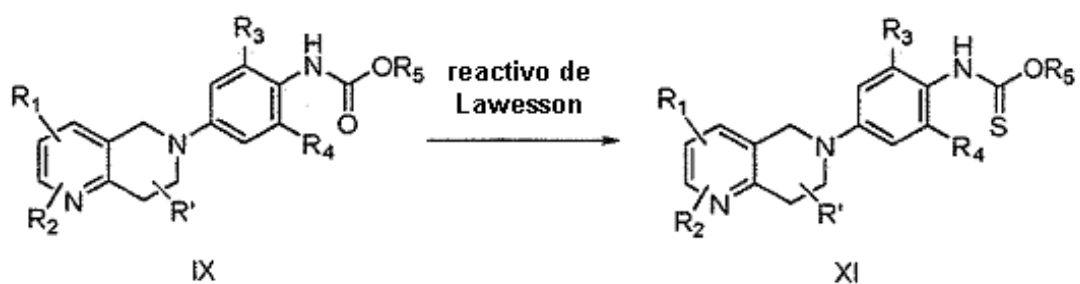
**Sección IV.** La preparación del compuesto de fórmula X se plasma en el Esquema 4.

Esquema 4:



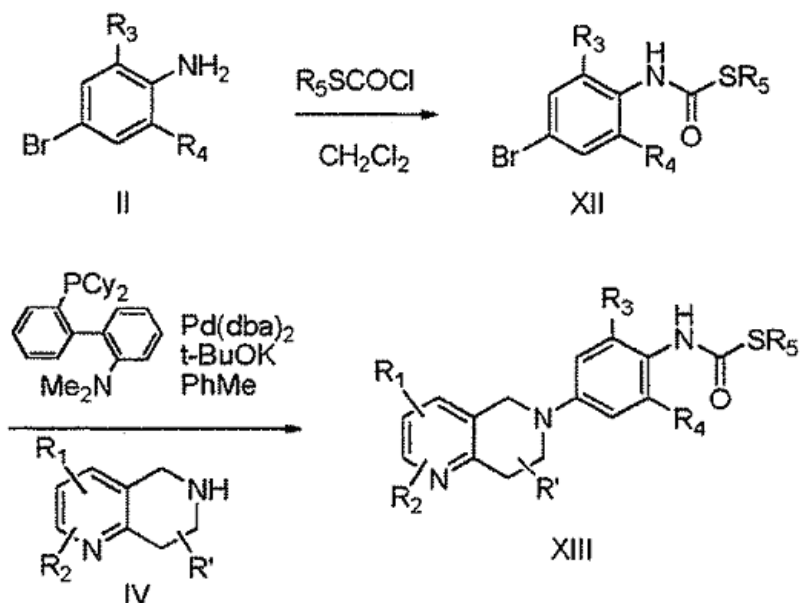
5 **Sección V.** La preparación del compuesto de fórmula XI se plasma en el Esquema 5.

Esquema 5:



**Sección VI.** La preparación del compuesto de fórmula XIII se plasma en el Esquema 6.

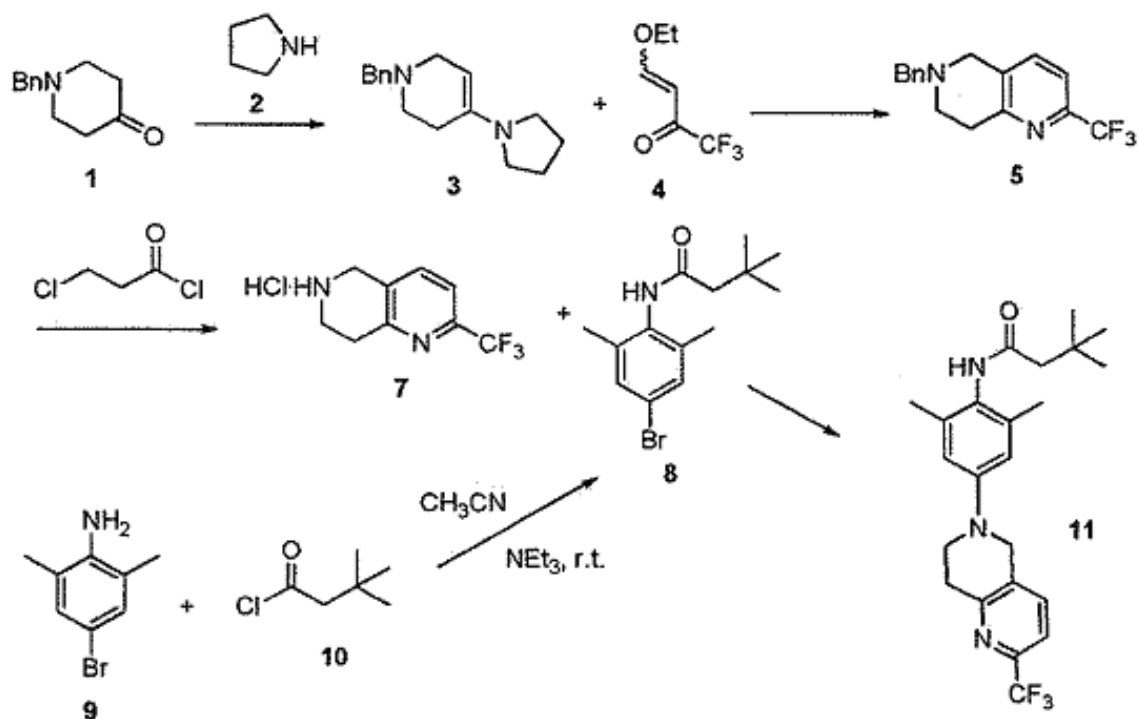
Esquema 6:



### Preparación de compuestos particulares

Síntesis de N-[2,6-dimetil-4-(2-trifluorometil-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il)-fenil]-3,3-dimetil-butiramida (11)

#### Esquema I



5

#### 1-bencil-4-pirrolidin-1-il-1,2,3,6-tetrahidropiridina (3)

Una solución que contiene N-bencil-piperidona 1 (5 g, 26,4 mmol) y pirrolidina 2 (2,82 g, 39,6 mmol) en tolueno (60 ml) se calentó a reflujo con eliminación azeotrópica de agua. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró después a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en éter, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La enamina sin refinar 3 se usó en la siguiente etapa.

10

#### 6-bencil-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina (5)

5 A una solución de la enamina sin refinar 3 (500 mg, 2,1 mmol) en dioxanos (5 ml) se añadió el compuesto 4 (0,3 ml, 2,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se añadió acetato de amonio (20 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 10%, se extrajo con diclorometano y se concentró. La purificación por cromatografía de capa fina preparativa (DCM/MeOH 5%) dio el compuesto 5.

#### 2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina (7)

10 A una solución de 5 (500 mg, 1,7 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadió compuesto 6, cloruro de 3-cloropropionilo (0,22 ml, 2,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 18 h. La reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se disolvió en metanol (16 ml) y se agitó a 40°C durante 3 h. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente y se concentró

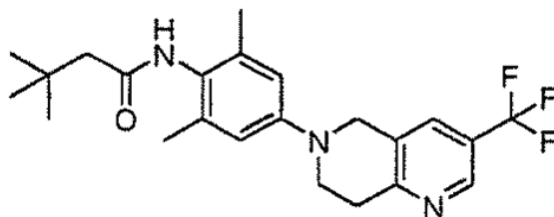
#### N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-3,3-dimetil-butiramida (8)

15 A una solución de 4-bromo-2-cloro-6-(trifluorometil)anilina (5,0 g, 25 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadieron cloruro de 3,3-dimetilbutanoilo (3,37 g, 3,5 ml, 25 mmol) y trietilamina (2,53 g, 3,5 ml, 25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla se añadió agua y el precipitado formado se recogió para dar el compuesto del título en forma de polvo (7,46 g, rendimiento del 100%).

#### N-[2,6-dimetil-4-(2-trifluorometil-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il)-fenil]-3,3-dimetil-butiramida (11)

20 A tolueno seco (5 ml purgado con argón durante 30 min) se añadieron bis(dibencilidín-acetona)paladio (15 mg, 0,026 mmol) y (2'-diciclohexil-fosfanil-bifenil-2-il)-dimetilamina (40 mg, 0,1 mmol), y la mezcla se agitó durante unos 30 minutos adicionales a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Después se añadieron ter-butóxido de potasio (188 g, 71 mmol), compuesto 7 (191 mg, 0,8 mmol), compuesto auxiliar 8 (200 mg, 0,67 mmol); la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se purificó por TLC (CCF, cromatografía de capa fina) preparativa (DCM/MeOH 5%) para dar el compuesto 11.

#### N-(2,6-dimetil-4-(3-trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida

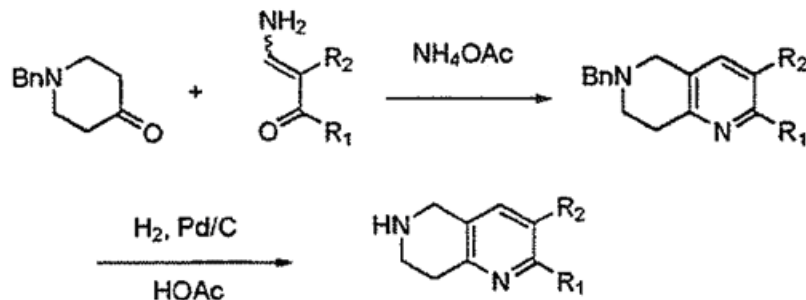


25 A tolueno seco (1 ml purgado con argón) se añadieron bis(dibencilidín-acetona)paladio (4 mg, 0,069 mmol) y (2'-diciclohexil-fosfanil-bifenil-2-il)-dimetilamina (7 mg, 0,015 mmol) y se agitó durante 15 minutos bajo atmósfera de argón. Después se añadieron ter-butóxido de potasio (36 mg, 0,32 mmol), N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-3,3-dimetilbutanamida (52 mg, 0,17 mmol) y 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (WO/04069162) (40 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por *biotage* (75% Acetato de etilo:Hexanos) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1,05 (s, 9H), 2,11 (s, 6H), 2,17 (s, 2H), 3,08 (t, *J*=5,6 Hz, 2H), 3,64 (t, *J*=5,9 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,76 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,90 (s, 1H).

#### Síntesis de otras tetrahidro-1,6-naftiridinas sustituidas

35 La sustitución en posiciones 2 y 3 de tetrahidro-1,6-naftiridinas pueden realizarse por la condensación de 1-bencil-4-piperidinona con las correspondientes 3-amino-enonas seguido de desbencilación (Esquema II)

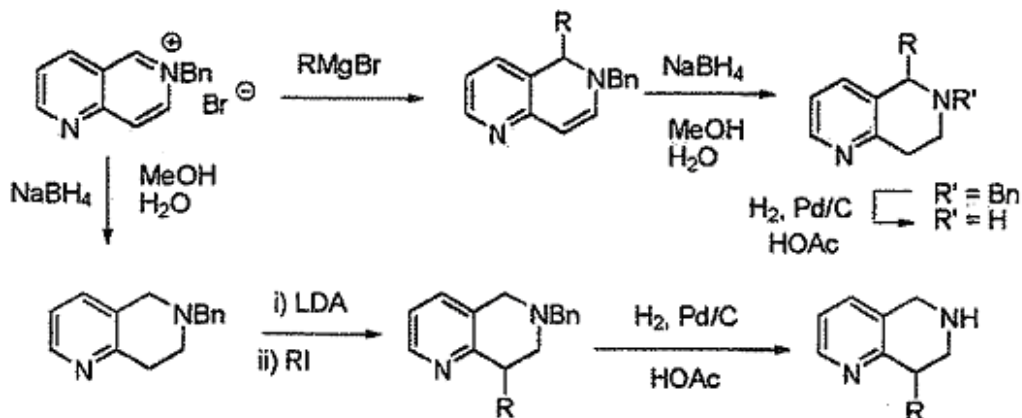
Esquema II



La alquilación en las posiciones 5- u 8- de tetrahydro-1,6-naftiridinas puede realizarse por modificación química de derivados de piridina (Véase el Esquema III)

5

Esquema III



### Resultados biológicos

Los compuestos de la fórmula de esta invención se evaluaron como moduladores de canal de potasio al medir la liberación de ión rubidio en el siguiente ensayo.

**Métodos:** Las células PC-12 se desarrollaron a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub> en medio de cultivo DMEM/F12 suplementado con 10% de suero de caballo, 5% de suero fetal bovino, 2 mM de glutamina, 100 U/ml de penicilina, 100 U/ml de estreptomicina. Se colocaron en placas en microplacas de 96 pocillos de cultivo celular recubiertos de poli-D-lisina a una densidad de 40.000 células/pocillo y diferenciadas con 100 ng/ml de NGF-7s durante 2-5 días. Para el ensayo, el medio se aspiró, y las células se lavaron una vez con 0,2 ml en tampón de lavado (25 mM HEPES, pH 7,4, 150 mM NaCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,8 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2 mM CaCl<sub>2</sub>). Las células se cargaron después con 0,2 ml de tampón de carga de Rb<sup>+</sup> (tampón de lavado mas 5,4 mM RbCl<sub>2</sub>, 5 mM de glucosa) y se incubaron a 37°C durante 2 h. Las células unidas se lavaron rápidamente tres veces con tampón (igual que el tampón de carga de Rb<sup>+</sup>, pero conteniendo 5,4 mM de KCl en lugar de RbCl) para separar el Rb<sup>+</sup> extracelular. Inmediatamente después del lavado, se añadieron 0,2 ml de tampón de despolarización (tampón de lavado mas 15 mM KCl) con o sin compuestos a las células para activar la descarga de canales de ión potasio. Después de la incubación durante 10 min a temperatura ambiente, el sobrenadante se separó y se recogió cuidadosamente. Las células se lisaron por la adición de 0,2 ml de tampón de lisis (tampón de despolarización mas 0,1% Tritón X-100) y también se recogieron los lisados de células. Si en las muestras recogidas no se analizaban inmediatamente los contenidos de Rb<sup>+</sup> mediante espectroscopía de absorción atómica (véase a continuación), se almacenaban a 4°C sin ningún efecto negativo en el posterior análisis de Rb<sup>+</sup>.

La concentración de Rb<sup>+</sup> en los sobrenadantes (Rb<sup>+</sup><sub>sob</sub>) y lisados de células (Rb<sup>+</sup><sub>lis</sub>) se cuantificó usando un espectrómetro de absorción atómica con llama ICR8000 (Aurora Biomed Inc., Vancouver, B.C.) bajo las condiciones definidas por el fabricante. Una serie de muestras de 0,05 ml se procesaron de forma automática a partir de placas de microtitulación por dilución con un volumen igual de tampón de análisis de la muestra de Rb<sup>+</sup> e inyección en una llama de aire-acetileno. La cantidad de Rb<sup>+</sup> en la muestra se midió por absorción a 780 nm usando una lámpara de cátodo hueco como fuente luminosa y un detector PMT (fotomultiplicador). Una curva de calibración que cubre el

30

intervalo de 0-5 mg/l. El Rb en el tampón de análisis de muestra se generó con cada conjunto de placas. El porcentaje de descarga ( $F$ ) de  $Rb^+$  se definió por

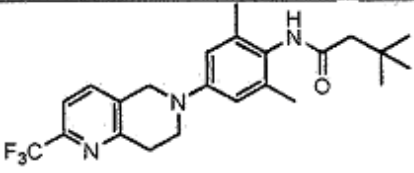
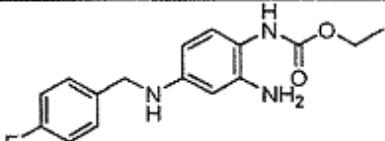
$$F (\%) = [Rb^+_{sob} / (Rb^+_{sob} / Rb^+_{lis})] \cdot 100$$

- 5 El efecto ( $E$ ) de un compuesto se definió por:  $E (\%) = [(F_c - F_b) / (F_s - F_b)] \cdot 100$  en donde  $F_c$  es la descarga en presencia de compuesto en el tampón de despolarización,  $F_b$  es la descarga en tampón basal y  $F_s$  es la descarga en tampón de despolarización, y  $F$  es la descarga en presencia de compuesto en tampón de despolarización. La relación entre el efecto ( $E$ ) y la concentración de compuesto se trazó para calcular un valor  $EC_{50}$ , una concentración de compuesto para 50% de máxima descarga de  $Rb^+$ . Los resultados se muestran a continuación. Leyenda: A:  $EC_{50} = 1 \text{ nM} - 50 \text{ nM}$ ; B:  $EC_{50} = 50 \text{ nM} - 100 \text{ nM}$ ; C:  $EC_{50} = 100 - 500 \text{ nM}$ .

10

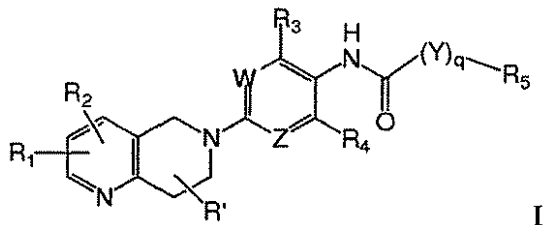
TABLA 1

## ACTIVIDAD DEL COMPUESTO EJEMPLAR

COMPUESTO	ACTIVIDAD
	A
 <p style="text-align: center;">retigabine</p>	C

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

en el que W y Z son, independientemente, CH o N; Y es CH<sub>2</sub>, O o NH;

5 en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son, independientemente, H, halógeno, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo CH<sub>2</sub>C(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo NHC(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(=O)N(Et)<sub>2</sub>, alquilo C(=O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C(=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo OC(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalqueno (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, Ar<sub>1</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar<sub>1</sub>, fenilo, piridilo, pirrolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>imidazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>pirazolilo, furilo, tienilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>oxazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>isoxazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>tiazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>isotiazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>pirrolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>piridilo, o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>pirimidilo, cuyo cicloalquilo y los grupos cicloalqueno mencionados contienen opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y cuyos grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alqueno, alquino, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, fenilo, pirrolilo, piridilo o pirimidilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados, independientemente, de OH, halógeno, ciano, metilo, etilo, o trifluorometilo, donde m es cero, 1 ó 2;

o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos, forman un anillo condensado de 5 ó 6 miembros, cuyo anillo puede estar saturado, insaturado o ser aromático, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y que está opcionalmente sustituido con halógeno, CF<sub>3</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

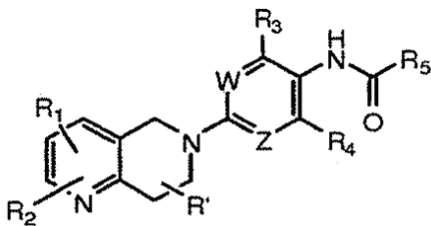
20 R' es H, halógeno, CF<sub>3</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son, independientemente, H, NH<sub>2</sub>, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)NH, CN, halógeno, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, alquilo OC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, todos los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> mencionados y los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> mencionados opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados, independientemente, de OH, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo OC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o trifluorometilo;

25 q=1 ó 0;

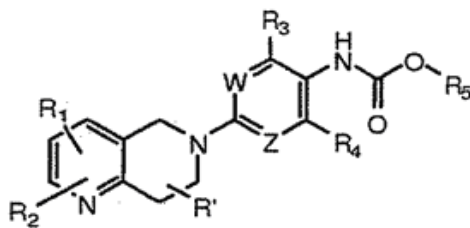
30 R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo CH<sub>2</sub>(CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo CR<sub>6</sub>=CH-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo CH=CR<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalqueno (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalqueno CH<sub>2</sub>(CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>Ar<sub>1</sub>, CHAR<sub>1</sub>, CH<sub>2</sub>(CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>Ar<sub>1</sub>, o (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub>, donde w=0-3, Ar<sub>1</sub> es fenilo, piridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, o imidazolilo en donde el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxilo, metililo, o halógeno, y donde dichos grupos cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados, independientemente, de OH, halógeno, ciano, metoxilo, metilo, etilo o trifluorometilo; R<sub>6</sub> es hidrógeno, metilo, halógeno o metoxilo; y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula IA o fórmula IB.



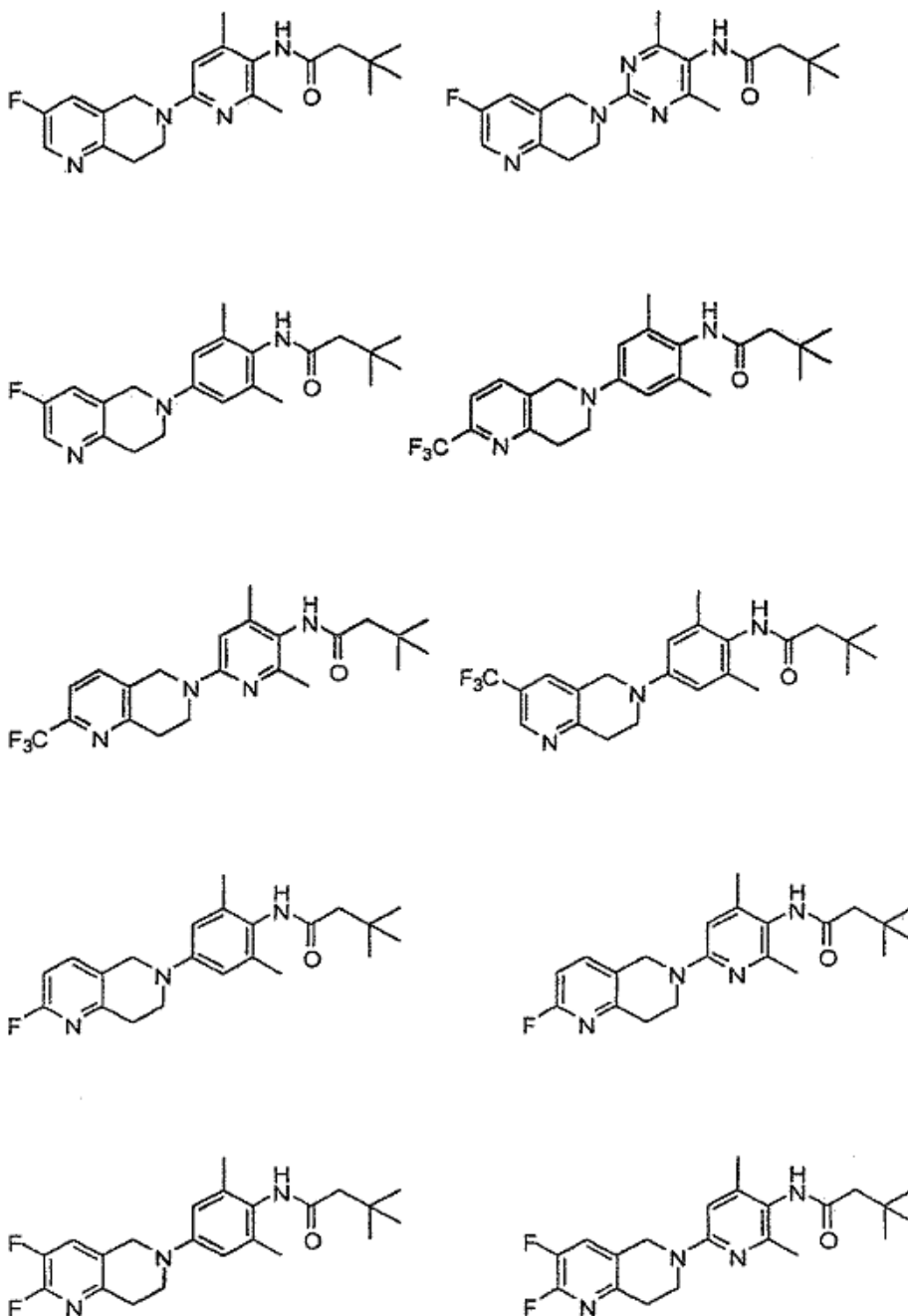
IA

35



IB

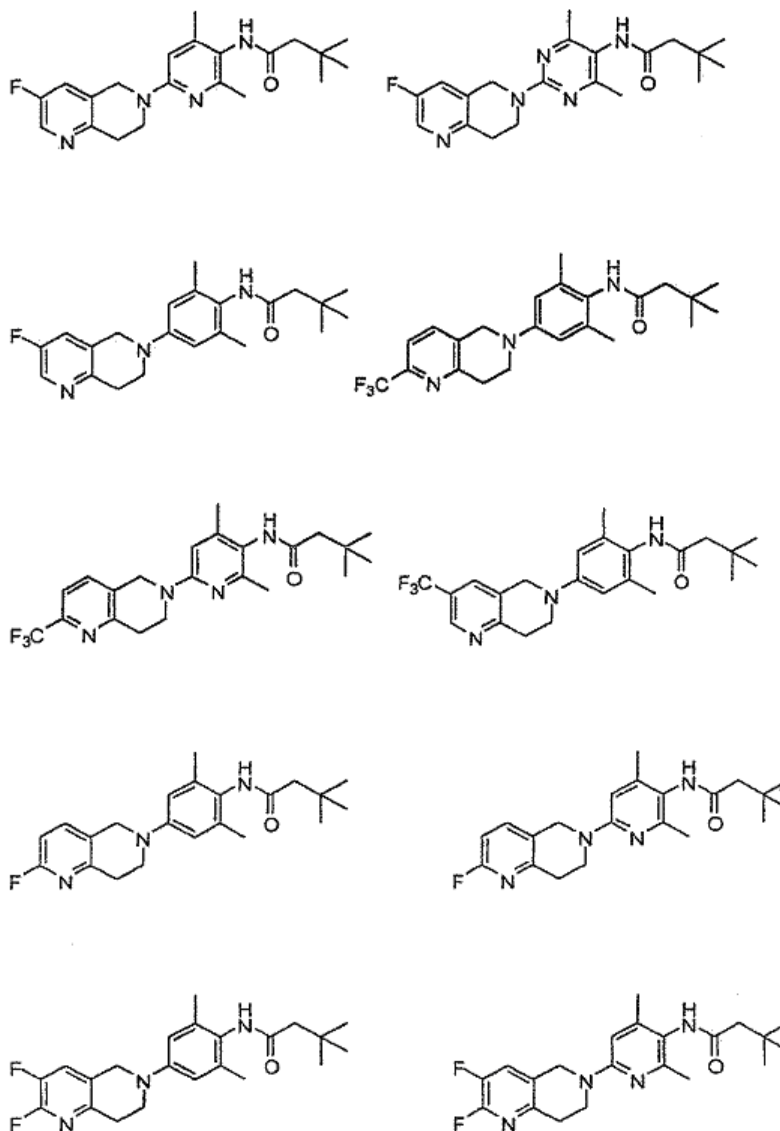
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que W y Z son CH y R' es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o H.
4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que tanto W como Z son N y R' es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o H.
5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que W es N, Z es CH, y R' es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o H.
- 5 6. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son, independientemente, metilo, amino, aminometilo, metoxi, trifluorometilo o cloro.
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son, independientemente, cloro, trifluorometilo, metoxi, o metilo, R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o cicloalquilo CH<sub>2</sub>(CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, dicho grupo alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con metoxi o halógeno, y dicho grupos cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados, independientemente, de OH, halógeno, ciano, metoxi, metilo, etilo o trifluorometilo.
- 10 8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R<sub>1</sub> es H, halógeno, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo CH<sub>2</sub>(CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, donde w=1 y R<sub>6</sub> es H, metilo o metoxi.
- 15 10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que tanto R<sub>3</sub> como R<sub>4</sub> son metilo, y R<sub>5</sub> es neopentilo o 2-ciclohexil-etilo.
11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R<sub>1</sub> es F o CF<sub>3</sub>, y R<sub>2</sub> es H o F.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



13. Una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los siguientes: i) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I; ii) una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I; iii) un éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I; iv) y un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, en el que el vehículo farmacéuticamente aceptable es celulosa opcionalmente microcristalina
- 5
14. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación I o una sal, solvato o éster del mismo, farmacéuticamente aceptable, para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno que se ve afectado por la activación de canales de potasio dependientes del voltaje.
- 10
15. El compuesto para uso en la reivindicación 14, en el que la enfermedad o trastorno es un trastorno convulsivo.
16. El compuesto para uso en la reivindicación 15, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula IA.



17. El compuesto para uso en la reivindicación 14, en el que el compuesto de fórmula I se selecciona del grupo constituido por:



5 18. El compuesto para uso en cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en el que una cantidad terapéuticamente eficaz es desde aproximadamente 300 mg a aproximadamente 2.000 mg por día.

19. Un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o éster del mismo para uso en aumentar la probabilidad de apertura de los canales KCNQ2/3 en un mamífero.

20. El compuesto para uso en la reivindicación 19, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula IA.

10 21. Un compuesto de fórmula IA como se ha definido en la reivindicación 2 o una sal, solvato o éster del mismo para uso en aumentar las corrientes M neuronales en un mamífero.

22. Un comprimido para la administración oral que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y desde aproximadamente 100 a aproximadamente 700 mg de un compuesto de fórmula IA como se ha definido en la reivindicación 2 o una sal, solvato o éster del mismo, que comprende además opcionalmente un lubricante o disgregante, en el que el comprimido es opcionalmente masticable.

15 23. Un jarabe farmacéutico para uso pediátrico, que comprende desde aproximadamente 100 a aproximadamente 700 mg por dosis de un compuesto de fórmula IA como se ha definido en la reivindicación 2 o una sal, solvato o éster del mismo.