



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 908**

51 Int. Cl.:  
**C07D 491/22** (2006.01)  
**C07D 495/22** (2006.01)  
**A61K 31/438** (2006.01)  
**A61K 31/407** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06740804 .7**  
96 Fecha de presentación : **11.04.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1888592**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

54 Título: **Compuestos espiroheterocíclicos y sus usos como agentes terapéuticos.**

30 Prioridad: **11.04.2005 US 670962 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.07.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.07.2011**

73 Titular/es: **XENON PHARMACEUTICALS Inc.**  
**3650 Gilmore Way**  
**Burnaby, British Columbia V5G 4W8, CA**

72 Inventor/es: **Chafeev, Mikhail;**  
**Chowdhury, Sultan;**  
**Fraser, Robert;**  
**Fu, Jianmin;**  
**Kamboj, Rajender;**  
**Sviridov, Serguei;**  
**Bagherzadeh, Mehran Seid;**  
**Liu, Shifeng y**  
**Sun, Jianyu**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 362 908 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

Compuestos espiroheterocíclicos y sus usos como agentes terapéuticos.

**Campo de la invención**

5 La presente invención se dirige a compuestos espiroheterocíclicos. En particular, esta invención se dirige a compuestos espiroheterocíclicos que son agentes bloqueantes de los canales del sodio y, por lo tanto, son útiles para tratar enfermedades o afecciones mediadas por los canales del sodio, tales como el dolor, así como otras enfermedades y afecciones asociadas con la mediación de los canales del sodio.

**Antecedentes de la invención**

10 Los canales del sodio regulados por voltaje, las proteínas transmembranales que inician los potenciales de acción en células nerviosas, musculares y otras células eléctricamente excitables, son un componente necesario de sensaciones, emociones, pensamientos y movimientos normales (Catterall, W.A., *Nature* (2001), Vol. 409, pp. 988-990). Estos canales consisten en una subunidad alfa muy procesada que es de aproximadamente 260 kDa, asociada con subunidades beta auxiliares. La subunidad alfa formadora de poros es suficiente para la expresión funcional pero la cinética y la dependencia del voltaje de la regulación de los canales son modificados por las subunidades beta (Goldin et al., *Neuron* (2000), Vol. 28, pp. 365-368). Cada unidad contiene cuatro dominios homólogos, I a IV, cada uno con deis segmentos transmembranales predichos. La subunidad alfa del canal del sodio, que forma el poro conductor de iones y que contiene los sensores de voltaje que regulan la conducción del ion sodio, tiene una masa molecular relativa de 260.000. El registro electrofisiológico, la purificación bioquímica y la clonación molecular han identificado diez diferentes subunidades alfa y cuatro beta en los canales del sodio (Yu, F.H., et al., *Sci STKE* (2004), 253; y Yu, F.H., et al., *Neurosci.* (2003), 20:7577-85).

25 Las señales de identidad de los canales del sodio incluyen la activación y desactivación rápida cuando el voltaje a través de la membrana plasmática de una célula excitable es despolarizado (regulación independiente del voltaje), y la conducción eficiente y selectiva de los iones sodio a través de poros conductores intrínsecos a la estructura de la proteína (Sato, C., et al., *Nature* (2001), 409:1047-1051). A potenciales de la membrana negativos o hiperpolarizados los canales del sodio están cerrados. Tras la despolarización de la membrana, los canales del sodio se abren rápidamente y luego se desactivan. Los canales solo conducen corrientes en estado abierto y, una vez desactivados, tienen que retornar al estado de reposo, favorecido por la hiperpolarización de la membrana, antes de poder reabrirse. Los diferentes subtipos de canales de sodio varían en el intervalo de voltaje en el cual se activan y desactivan así como en su cinética de activación y desactivación.

30 La familia de proteínas de los canales del sodio ha sido extensamente estudiada y se ha mostrado que está implicada en varias funciones corporales vitales. La investigación en esta área ha identificado variantes de las subunidades alfa que dan lugar a cambios importantes en la función y en las actividades de los canales, los cuales pueden conducir a importantes afecciones patofisiológicas. Implícito con su función, las proteínas de esta familia son consideradas puntos principales de intervención terapéutica. Nav1.1 y Nav1.2 son muy expresadas en el cerebro (Raymond, C.K., et al., *J. Biol. Chem.* (2004), 279(44):46234-41) y son vitales para la función cerebral normal. Las mutaciones de Nav1.1 y Nav1.2 en seres humanos dan lugar a estados epilépticos graves y en algunos casos al deterioro mental (Rhodes, T.H. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2004), 101 (30):11147-52; Kamiya, K., et al., *J. Biol. Chem.* (2004), 24(11): 2690-8; Pereira, S., et al., *Neurology* (2004), 63(1):191-2). Como tal, ambos canales han sido considerados como dianas validadas para el tratamiento de la epilepsia (véase la Publicación de Patente PCT Publicada No. WO 01/38564).

45 Nav1.3 es ampliamente expresada por todo el cuerpo (Raymond, C.K., et al., op. cit.). Se ha demostrado que es regulada en las neuronas sensoriales del asta dorsal de ratas después de una lesión del sistema nervioso (Hains, B.D., et al., *J. Neurosci.* (2003), 23(26):8881-92). Muchos expertos en el campo también han considerado que Nav1.3 es probablemente una diana en terapéuticas contra el dolor (Lai, J., et al., *Curr. Opin. Neurobiol.* (2003), (3):291-72003; Wood, J.N., et al., *J. Neurobiol.* (2004), 61(1):55-71; Chung, J.M., et al., *Novartis Found Symp.* (2004), 261:19-27; discussion 27-31, 47-54).

50 La expresión de Nav1.4 está esencialmente limitada al músculo (Raymond, C.K., et al., op. cit.). Las mutaciones de este gen han demostrado que tiene profundos efectos en la función muscular incluyendo la parálisis, (Tamaoka A., *Intern. Med.* (2003), (9): 769-70). Así, este canal puede considerarse una diana para el tratamiento de la contractibilidad muscular anormal, el espasmo o la parálisis.

55 En el canal cardíaco del sodio, Nav1.5 es principalmente expresada en los ventrículos del corazón y en las aurículas (Raymond, C.K., et al., op. cit.), y puede encontrarse en los nódulos sinoviales, los nódulos ventriculares y posiblemente en las células de Purkinje. El rápido ascenso del potencial de acción cardíaco y el rápido impulso de la conducción a través del tejido cardíaco es debido a la apertura de Nav1.5. Como tal, Nav1.5 es básica en la génesis de arritmias cardíacas. Las mutaciones en Nav1.5 de ser humano dan lugar a síndromes arrítmicos múltiples que, por ejemplo, incluyen QT3 largo (LQT3), síndrome de Brugada (BS), un defecto heredado de la conducción cardíaca, el síndrome de muerte nocturna súbita inesperada (SUNDS) y el síndrome de muerte infantil súbita (SIDS) (Liu, H. et al., *Am. J. Pharmacogenomics* (2003), 3(3):173-9). Para tratar las arritmias cardíacas se ha usado extensamente la

terapia con agentes bloqueantes de canales del sodio. El primer fármaco antiarrítmico, la quinidina, descubierto en 1914, está clasificado como un agente bloqueante de los canales del sodio.

Nav1.6 codifica un canal del sodio regulado por el voltaje abundante y ampliamente distribuido encontrado por todo el sistema nervioso central y periférico, agrupado en los núdulos de Ranvier de los axones neuronales (Cattwell, J.H., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000), 97(10):5616-20). Aunque no se ha detectado ninguna mutación en seres humanos, se piensa que Nav1.6 juega un papel en la manifestación de los síntomas asociados con la esclerosis múltiple y puede considerarse como una diana para el tratamiento de esta enfermedad (Craner, M.J., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004), 101(21):8168-73).

Nav1.7 fue clonada en primer lugar en la línea celular PC12 derivada de feochromocytoma (Toledo-Aral, J. J., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1997), 94:1527-1532). Su presencia en altas concentraciones en los conos de crecimiento de neuronas de pequeño diámetro sugirió que podría jugar un papel en la transmisión de información nociceptiva. Aunque esto ha sido puesto en duda por expertos en el campo ya que Nav1.7 también es expresada en células neuroendocrinas asociadas con el sistema autonómico (Klugbauer, N., et al., EMBO J. (1995), 14(8):1084-90) y como tal ha estado implicada en procesos autonómicos. El papel implícito en las funciones autonómicas se demostró con la generación de mutantes nulos de Nav1.7; la supresión de Nav1.7 en todas las neuronas sensoriales y simpáticas dio lugar a un fenotipo perinatal letal. (Nasser, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004), 101 (34):12706-11.). En contraste, suprimiendo la expresión de Nav1.7 en una subserie de neuronas sensoriales que son predominantemente nociceptivas se demostró un papel en los mecanismos del dolor (Nassar, et al., op. cit.). Apoyo adicional a los agentes bloqueantes de Nav1.7 activos en una subserie de neuronas es el hallazgo de que se ha demostrado que dos afecciones del dolor heredables en seres humanos, la eritromelalgia primaria y el dolor rectal familiar, están asociadas con Nav1.7 (Yang, Y., et al., J. Med. Genet. (2004), 41(3):171-4).

La expresión de Nav1.8 está esencialmente restringida al DRG (Raymond, C.K., et al., op. cit.). No hay ninguna mutación identificada de Nav1.8 en ser humano. Sin embargo, ratones mutantes sin Nav1.8 fueron viables, fértiles y de aspecto normal. Una pronunciada analgesia a estímulos mecánicos nocivos, pequeños defectos en la termorrecepción nociva y un desarrollo retrasado de la hiperalgesia inflamatoria sugirieron a los investigadores que Nav1.8 juega un importante papel en la transmisión de las señales del dolor (Akopian, A. N., et al., Nat. Neurosci. (1999), 2(6):541-8). El bloqueo de este canal es ampliamente aceptado como un tratamiento potencial del dolor (Lai, J, et al., op. cit.; Wood, J.N., et al., op. cit.; Chung, J.M., et al., op. cit.). La Solicitud de Patente PCT Publicada No. WO03/037274A2 describe pirazol-amidas y sulfonamidas para el tratamiento de afecciones del sistema nervioso central o periférico, particularmente dolor y dolor crónico mediante el bloqueo de los canales del sodio asociados con el inicio o recurrencia de las afecciones indicadas. La Solicitud de Patente PCT Publicada No. WO03/037890A2 describe piperidinas para el tratamiento de afecciones del sistema nervioso central o periférico, particularmente dolor y dolor crónico mediante el bloqueo de los canales del sodio asociados con el inicio o recurrencia de las afecciones indicadas. Los compuestos, las composiciones y los métodos de estas invenciones son de uso particular para tratar el dolor neuropático o inflamatorio mediante la inhibición del flujo de iones a través de un canal que incluye una subunidad PN3 (Nav1.8).

El canal periférico del sodio Nav1.9, insensible a la tetrodotoxina, fue descrito por Dib-Hajj, S.D., et al. (Véase Dib-Hajj, S.D., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998), 95(15): 8963-8). Se ha demostrado que Nav1.9 es la razón fundamental de la excitación y despolarización evocada por la neurotrofina (BDNF), y es el único miembro de la superfamilia de canales del sodio regulados por el voltaje que ha mostrado estar mediado por ligandos (Blum, R., Kafitz, K.W., Konnerth, A., Nature (2002), 419 (6908):687-93). El patrón de expresión limitado de este canal ha hecho de él una diana candidata para el tratamiento del dolor (Lai, J, et al., op. cit.; Wood, J.N., et al., op. cit.; Chung, J.M. et al., op. cit.).

NaX es un canal del sodio putativo, que no ha mostrado que está regulado por el voltaje. Además de la expresión en células pulmonares, del corazón, ganglios de la raíz dorsal y células de Schwann del sistema nervioso periférico, NaX se encuentra en las neuronas y en células endocelulares en áreas restringidas del SNC, particularmente en los órganos circunventriculares, los cuales están implicados en la homeostasis de los fluidos corporales (Watanabe, E., et al., J. Neurosci. (2000), 20(20):7743-51). Ratones sin NaX mostraron ingestas anormales de suero salino hipertónico en condiciones reducidas tanto de agua como de sales. Estos hallazgos sugieren que el NaX juega un papel importante en la detección central de la concentración de sodio en los fluidos corporales y en la regulación del comportamiento asociado a la ingesta de sales. Su patrón de expresión y función sugiere que es una diana para el tratamiento de la fibrosis quística y de otras enfermedades relacionadas que regulan las sales.

Estudios con la tetrodotoxina (TTX), agente bloqueante de los canales del sodio, usada para disminuir la actividad neuronal en ciertas regiones del cerebro, indican su potencial uso en el tratamiento de la adicción. Estímulos acoplados a fármacos elicitán la necesidad de drogas y la recaída en adictos y un comportamiento de búsqueda de drogas en ratas. La integridad funcional de la amígdala basolateral (BLA) es necesaria para la reinstalación de la conducta buscadora de cocaína elicitada por el estímulos condicionados por la cocaína, pero no por la cocaína en sí misma. BLA juega un papel similar en la reinstalación de la conducta buscadora de heroína. Desactivación inducida por de la BLA en la reinstalación condicionada y activada por la heroína de la extinguida conducta buscadora de heroína en un modelo de rata (Fuchs, R.A. y Véase R.E., Psychopharmacology (2002) 160(4):425-33).

Esta familia estrechamente relacionada de proteínas ha sido reconocida durante mucho tiempo como diana para la intervención terapéutica. Los canales del sodio son blancos de un conjunto diverso de agentes farmacológicos. Éstos incluyen neurotoxinas, antiarrítmicos, anticonvulsivos y anestésicos locales (Clare, J.J., et al., *Fármaco Discovery Today* (2000), 5:506-520). Todos los actuales agentes farmacológicos que actúan sobre los canales del sodio tienen sitios receptores en las unidades alfa. Al menos se han identificado seis sitios receptores distintos de neurotoxinas y un sitio receptor de anestésicos locales y fármacos relacionados (Cestèle, S. et al., *Biochimie* (2000), Vol. 82, pp. 883-892).

Las pequeñas moléculas bloqueantes de los canales del sodio o los anestésicos locales y fármacos antiepilépticos y antiarrítmicos relacionados se enlazan a los sitios receptores que se solapan localizados en la cavidad interna del poro del canal del sodio (Catterall, W.A., *Neuron* (2000), 26:13-25). Residuos aminoácidos de los segmentos S6 de al menos tres de los cuatro dominios contribuyen a este complejo sitio receptor de fármacos, siendo el segmento IVS6 el que juega el papel predominante. Estas regiones están muy conservadas y como tales la mayor parte de los agentes bloqueantes de los canales del sodio conocidos hasta la fecha interaccionan con potencia similar con todos los subtipos de canales. No obstante, ha sido posible producir agentes bloqueantes de los canales del sodio con selectividad terapéutica y una suficiente ventana terapéutica para el tratamiento de la epilepsia (por ejemplo, lamotrigina, fenitoína y carbamazepina) y ciertas arritmias cardíacas (por ejemplo, lignocaína, tocainida y mexiletina). Sin embargo, la potencia y el índice terapéutico de estos agentes bloqueantes no son óptimos y han limitado la utilidad de estos compuestos en una variedad de áreas terapéuticas en las que sería idealmente adecuado un agente bloqueante de los canales del sodio.

#### Tratamiento del dolor agudo y crónico

La terapia con fármacos es el pilar del tratamiento del dolor agudo y crónico en todos los grupos de edad, que incluyen los neonatos, lactantes y niños. Los fármacos contra el dolor están clasificados por la American Pain Society en tres categorías principales: 1) analgésicos no opioides derivados de acetaminofeno, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), que incluyen los salicilatos (por ejemplo, la aspirina), 2) analgésicos opioides, y 3) co-analgésicos.

Los analgésicos no opioides tales como el acetaminofeno y los NSAIDs son útiles contra el dolor agudo y crónico debido a una diversidad de causas que incluyen cirugía, traumatismos, artritis y cáncer. Los NSAIDs están indicados contra el dolor implicado en la inflamación porque el acetaminofeno carece de actividad antiinflamatoria. Los fármacos opioides también carecen de actividad antiinflamatoria. Todos los NSAIDs inhiben a la enzima ciclooxigenasa (COX), inhibiendo de este modo la síntesis de prostaglandinas y reduciendo la respuesta de dolor por inflamación. Al menos hay dos isoformas de COX, COX-1 y COX-2. Los agentes comunes no selectivos inhibidores de COX incluyen ibuprofeno y naproxeno. Se piensa que la inhibición de COX-1, que se encuentra en las plaquetas, el tracto GI, los riñones y en la mayoría de los restantes tejidos humanos, está asociada con efectos adversos tales como las hemorragias intestinales. El desarrollo de NSAIDs selectivos para COX-2, tales como Celecoxib, Valdecoxib y Rofecoxib, tiene los beneficios de los NSAIDs no selectivos con reducidos perfiles de efectos adversos en el intestino y los riñones. Sin embargo, ahora hay evidencias que sugieren que el uso crónico de ciertos agentes inhibidores selectivos de COX-2 puede dar lugar a un riesgo acrecentado de que se produzca apoplejía.

La American Pain Society recomienda que el uso de analgésicos opioides se inicie sobre la base de una historia dirigida contra el dolor que incluya una evaluación repetida del dolor. Debido a los amplios perfiles de efectos adversos asociados con el uso de opiáceos, la terapia debe incluir un diagnóstico, un plan integrado de tratamiento interdisciplinar y una monitorización continua apropiada del paciente. Además, se recomienda que se añadan los opioides a no opioides para tratar el dolor agudo y el dolor relacionado con el cáncer que no responde solo a los no opioides. Los analgésicos opioides actúan como agonistas de receptores específicos de los tipos mu y kappa en el sistema nervioso central y periférico. Dependiendo del opioide y de su formulación o modo de administración, puede ser de mayor o menor duración. Todos los analgésicos opioides tienen el riesgo de provocar depresión respiratoria, fallo del hígado, adicción y dependencia, y como tales no son ideales para el tratamiento del dolor a largo plazo o crónico.

Varias otras clases de fármacos pueden aumentar los efectos de los opioides o de los NSAIDs, tienen una actividad analgésica independiente en ciertas situaciones, o contrarrestan los efectos secundarios de los analgésicos. Independientemente de cuales de estas acciones tiene el fármaco, ellos son colectivamente llamados "coanalgésicos". Antidepresivos tricíclicos, fármacos antiepilépticos, anestésicos locales, glucocorticoides, relajantes musculares esqueléticos, agentes antiespasmódicos, antihistaminas, benzodiazepinas, cafeína, agentes tópicos (por ejemplo, capsaicina), dextroanfetamina y fenotizinas se usan en terapias clínicas como coadyuvantes o individualmente en el tratamiento del dolor. Los fármacos antiepilépticos han disfrutado en particular de cierto éxito en el tratamiento de las afecciones de dolor. Por ejemplo, la gabapentina, que tiene una diana terapéutica no confirmada, está indicada para el dolor neuropático. Otros ensayos clínicos están intentando establecer que el dolor neuropático central puede responder a los agentes bloqueantes de los canales de iones tales como los agentes bloqueantes de los canales del calcio, sodio y/o NMDA (N-metil-D-aspartato). Actualmente están en desarrollo agentes bloqueantes de los canales del NMDA para el tratamiento del dolor neuropático. La bibliografía proporciona evidencia electrofisiológica pre-clínica sustancial en apoyo del uso de antagonistas de NMDA en el tratamiento del

dolor neuropático. Tales agentes también pueden encontrar uso en el control del dolor después de que se produzca tolerancia a la analgesia con opioides, particularmente en pacientes con cáncer.

5 Los analgésicos sistémicos tales como los NSAIDs y los opioides tienen que distinguirse de los agentes terapéuticos que sólo son útiles como analgésicos/anestésicos locales. Los analgésicos locales bien conocidos tales como la lidocaína y la xilocaína son agentes bloqueantes no selectivos de los canales de iones que pueden ser fatales cuando se administran sistémicamente. Una buena descripción de agentes bloqueantes no selectivos de los canales del sodio se encuentra en Madge, D. et al., J. Med. Chem (2001), 44(2):115-37.

10 Se conocen varios agentes moduladores de los canales del sodio para usar como anticonvulsivos o antidepresivos, tales como carbamazepina, amitriptilina, lamotrigina y riluzol, todos los cuales tienen como blanco los canales del sodio del cerebro sensibles a la tetrodotoxina (TTX-S). Tales agentes TTX-S padecen de efectos secundarios que limitan la dosis, que incluyen vértigo, ataxia y somnolencia, principalmente debidos a la acción de los canales TTX-S en el cerebro.

Papel de los canales del sodio en el dolor

15 Los canales del sodio juegan una serie diversa de papeles para mantener estados normales y patológicos, que incluyen el papel reconocido desde hace mucho tiempo que los canales del sodio regulados por el voltaje juegan en la generación de actividad neuronal anormal y dolor neuropático o patológico (Chung, J.M. et al.). El daño a los nervios periféricos después de un traumatismo o enfermedad puede dar lugar a cambios en la actividad de los canales del sodio y al desarrollo de una actividad anormal aferente que incluye descargas ectópicas de aferentes axotomizados y actividad espontánea de nociceptores intactos sensibilizados. Estos cambios pueden producir 20 hipersensibilidad anormal de larga duración a estímulos normalmente inocuos, o alodinia. Ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, neuropatía diabética, dolor crónico en la parte inferior de la espalda, dolor de la extremidad fantasma y dolor resultante de cáncer y quimioterapia, dolor pélvico crónico, síndrome de dolor regional complejo y neuralgias relacionadas.

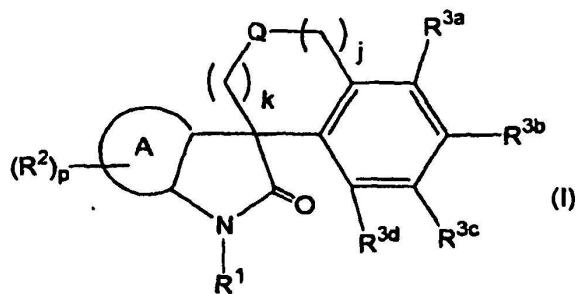
25 Ha habido cierto grado de éxito en el tratamiento de los síntomas del dolor neuropático usando medicaciones, tales como gabapentina, y más recientemente pregabalina, como tratamientos de primera línea a corto plazo. Sin embargo, la farmacoterapia contra el dolor neuropático ha tenido en general un éxito limitado con poca respuesta a los fármacos reductores del dolor comúnmente usados, tales como NSAIDs y opiáceos. Consecuentemente, todavía existe una considerable necesidad de explorar nuevas modalidades de tratamiento.

30 Hay un número limitado de potentes y efectivos agentes bloqueantes de los canales del sodio con mínimos episodios adversos en el entorno clínico. También existe una necesidad médica no cumplida de tratar efectivamente y sin efectos secundarios adversos el dolor neuropático y otros estados patológicos asociados a los canales del sodio. La presente invención proporciona compuestos, métodos de uso y composiciones que incluyen estos compuestos que cumplen estas necesidades críticas.

**Sumario de la invención**

35 La presente invención se dirige a compuestos espiroheterocíclicos que son útiles para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o afecciones mediadas por los canales del sodio, tales como el dolor. Los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de otras enfermedades o afecciones mediadas por los canales del sodio, que incluyen, pero no se limitan a, afecciones del sistema nervioso central tales como epilepsia, ansiedad, depresión y trastorno bipolar; afecciones cardiovasculares tales como arritmias, fibrilación 40 auricular y ventricular; afecciones neuromusculares tales como síndrome de las piernas inquietas y parálisis muscular o tétanos; neuroprotección contra la apoplejía, traumatismo neural y esclerosis múltiple; y canalopatías tales como eritromialgia y síndrome de dolor rectal familiar. El objeto de la presente invención se resuelve sobre la base de las reivindicaciones 1 a 24.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (I):



45 en la que:



p es 1 a 4;

j y k son cada uno independientemente 0, 1, 2 ó 3;

Q es  $-C(R^{1a})H-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^5)-$ ,  $-CF_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)N(R^5)-$  o  $-N(R^5)C(O)$ ;

$R^{1a}$  es hidrógeno o  $-OR^5$ ;



5

es un anillo heteroarilo condensado o un anillo heterociclilo condensado;

$R^1$  es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-CN$ ,  $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ , o  $-R^9-O-R^9-OR^5$ ;

o  $R^1$  es aralquilo sustituido por  $-C(O)N(R^6)R^7$ , en los que:

10

$R^6$  es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

$R^7$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $-R^9-CN$ ,  $-R^9-OR^5$ ,  $-R^9-N(R^4)R^5$ , arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

o  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

15

y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^6$  y  $R^7$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-OR^5$ , heterociclilo y heteroarilo;

20

o  $R^1$  es aralquilo opcionalmente sustituido por  $-R^8-OR^5$ ,  $-C(O)OR^5$ , halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido por ciano), aralquilo (opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo), heterociclilo o heteroarilo; o  $R^1$  es  $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ ,  $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$  o  $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$  en los que:

cada  $R^{10}$  es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

25

cada  $R^{11}$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^9-OC(O)R^5$ ,  $-R^9-C(O)OR^5$ ,  $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-R^9-C(O)R^5$ ,  $-R^9-OR^5$ , o  $-R^9-CN$ ; y

$R^{12}$  es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o  $-C(O)R^5$ ;

30

y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^{10}$  y  $R^{11}$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-C(O)R^5$ , heterociclilo y heteroarilo;

o  $R^1$  es heterocicilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterocicilalquilo o heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-C(O)OR^5$ , arilo y aralquilo;

35

cada  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-NO_2$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-N(R^4)R^5$ ,  $-N=C(R^4)R^5$ ,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-R^8-C(O)R^4$ ,  $-C(S)R^4$ ,  $-C(R^4)_2C(O)R^5$ ,  $-R^8-C(O)OR^4$ ,  $-C(S)OR^4$ ,  $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-C(S)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(O)R^4$ ,  $-N(R^5)C(S)R^4$ ,  $-N(R^5)C(O)OR^4$ ,  $-N(R^5)C(S)OR^4$ ,  $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)S(O)_nR^4$ ,  $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ ,  $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ , y  $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ , en los que cada m es independientemente 0, 1, ó 2 y cada n es independientemente 1 ó 2;

45

y en el que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para cada  $R^2$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-NO_2$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-N(R^4)R^5$ ,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-R^8-C(O)R^4$ ,  $-R^8-C(O)OR^4$ ,  $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(O)R^4$ , y  $-N(R^5)S(O)_nR^4$ , en el que cada m es independientemente 0, 1, ó 2 y cada n es independientemente 1 ó 2;

o dos grupos R<sup>2</sup> adyacentes, junto con los átomos del anillo de heteroarilo condensado o del anillo de heterociclilo condensado a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo condensado seleccionado de los grupos cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y los grupos R<sup>2</sup> restantes, si están presentes, son como se describieron anteriormente;

5 R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R<sup>8</sup>-CN, -R<sup>8</sup>-NO<sub>2</sub>, -R<sup>a</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>8</sup>-N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -N=C(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup>, -R<sup>8</sup>-C(O)R<sup>4</sup>, -C(S)R<sup>4</sup>, -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>C(O)R<sup>5</sup>, -R<sup>8</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>, -C(S)OR<sup>4</sup>,  
 10 -R<sup>8</sup>-C(O)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -C(S)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>4</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(S)R<sup>4</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>4</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(S)OR<sup>4</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(S)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>n</sub>R<sup>4</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>n</sub>N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -R<sup>8</sup>-(O)<sub>n</sub>N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, y -N(R<sup>5</sup>)C(N=C(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, en los que cada m es independientemente 0, 1, ó 2 y cada n es independientemente 1 ó 2;

15 o R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>, o R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup>, o R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup>, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo condensado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y el grupo R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> o R<sup>3d</sup> restante es como se definió anteriormente;

cada R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

o cuando R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están cada uno unidos al mismo átomo de nitrógeno, entonces R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

20 cada R<sup>8</sup> es un enlace directo o una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y

cada R<sup>9</sup> es una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada;

como uno de sus estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros o mezclas de los mismos;

25 o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) para el tratamiento del dolor en un mamífero, preferiblemente un ser humano.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que la activación o la hiperactividad de uno o más de Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3, Nav1.4, Nav1.5, Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8, o Nav1.9 está implicada en el estado enfermizo.

35 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) para tratar una gama de enfermedades o afecciones mediadas por los canales del sodio, por ejemplo, dolor asociado con HIV, neuropatía inducida por el tratamiento del HIV, neuralgia trigeminal, neuralgia post-herpética, eudinia, sensibilidad cardíaca, tosaroidosis, síndrome de los intestinos irritables, enfermedad de Crohn, dolor asociado con la esclerosis múltiple (MS), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), neuropatía diabética, neuropatía periférica, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, distonia paroxismal, síndromes de miastenia, miotonía, hipertermia maligna, fibrosis cística, pseudoaldosteronismo, rabdomiolisis, hipotiroidismo, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedades relacionadas con las toxinas de los canales del sodio, eritromelalgia familiar, eritromelalgia primaria, dolor rectal familiar, cáncer, epilepsia, ataques tónicos parciales y generales, síndrome de las piernas inquietas, arritmias, fibromialgia, neuroprotección en afecciones isquémicas causadas por apoplejía o traumatismo neural, taqui-  
 40 arritmias, fibrilación auricular y ventricular.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) para tratar una gama de enfermedades o afecciones mediadas por los canales del sodio por medio de la inhibición del flujo de iones a través de un canal del sodio dependiente del voltaje en un mamífero, preferiblemente un ser humano.

45 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, que se pusieron de manifiesto anteriormente, y excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad efectiva para tratar enfermedades o afecciones relacionadas con el dolor cuando se administra a un animal, preferiblemente un mamífero, mucho más  
 50 preferiblemente un ser humano.

En otro aspecto, la invención proporciona una terapia farmacéutica en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o una o más de otras terapias aceptadas o como cualquiera de sus combinaciones para aumentar la potencia de una terapia con fármacos existente o futura o para disminuir los episodios adversos asociados con la terapia aceptada. En una realización, la presente invención se refiere a una composición

farmacéutica que combina compuestos de la presente invención con terapias establecidas o futuras para las indicaciones listadas en la invención.

## Descripción detallada de la invención

### Definiciones

5 Ciertos grupos químicos nombrados en la presente memoria están precedidos por una notación abreviada que indica el número total de átomos de carbono que se han de encontrar en el grupo químico indicado. Por ejemplo, alquilo de C7-C12 describe un grupo alquilo, como se define más adelante, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono y cicloalquilalquilo de C4-C12 describe un grupo cicloalquilalquilo, como se define más adelante, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de átomos de carbono en la notación abreviada no incluye los  
10 átomos de carbono que pueden existir en los sustituyentes del grupo descrito. Por ejemplo, las siguientes expresiones tienen el significado indicado:

"Alquilo de C1-C10" se refiere a un radical alquilo como se define más adelante que contiene uno a diez átomos de carbono. El radical alquilo de C1-C10 puede estar opcionalmente sustituido como se define más adelante para un grupo alquilo.

15 "Alquinilo de C2-C12" se refiere a un radical alquinilo como se define más adelante que contiene dos a doce átomos de carbono. El radical alquinilo de C2-C12 puede estar opcionalmente sustituido como se define más adelante para un grupo alquinilo.

"Alcoxi de C1-C12" se refiere a un radical alcoxi como se define más adelante que contiene uno a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi de C1-C12 puede estar opcionalmente sustituida como se define  
20 más adelante para un grupo alquilo.

"Alcoxialquilo de C2-C12" se refiere a un radical alcoxialquilo como se define más adelante que contiene dos a doce átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo de C2-C12 puede estar opcionalmente sustituida como se define más adelante para un grupo alquilo.

25 "Aralquilo de C7-C12" se refiere a un grupo aralquilo como se define más adelante que contiene siete a doce átomos de carbono. La parte arilo del radical aralquilo de C7-C12 puede estar opcionalmente sustituida como se describe más adelante para un grupo arilo. La parte alquilo del radical aralquilo de C7-C12 puede estar opcionalmente sustituida como se define más adelante para un grupo alquilo.

"Aralquenilo de C7-C12" se refiere a un grupo aralquenilo como se define más adelante que contiene siete a doce átomos de carbono. La parte arilo del radical aralquenilo C7-C12 puede estar opcionalmente sustituida como se describe más adelante para un grupo arilo. La parte alquenilo del radical aralquenilo de C7-C12 puede estar  
30 opcionalmente sustituida como se define más adelante para un grupo alquenilo.

"Cicloalquilo de C3-C12" se refiere a un radical cicloalquilo como se define más adelante que tiene tres a doce átomos de carbono. El radical cicloalquilo de C3-C12 puede estar opcionalmente sustituido como se define más adelante para un grupo cicloalquilo.

35 "Cicloalquilalquilo de C4-C12" se refiere a un radical cicloalquilalquilo como se define más adelante que tiene cuatro a doce átomos de carbono. El radical cicloalquilalquilo de C4-C12 puede estar opcionalmente sustituido como se define más adelante para un grupo cicloalquilalquilo.

Además de los precedentes, cuando se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, las siguientes expresiones tienen el significado indicado:

40 "Amino" se refiere al radical -NH<sub>2</sub>.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Hidroxilo" se refiere al radical -OH.

"Imino" se refiere al sustituyente =NH.

"Nitro" se refiere al radical -NO<sub>2</sub>.

45 "Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Tioxo" se refiere al sustituyente =S.

"Trifluorometilo" se refiere al radical -CF<sub>3</sub>.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono,



preferiblemente uno a ocho átomos de carbono o uno a seis átomos de carbono, y el cual está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), 3-metilhexilo, y 2-metilohexilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno de los siguientes grupos:

5 alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilano,  $-OR^{14}$ ,  $-OC(O)-R^{14}$ ,  $-N(R^{14})_2$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)OR^{14}$ ,  $-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{14})S(O)tR^{16}$  (en el que t es 1 a 2),  $-S(O)tOR^{16}$  (en el que t es 1 a 2),  $-S(O)tR^{16}$  (en el que t es 0 a 2), y  $-S(O)tN(R^{14})_2$  (en el que t es 1 a 2) en el que cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada  $R^{16}$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los anteriores sustituyentes no está sustituido a menos que se indique otra cosa.

"Alqueno" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que al menos contiene un doble enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferiblemente uno a ocho átomos de carbono y el cual está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, y penta-1,4-dienilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilano,  $-OR^{14}$ ,  $-OC(O)R^{14}$ ,  $-N(R^{14})_2$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)OR^{14}$ ,  $-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{14})S(O)tR^{16}$  (en el que t es 1 a 2),  $-S(O)tOR^{16}$  (en el que t es 1 a 2),  $-S(O)tR^{16}$  (en el que t es 0 a 2), y  $-S(O)tN(R^{14})_2$  (en el que t es 1 a 2) en el que cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada  $R^{16}$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los anteriores sustituyentes no está sustituido a menos que se indique otra cosa.

"Alqueno" o "cadena de alqueno" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que solamente consiste en carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, y n-butileno. La cadena de alqueno está unida al resto de la molécula por medio de un enlace simple y al grupo radical por medio de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alqueno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser por medio de un átomo de carbono o de de cualquiera de dos átomos de carbono dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, una cadena de alqueno puede estar opcionalmente sustituida por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilano,  $-OR^{14}$ ,  $-OC(O)-R^{14}$ ,  $-N(R^{14})_2$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)OR^{14}$ ,  $-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{14})S(O)tR^{16}$  (en el que t es 1 a 2),  $-S(O)tOR^{16}$  (en el que t es 1 a 2),  $-S(O)tR^{16}$  (en el que t es 0 a 2), y  $-S(O)tN(R^{14})_2$  (en el que t es 1 a 2) en el que cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada  $R^{16}$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los anteriores sustituyentes no está sustituido a menos que se indique otra cosa.

"Alqueno" o "cadena de alqueno" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que solamente consiste en carbono e hidrógeno, que al menos contiene un doble enlace y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, y n-butenileno. La cadena de alqueno está unida al resto de la molécula por medio de un enlace simple y al grupo radical por medio de un doble enlace o un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alqueno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser por medio de un átomo de carbono o cualquiera de dos átomos de carbono dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, una cadena de alqueno puede estar opcionalmente sustituida por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilano,  $-OR^{14}$ ,  $-OC(O)-R^{14}$ ,  $-N(R^{14})_2$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)OR^{14}$ ,  $-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{14})S(O)tR^{16}$  (en el que t es 1 a 2),  $-S(O)tOR^{16}$  (en el que t es 1 a 2),  $-S(O)tR^{16}$  (en el que t es 0 a 2), y  $-S(O)tN(R^{14})_2$  (en el que t es 1 a 2) en el que cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada  $R^{16}$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los anteriores sustituyentes no está sustituido a menos que se indique otra cosa.

"Alquino" o "cadena de alquino" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que solamente consiste en carbono e hidrógeno, que al menos contiene un enlace triple y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, propinileno, y n-butinileno. La cadena de alquino está unida al resto de la molécula por medio de un enlace simple y al grupo radical por medio de un doble enlace o un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquino al resto de la

molécula y al grupo radical pueden ser por medio de un átomo de carbono o cualquiera de dos átomos de carbono dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, una cadena de alquinielino puede estar opcionalmente sustituida por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueniilo, halo, haloalqueniilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo,  $-O R^{14}$ ,  $-OC(O)-R^{14}$ ,  $-N(R^{14})_2$ ,  $-C(O) R^{14}$ ,  $-C(O)O R^{14}$ ,  $-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-N(R^{14})C(O)O R^{16}$ ,  $-N(R^{14})C(O) R^{16}$ ,  $-N(R^{14})S(O)t R^{16}$  (en el que t es 1 a 2),  $-S(O)tO R^{16}$  (en el que t es 1 a 2),  $-S(O)t R^{16}$  (en el que t es 0 a 2), y  $-S(O)tN(R^{14})_2$  (en el que t es 1 a 2) en el que cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada  $R^{16}$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los anteriores sustituyentes no está sustituido a menos que se indique otra cosa.

"Alquiniilo" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que al menos contiene un triple enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferiblemente uno a ocho átomos de carbono y el cual está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, y hexinilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquiniilo puede estar opcionalmente sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueniilo, halo, haloalquilo, haloalqueniilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-OR^{14}$ ,  $-OC(O)-R^{14}$ ,  $-N(R^{14})_2$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)OR^{14}$ ,  $-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{14})S(O)tR^{16}$  (en el que t es 1 a 2),  $-S(O)OR^{16}$  (en el que t es 1 a 2),  $-S(O)tR^{16}$  (en el que t es 0 a 2), y  $-S(O)tN(R^{14})_2$  (en el que t es 1 a 2) en el que cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada  $R^{16}$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los anteriores sustituyentes no está sustituido.

"Alquiniilo de C2-C12" se refiere a un radical alquiniilo como se definió anteriormente que contiene dos a doce átomos de carbono. El radical alquiniilo de C2-C12 puede estar opcionalmente sustituido como se definió anteriormente para un grupo alqueniilo.

"Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula  $-OR_a$  en la que  $R_a$  es un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un radical alquilo.

"Alcoxi de C1-C12" se refiere a un radical alcoxi como se definió anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi de C1-C12 puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

"Alcoxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $R_a-O-R_a$  en la que cada  $R_a$  es independientemente un radical alquilo como se definió anteriormente. El átomo de oxígeno puede estar enlazado a cualquier átomo de carbono en cada radical alquilo. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

"Alcoxialquilo de C2-C12" se refiere a un radical alcoxialquilo como se definió anteriormente que contiene dos a doce átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo de C2-C12 puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

"Arilo" se refiere a sistema de anillos aromático hidrocarbonado monocíclico o multicíclico que solamente consiste en hidrógeno y carbono y que contiene de 6 a 19 átomos de carbono, en el que el sistema de anillos puede estar parcialmente saturado. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como fluorenilo, fenilo y naftilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") quiere decir que se incluyen radicales arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, halo, haloalquilo, haloalqueniilo, ciano, nitro, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^{15}-OR^{14}$ ,  $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-C(O) R^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)O R^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O) R^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})S(O)t R^{16}$  (en el que t es 1 a 2),  $-R^{15}-S(O)tO R^{16}$  (en el que t es 1 a 2),  $-R^{15}-S(O)t R^{16}$  (en el que t es 0 a 2), y  $-R^{15}-S(O)tN(R^{14})_2$  (en el que t es 1 a 2) en el que cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada  $R^{15}$  es independientemente un enlace directo o un alqueniilo o cadena de alqueniilo lineal o ramificada; y cada  $R^{16}$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los anteriores sustituyentes no está sustituido.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-RaR_b$  en la que  $R_a$  es un radical alquilo como se definió anteriormente y  $R_b$  es uno o más radicales arilo como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, y difenilmetilo. El o los radicales arilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se describió anteriormente.

"Aralquilo de C7-C12" se refiere a un grupo aralquilo como se definió anteriormente que contiene siete a doce átomos de carbono. La parte arilo del radical aralquilo de C7-C12 puede estar opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte alquilo del radical aralquilo de C7-C12 puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

5 "Arioxi" se refiere a un radical de la fórmula  $-OR_b$  en la que  $R_b$  es un grupo arilo como se definió anteriormente. La parte arilo del radical arioxi puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente.

10 "Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_cR_b$  en la que  $R_c$  es un radical alquenilo como se definió anteriormente y  $R_b$  es uno o más radicales arilo como se definieron anteriormente, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos como se describió anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte alquenilo del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquenilo.

15 "Aralquenilo de C7-C12" se refiere a un grupo aralquenilo como se definió anteriormente que contiene siete a doce átomos de carbono. La parte arilo del radical aralquenilo de C7-C12 puede estar opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte alquenilo del radical aralquenilo de C7-C12 puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquenilo.

"Aralquiloxi" se refiere a un radical de la fórmula  $-OR_b$  en la que  $R_b$  es un grupo aralquilo como se definió anteriormente. La parte aralquilo del radical aralquiloxi puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente.

20 "Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado estable no aromático monocíclico o policíclico que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, el cual puede incluir un sistema de anillos condensados o puenteados, que tiene de tres a quince átomos de carbono, que preferiblemente tiene de tres a diez átomos de carbono, y que es saturado o insaturado y está unido al resto de la molécula por un enlace simple. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, y 7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptanilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^{15}-OR^{14}$ ,  $-R^{15}-OC(O)R^{14}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-C(O)R^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})S(O)tR^{16}$  (en el que  $t$  es 1 a 2),  $-R^{15}-S(O)tOR^{16}$  (en el que  $t$  es 1 a 2),  $-R^{15}-S(O)tR^{16}$  (en el que  $t$  es 0 a 2), y  $-R^{15}S(O)tN(R^{14})_2$  (en el que  $t$  es 1 a 2) en el que cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo; cada  $R^{15}$  es independientemente un enlace directo o un alquilenilo o cadena de alquilenilo lineal o ramificada; y cada  $R^{16}$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los anteriores sustituyentes no está sustituido.

"Cicloalquilo de C3-C12" se refiere a un radical cicloalquilo como se definió anteriormente que tiene tres a doce átomos de carbono. El radical cicloalquilo de C3-C12 puede estar opcionalmente sustituido como se definió anteriormente para un grupo cicloalquilo.

40 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-RaR_d$  en la que  $R_a$  es un radical alquilo como se definió anteriormente y  $R_d$  es un radical cicloalquilo como se definió anteriormente. El radical alquilo y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

45 "Cicloalquilalquilo de C4-C12" se refiere a un radical cicloalquilalquilo como se definió anteriormente que tiene cuatro a doce átomos de carbono. El radical cicloalquilalquilo de C4-C12 puede estar opcionalmente sustituido como se definió anteriormente para un grupo cicloalquilalquilo.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

50 "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, y 1-bromometil-2-bromoetilo. La parte alquilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

55 "Condensado" se refiere a cualquier estructura de anillo descrita en la presente memoria que está condensada a una estructura de anillo existente en los compuestos de la invención. Cuando el anillo condensado es un anillo de heterociclilo o de heteroarilo, cualquier átomo de carbono de la estructura de anillo existente que llegue a formar parte del anillo de heterociclilo o de heteroarilo condensado puede reemplazarse con un átomo de nitrógeno.

"Heterociclilo" o "anillo de heterociclilo" se refiere a un radical anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros el cual consiste en dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a diez heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, el cual puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. Ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" quiere decir que se incluyen radicales heterociclilo como se definieron anteriormente, los cuales están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^{16}-OR^{14}$ ,  $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-C(O)R^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})S(O)tR^{16}$  (en el que t es 1 a 2),  $-R^{15}-S(O)tOR^{16}$  (en el que t es 1 a 2),  $-R^{15}-S(O)R^{16}$  (en el que t es 0 a 2), y  $-R^{15}-S(O)tN(R^{14})_2$  (en el que t es 1 a 2) en el que cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada  $R^{15}$  es independientemente un enlace directo o un alquileo o cadena de alquilenilo lineal o ramificada; y cada  $R^{16}$  es alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los anteriores sustituyentes no está sustituido.

"Heterocicilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-RaRe$  en la que  $Ra$  es un radical alquilo como se definió anteriormente y  $Re$  es un heterociclilo o un radical anillo de heterociclilo como se definieron anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo por el átomo de nitrógeno. La parte alquilo del radical heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo. La parte de heterociclilo del radical heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo.

"Heteroarilo" o "anillo de heteroarilo" se refiere a un radical anillo aromático de 5 a 18 miembros el cual consiste en tres a diecisiete átomos de carbono y de uno a diez heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, el cual puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Ejemplos incluyen, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzopiranilo, benzopirranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibentofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" quiere decir que incluye radicales heteroarilo como se definieron anteriormente los cuales están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^{15}-R^{14}$ ,  $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-C(O)R^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})S(O)tR^{16}$  (en el que t es 1 a 2),  $-R^{15}-S(O)tOR^{16}$  (en el que t es 1 a 2),  $-R^{15}-S(O)R^{16}$  (en el que t es 0 a 2), y  $-R^{15}-S(O)tN(R^{14})_2$  (en el que t es 1 a 2) en los que cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada  $R^{15}$  es independientemente un enlace directo o un alquileo o cadena de alquilenilo lineal o ramificada; y cada  $R^{16}$  es alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los anteriores sustituyentes no está sustituido.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-RaRf$  en la que  $Ra$  es un radical alquilo como se definió anteriormente y  $Rf$  es un radical heteroarilo o anillo de heteroarilo como se definieron anteriormente. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte alquilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

"Heteroarilalqueno" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_bR_f$  en la que  $R_b$  es un radical alqueno como se definió anteriormente y  $R_f$  es a radical heteroarilo o anillo de heteroarilo como se definieron anteriormente. La parte heteroarilo del radical heteroarilalqueno puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte alqueno del radical heteroarilalqueno puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alqueno.

"Trihaloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido por tres radicales halo, como se definieron anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo. La parte alquilo del radical de trihaloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

"Trihaloalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula  $-OR_9$  en la que  $R_9$  es un grupo trihaloalquilo como se definió anteriormente. La parte trihaloalquilo del grupo trihaloalcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo trihaloalquilo.

"Analgesia" se refiere a la ausencia de dolor en respuesta a un estímulo que normalmente sería doloroso.

"Alodinia" se refiere a una afección en la cual una sensación normalmente inocua, tal como presión o un toque ligero, se percibe como que es extremadamente dolorosa.

"Profármaco" quiere decir un compuesto que en condiciones fisiológicas o por solvolisis puede convertirse en un compuesto biológicamente activo de la invención. Así, el término "profármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesite, pero se convierte in vivo en un compuesto activo de la invención. Típicamente, los profármacos se transforman rápidamente in vivo, por ejemplo por hidrólisis en la sangre, para dar el compuesto original de la invención. El compuesto profármaco ofrece con frecuencia ventajas de solubilidad, compatibilidad con los tejidos o liberación retardada en el organismo de un mamífero (véase, Bundgard, H., Design de Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)).

En Higuchi, T., et al., "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposio Series, Vol. 14, y en Bioreversible Vehicles in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, se proporciona un tratado de los profármacos.

El término "profármaco" también quiere decir que se incluye cualquier vehículo covalentemente enlazado, el cual libera el compuesto activo de la invención in vivo cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención pueden prepararse modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de tal forma que las modificaciones se rompan, bien en la manipulación rutinaria o in vivo, para dar el compuesto original de la invención. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto está enlazado a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención se administre a un sujeto mamífero, se escinda para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, derivados acetato, formiato y benzoato de alcoholes o derivados amida de grupos funcionales amina en los compuestos de la invención.

La invención descrita en la presente memoria también abarca todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) que están isotópicamente marcados teniendo uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene un número atómico o una masa atómica diferente. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro, y yodo, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{38}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$ , y  $^{125}\text{I}$ , respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o a medir la efectividad de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o el modo de acción en los canales del sodio, o enlazándose por afinidad a un sitio de acción farmacológicamente importante en los canales del sodio. Ciertos compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este fin en vista de su fácil incorporación y fácil medio de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir  $^2\text{H}$ , puede dar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semi-vida in vivo o menores requisitos de dosificación, y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar el grado de ocupación de los receptores del sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) pueden prepararse en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones que se muestran más adelante usando un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

"Compuesto estable" y "estructura estable" indican un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en una mezcla de reacción con un grado de pureza útil, y a su formulación en un agente terapéutico eficaz.



"Mamífero" incluye seres humanos y animales tanto domésticos tales como animales de laboratorio y mascotas caseras (por ejemplo gatos, perros, cerdos, ganado vacuno, ovejas, cabras, caballos, conejos), como animales no domésticos tales como animales salvajes.

5 "Opcional" u "opcionalmente" quiere decir que el suceso de circunstancias subsiguientemente descrito puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" quiere decir que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen ninguna sustitución.

10 "Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier compuesto auxiliar, vehículo, excipiente, agente deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, colorante, reforzante del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente, o emulsionante que haya sido aprobado por la Food and Drug Administration de EE.UU. que sea aceptable para usar en seres humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales de adición de ácidos como de bases.

15 "Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen su efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de cualquier otra forma indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, 20 ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido malico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múxico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 25 naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, y ácido undecilénico.

30 "Sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen su efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de cualquier otra forma indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica u orgánica con el ácido libre. Las sales derivadas de las bases inorgánicas incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso y aluminio. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, 35 aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que se encuentran en la naturaleza, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio de iones, tales como resinas de amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilenediamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, 40 piperidina, N-etilpiperidina, y poliaminas. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína.

45 Con frecuencia, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Cuando se usa en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Así, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, y tetrahidrato así como las correspondientes formas solvatadas. El compuesto de la invención puede ser un solvato verdadero, mientras que en otros casos el compuesto de la invención puede meramente retener agua adventicia o ser una mezcla de agua más algo de disolvente adventicio.

50 Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y a un medio en general aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Tal medio incluye vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para el mismo.

55 "Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define más adelante, de una enfermedad o afección mediada por los canales del sodio en el mamífero, preferiblemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, de la afección y su gravedad, de la manera de administración, y de la edad del



mamífero a tratar, pero puede determinarse rutinariamente por un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta descripción.

"Tratar" o "tratamiento", cuando se usan en la presente memoria, cubren el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que tiene la enfermedad o afección de interés, e incluye:

- 5 (i) prevenir que la enfermedad o afección ocurra en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predispuesto a la afección pero todavía no se ha diagnosticado que la tiene;
- (ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, parar su desarrollo;
- (iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o afección; o
- 10 (iv) aliviar los síntomas resultantes de la enfermedad o afección, es decir, aliviar el dolor sin abordar la enfermedad o afección subyacente.

15 Cuando se usan en la presente memoria, los términos "enfermedad" y "afección" pueden usarse intercambiamente o pueden ser diferentes porque el mal o afección particular puede no tener un agente causante conocido (de modo que aún no se ha resuelto la etiología) y por lo tanto aún no ha sido reconocida como una enfermedad sino sólo como una afección o síndrome indeseable, en el que los médicos han identificado una serie de síntomas más o menos específicos.

20 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y así pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisómeras que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención incluye todos tales posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- pueden prepararse usando tintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la Preparación/Aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía quiral de líquidos de alta presión (HPLC). Cuando los

25 compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Asimismo, se pretende que estén incluidas todas las formas tautómeras.

30 Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos enlazados por los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, las cuales no son intercambiables. La presente invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", término que se refiere en dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles.

Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de un protón desde un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

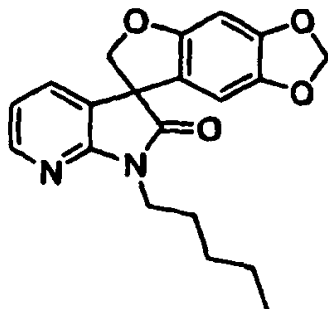
35 También están dentro del alcance de la invención compuestos intermedios de fórmula (I) y todos los polimorfos de las especies anteriormente mencionadas y sus cristales habituales.

40 El protocolo para nombrar a los compuestos químicos y los diagramas de las estructuras usados en la presente memoria son una forma modificada del sistema de nomenclatura de la I.U.P.A.C., usando el programa informático ACD/Name versión 9.07, en el que los compuestos de la invención se nombran en la presente memoria como derivados de la estructura heterocíclica núcleo central. Para los nombres químicos complejos empleados en la presente memoria, un grupo sustituido se nombra antes que el grupo al cual está unido. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende una columna vertebral etilo con un sustituyente ciclopropilo. En diagramas de estructuras químicas, todos los enlaces están identificados, excepto para algunos átomos de carbono, los cuales se supone que están enlazados a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

45 Así, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en la que p es 1, j es 0, k es 1, Q es -O-, R<sup>1</sup> es pentilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3a</sup> y R<sup>3d</sup> son cada uno hidrógeno, R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup>, junto con los átomos de carbono del anillo a los cuales están unidos, forman un anillo de dioxolilo condensado, y



es un anillo de piridinilo condensado; es decir, un compuesto de la siguiente fórmula:



Es nombrado en la presente memoria como 1'-pentilspiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona.

### Realizaciones de la invención

- 5 De los varios aspectos de la invención puestos de manifiesto anteriormente en el sumario de la invención, son preferidas ciertas realizaciones.

Por consiguiente, una realización de la invención se dirige a compuestos de fórmula (I) como se puso de manifiesto anteriormente en el sumario de la invención, en la que:

p es 1 ó 2;

- 10 al menos uno de j y k es 1 y el otro es 0 ó 1;

Q es -O-;



es un anillo heteroarilo condensado;

- 15  $R^1$  es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-CN$ ,  $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ , o  $-R^9-O-R^9-OR^5$ ;

o  $R^1$  es aralquilo sustituido por  $-C(O)N(R^6)R^7$ , en los que:

$R^6$  es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

$R^7$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $-R^9-CN$ ,  $-R^9-OR^5$ ,  $-R^9-N(R^4)R^5$ , arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

- 20 o  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^6$  y  $R^7$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-OR^5$ , heterociclilo y heteroarilo;

- 25 o  $R^1$  es aralquilo opcionalmente sustituido por  $-R^8-OR^5$ ,  $-C(O)OR^5$ , halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido por ciano), aralquilo (opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo), heterociclilo o heteroarilo;

o  $R^1$  es  $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ ,  $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$  o  $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$  en los que:

- 30 cada  $R^{10}$  es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

cada  $R^{11}$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^9-OC(O)R^5$ ,  $-R^9-C(O)OR^5$ ,  $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-R^9-C(O)R^5$ ,  $-R^9-OR^5$ , o  $-R^9-CN$ ;

$R^{12}$  es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o  $-C(O)R^5$ ;

y en los que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^{10}$  y  $R^{11}$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-C(O)R^5$ , heterociclilo y heteroarilo;

5 o  $R^1$  es heterocicilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterocicilalquilo o heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-C(O)OR^5$ , arilo y aralquilo;

10 cada  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-NO_2$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-N(R^4)R^5$ ,  $-N=C(R^4)R^5$ ,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-R^8-C(O)R^4$ ,  $-C(S)R^4$ ,  $-C(R^4)_2C(O)R^5$ ,  $-R^8-C(O)OR^4$ ,  $-C(S)OR^4$ ,  $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-C(S)N(R^4)R^6$ ,  $-N(R^5)C(O)R^4$ ,  $-N(R^5)C(S)R^4$ ,  $-N(R^5)C(O)OR^4$ ,  $-N(R^5)C(S)OR^4$ ,  $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)S(O)_nR^4$ ,  $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ ,  $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ , y  $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ , en los que cada m es independientemente 0, 1, ó 2 y cada n es independientemente 1 ó 2;

20 y en el que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para cada  $R^2$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-NO_2$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-N(R^4)R^5$ ,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-R^8-C(O)R^4$ ,  $-R^8-C(O)OR^4$ ,  $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(O)R^4$ , y  $-N(R^5)S(O)_nR^4$ , en el que cada m es independientemente 0, 1, ó 2 y cada n es independientemente 1 ó 2;

25 o dos grupos  $R^2$  adyacentes, junto con los átomos del anillo de heteroarilo condensado a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo condensado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y los grupos  $R^2$  restantes, si están presentes, son como se describieron anteriormente;

30  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  y  $R^{3d}$  son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-NO_2$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-N(R^4)R^5$ ,  $-N=C(R^4)R^5$ ,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-R^8-C(O)R^4$ ,  $-C(S)R^4$ ,  $-C(R^4)_2C(O)R^5$ ,  $-R^8-C(O)OR^4$ ,  $-C(S)OR^4$ ,  $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-C(S)N(R^4)R^6$ ,  $-N(R^5)C(O)R^4$ ,  $-N(R^5)C(S)R^4$ ,  $-N(R^5)C(O)OR^4$ ,  $-N(R^5)C(S)OR^4$ ,  $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)S(O)_nR^4$ ,  $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ ,  $-R^8-(O)_nN(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ , y  $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ , en los que cada m es independientemente 0, 1, ó 2 y cada n es independientemente 1 ó 2;

35 o  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$ , o  $R^{3b}$  y  $R^{3c}$ , o  $R^{3c}$  y  $R^{3d}$ , junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo condensado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y el grupo  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  restante es como se definió anteriormente;

cada  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

40 o cuando  $R^4$  y  $R^5$  están cada uno unidos al mismo átomo de nitrógeno, entonces  $R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada  $R^8$  es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

cada  $R^9$  es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

45 Otra realización de la invención se dirige a compuestos de fórmula (I), en la que:

p es 1 ó 2;

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;



es un anillo heteroarilo condensado seleccionado del grupo que consiste en pirimidinilo, pirazinilo, piridinilo y tienilo;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>8</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-P(O)(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, o -R<sup>9</sup>-O-R<sup>9</sup>-OR<sup>5</sup>;

5 o R<sup>1</sup> es aralquilo sustituido por -C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, en los que:

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -R<sup>9</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

10 o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R<sup>8</sup>-CN, -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, heterociclilo y heteroarilo;

15 o R<sup>1</sup> es aralquilo opcionalmente sustituido por -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido por ciano), aralquilo (opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo), heterociclilo o heteroarilo;

o R<sup>1</sup> es -R<sup>9</sup>-N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>11</sup> o -R<sup>9</sup>-N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup> en los que:

cada R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

20 cada R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R<sup>9</sup>-OC(O)R<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-OR<sup>5</sup>, o -R<sup>9</sup>-CN; y

R<sup>12</sup> es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o -C(O)R<sup>5</sup>;

25 y en los que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R<sup>8</sup>-CN, -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>8</sup>-C(O)R<sup>5</sup>, heterociclilo y heteroarilo;

30 o R<sup>1</sup> es heterocicilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterocicilalquilo o heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>8</sup>-C(O)OR<sup>5</sup>, arilo y aralquilo;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

35 R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R<sup>8</sup>-CN, -R<sup>8</sup>-NO<sub>2</sub>, -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>8</sup>-N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -N=C(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup>, -R<sup>8</sup>-C(O)R<sup>4</sup>, -C(S)R<sup>4</sup>, -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>C(O)R<sup>5</sup>, -R<sup>8</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>, -C(S)OR<sup>4</sup>, -R<sup>8</sup>-C(O)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -C(S)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>4</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(S)R<sup>4</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>4</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(S)OR<sup>4</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(S)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>n</sub>R<sup>4</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>n</sub>N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -R<sup>a</sup>-(O)<sub>n</sub>N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, y -N(R<sup>5</sup>)C(N=C(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, en los que cada m es independientemente 0, 1, ó 2 y cada n es independientemente 1 ó 2;

40 o R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>, o R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup>, o R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup>, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo condensado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y el grupo R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> o R<sup>3d</sup> restante es como se definió anteriormente;

cada R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcóxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

45 o cuando R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están cada uno unidos al mismo átomo de nitrógeno, entonces R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R<sup>8</sup> es un enlace directo o una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y

50 cada R<sup>9</sup> es una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.

Otra realización de la invención se dirige a compuestos de fórmula (I), en la que:

p es 1 ó 2;

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;



5

es un anillo piridinilo condensado;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>8</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-P(O)(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, o -R<sup>9</sup>-O-R<sup>9</sup>-OR<sup>5</sup>;

o R<sup>1</sup> es aralquilo sustituido por -C(O)N(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, en los que:

10

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -R<sup>9</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

15

y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R<sup>8</sup>-CN, -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, heterociclilo y heteroarilo;

20

o R<sup>1</sup> es aralquilo opcionalmente sustituido por -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido por ciano), aralquilo (opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo), heterociclilo o heteroarilo;

o R<sup>1</sup> es -R<sup>9</sup>-N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>11</sup> o -R<sup>9</sup>-N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup> en los que:

cada R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

25

cada R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R<sup>9</sup>-OC(O)R<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-OR<sup>5</sup>, o -R<sup>9</sup>-CN;

y

R<sup>12</sup> es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o -C(O)R<sup>5</sup>;

30

y en los que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R<sup>8</sup>-CN, -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>8</sup>-C(O)R<sup>5</sup>, heterociclilo y heteroarilo;

35

o R<sup>1</sup> es heterociclilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterociclilalquilo o heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>8</sup>-C(O)OR<sup>5</sup>, arilo y aralquilo;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3d</sup> son cada uno hidrógeno;

R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup>, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo condensado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

40

cada R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcóxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

o cuando R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están cada uno unidos al mismo átomo de nitrógeno, entonces R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada  $R^8$  es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y

cada  $R^9$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.

5 Otra realización de la invención se dirige a compuestos de fórmula (I), en la que:

p es 1 ó 2;

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;



10 es un anillo piridinilo condensado;

$R^1$  es hidrógeno o alquilo;

o  $R^1$  es aralquilo sustituido por  $-C(O)N(R^6)R^7$ , en el que:

$R^6$  es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

15  $R^7$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $-R^9-CN$ ,  $-R^9-OR^5$ ,  $-R^9-N(R^4)R^5$ , arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

o  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

20 y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^6$  y  $R^7$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-OR^5$ , heterociclilo y heteroarilo;

o  $R^1$  es  $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ ,  $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$  o  $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$  en los que:

cada  $R^{10}$  es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

25 cada  $R^{11}$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^9-OC(O)R^5$ ,  $-R^9-C(O)OR^5$ ,  $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-R^9-C(O)R^5$ ,  $-R^9-OR^5$ , o  $-R^8-CN$ ; y

$R^{12}$  es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o  $-C(O)R^5$ ;

30 y en los que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^{10}$  y  $R^{11}$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-C(O)R^5$ , heterociclilo y heteroarilo;

cada  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

$R^{3a}$  y  $R^{3d}$  son cada uno hidrógeno;

35  $R^{3b}$  y  $R^{3c}$ , junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo condensado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

cada  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

o cuando  $R^4$  y  $R^5$  están cada uno unidos al mismo átomo de nitrógeno, entonces  $R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo; y

40 cada  $R^8$  es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y

cada  $R^9$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.



Otra realización de la invención se dirige a compuestos de fórmula (I), en la que:

p es 1 ó 2;

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;

5



es un anillo piridinilo condensado;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3d</sup> son cada uno hidrógeno; y

10 R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup>, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, forman un anillo condensado de dioxolilo.

Otra realización de la invención se dirige a compuestos de fórmula (I), en la que:

p es 1;

j es 0 y k es 1;

15

Q es -O-;



es un anillo piridinilo condensado;

R<sup>1</sup> es pentilo;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno;

20 R<sup>3a</sup> y R<sup>3d</sup> son cada uno hidrógeno; y

R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup>, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, forman un anillo condensado de dioxolilo.

Otra realización de la invención se dirige a compuestos de fórmula (I), en la que:

p es 1 ó 2;

25

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;



es un anillo tienilo condensado;

30

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>8</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-P(O)(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, o -R<sup>9</sup>-O-R<sup>9</sup>-OR<sup>5</sup>;

o R<sup>1</sup> es aralquilo sustituido por -C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, en el que:

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -R<sup>9</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

o  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

5 y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^6$  y  $R^7$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-OR^5$ , heterociclilo y heteroarilo;

o  $R^1$  es aralquilo opcionalmente sustituido por  $-R^8-OR^5$ ,  $-C(O)OR^5$ , halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido por ciano), aralquilo (opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo), heterociclilo o heteroarilo;

10 o  $R^1$  es  $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ ,  $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$  o  $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$  en los que:

cada  $R^{10}$  es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

cada  $R^{11}$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^9-OC(O)R^5$ ,  $-R^9-C(O)OR^5$ ,  $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-R^9-C(O)R^5$ ,  $-R^9-OR^5$ , o  $-R^9-CN$ ; y

15  $R^{12}$  es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o  $-C(O)R^5$ ;

y en los que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^{10}$  y  $R^{11}$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-C(O)R^5$ , heterociclilo y heteroarilo;

20 o  $R^1$  es heterocicilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterocicilalquilo o heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-C(O)OR^5$ , arilo y aralquilo;

cada  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

$R^{3a}$  y  $R^{3d}$  son cada uno hidrógeno;

25  $R^{3b}$  y  $R^{3c}$ , junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, forman un anillo condensado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

cada  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

30 o cuando  $R^4$  y  $R^5$  están cada uno unidos al mismo átomo de nitrógeno, entonces  $R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada  $R^8$  es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

cada  $R^9$  es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

35 Otra realización de la invención se dirige a compuestos de fórmula (I), en la que:

p es 1 ó 2;

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;



40 es un anillo tienilo condensado;

$R^1$  es hidrógeno o alquilo;

o  $R^1$  es aralquilo sustituido por  $-C(O)N(R^6)R^7$ , en el que:

$R^6$  es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

$R^7$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $-R^9-CN$ ,  $-R^9-OR^5$ ,  $-R^9-N(R^4)R^5$ , arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

o  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

5 y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^8$  y  $R^7$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-OR^5$ , heterociclilo y heteroarilo;

o  $R^1$  es  $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ ,  $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$  o  $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$  en los que:

10 cada  $R^{10}$  es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

cada  $R^{11}$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^9-OC(O)R^5$ ,  $-R^9-C(O)OR^5$ ,  $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-R^9-C(O)R^5$ ,  $-R^9-OR^5$ , o  $-R^9-CN$ ; y

$R^{12}$  es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o  $-C(O)R^5$ ;

15 y en los que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^{10}$  y  $R^{11}$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, nitro,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-C(O)R^5$ , heterociclilo y heteroarilo;

20 cada  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

$R^{3a}$  y  $R^{3d}$  son cada uno hidrógeno;

$R^{3b}$  y  $R^{3c}$ , junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, forman un anillo condensado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

25 cada  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcóxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

o cuando  $R^4$  y  $R^5$  están cada uno unidos al mismo átomo de nitrógeno, entonces  $R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada  $R^8$  es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

30 cada  $R^9$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

Otra realización de la invención se dirige a compuestos de fórmula (I), en la que:

p es 1 ó 2;

j es 0 y k es 1;

35 Q es -O-;



es un anillo tienilo condensado;

$R^1$  es hidrógeno o alquilo;

cada  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

40  $R^{3a}$  y  $R^{3d}$  son cada uno hidrógeno; y

$R^{3b}$  y  $R^{3c}$ , junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, forman un anillo condensado de dioxolilo.

Otra realización de la invención se dirige a compuestos de fórmula (I), en la que:

p es 1;

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;



5

es un anillo tienilo condensado;

R<sup>1</sup> es pentilo;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3d</sup> son cada uno hidrógeno; y

10 R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup>, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, forman un anillo condensado de dioxolilo.

Más adelante, en la sección **Preparación de los compuestos de la invención**, se describen con más detalle realizaciones específicas de los compuestos de fórmula (I).

#### Utilidad y ensayo de los compuestos de la invención

15 La presente invención se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos de usar los compuestos y las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por los canales del sodio, preferiblemente enfermedades relacionadas con el dolor, afecciones del sistema nervioso central tales como la epilepsia, ansiedad, depresión y trastorno bipolar; afecciones cardiovasculares tales como arritmias, fibrilación auricular y ventricular; afecciones neuromusculares tales como síndrome de las piernas inquietas y parálisis muscular o tétanos; neuroprotección contra la apoplejía, traumatismo neural y esclerosis múltiple; y canalopatías tales como eritromialgia y síndrome de dolor rectal familiar, administrando a un paciente que necesite tal tratamiento una cantidad efectiva de un agente que module, especialmente que inhiba, al agente bloqueante de los canales del sodio al agente.

25 En general, la presente invención proporciona un método para tratar a un paciente contra, o proteger a un paciente de, desarrollar una enfermedad mediada por los canales del sodio, especialmente el dolor, que comprende administrar a un animal, tal como un mamífero, especialmente un paciente humano que lo necesite, una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o de una composición farmacéutica que comprenda un compuesto de la invención en la que el compuesto modula la actividad de uno o más canales del sodio dependientes del voltaje.

30 El valor general de los compuestos de la invención en mediar, especialmente inhibir, el flujo de iones por los canales del sodio puede determinarse usando los ensayos descritos más adelante en la sección de **Ensayos biológicos**. Alternativamente, el valor general de los compuestos para tratar afecciones y enfermedades puede establecerse en modelos animales estándar en la industria para demostrar la eficacia de los compuestos en el tratamiento del dolor. Se han desarrollado modelos animales de afecciones de ser humano con dolor neuropático que dan lugar a deficiencias sensoriales reproducibles (alodinia, hiperalgesia, y dolor espontáneo) durante un período de tiempo sostenido que puede evaluarse mediante ensayos sensoriales. Estableciendo el grado de alodinia e hiperalgesia inducido por cuestiones mecánicas, químicas o por la temperatura, pueden modelarse varias afecciones fisiopatológicas observadas en seres humanos lo que permite la evaluación de farmacoterapias.

40 En modelos de rata de lesión en nervios periféricos, la actividad ectópica en el nervio lesionado corresponde a los signos conductuales de dolor. En estos modelos, la aplicación intravenosa del agente bloqueante de los canales del sodio y del anestésico local lidocaína puede suprimir la actividad ectópica e invertir la alodinia táctil en concentraciones que no afectan al comportamiento general y a la función motora (Mao, J. and Chen, L.L., Pain (2000), 87: 7-17). El escalado alimétrico de las dosis efectivas en estos modelos de rata, se traduce en dosis similares a las que muestran su eficacia en seres humanos (Tanelian, D.L. and Brose, W.G., Anesthesiology (1991), 74(5):949-951). Además, Lidoderm®, lidocaína aplicada en forma de un parche dérmico, es actualmente un tratamiento aprobado por la FDA para la neuralgia post-herpética (Devers, A. and Glaler, B.S., Clin. J. Pain (2000), 16(3):205-8).

45 Los agentes bloqueantes de los canales del sodio tienen usos clínicos además de combatir el dolor. Con frecuencia, la epilepsia y las arritmias cardíacas son dianas de los agentes bloqueantes de los canales del sodio. Evidencia reciente en modelos animales sugieren que los agentes bloqueantes de los canales del sodio también pueden ser

útiles para la neuroprotección en afecciones isquémicas causadas por apoplejía o traumatismos neural y en pacientes con esclerosis múltiple (MS) (Clare, J.J. et al., op. cit. and Anger, T. et al., op. cit.).

- 5 Los compuestos de la invención modulan, preferiblemente inhiben, el flujo de iones a través de un canal del sodio dependiente del voltaje en un ser humano. Sea cual sea la modulación, inhibición completa o parcial o prevención del flujo de iones, algunas veces se la denomina en la presente memoria como "bloqueo" y a los correspondientes compuestos como "agentes bloqueantes". En general, los compuestos de la invención modulan la actividad de un canal del sodio en sentido descendente, inhiben la actividad del canal del sodio dependiente del voltaje y/o reducen o previenen el flujo de iones a través de una membrana celular previniendo una actividad del canal del sodio tal como el flujo de iones.
- 10 Los compuestos de la presente invención son agentes bloqueantes de los canales del sodio y por lo tanto son útiles para tratar enfermedades y afecciones en seres humanos y en otros organismos, incluyendo todas las enfermedades y afecciones de seres humanos que son resultado de una actividad biológica aberrante de los canales del sodio dependientes del voltaje o que pueden mejorar mediante la modulación de la actividad biológica de los canales del sodio dependientes del voltaje.
- 15 Como se define en la presente memoria, una enfermedad o afección mediada por un canal del sodio, se refiere a una enfermedad o afección que mejora tras la modulación del canal del sodio e incluye, dolor, afecciones del sistema nervioso central tales como la epilepsia, ansiedad, depresión y trastorno bipolar; afecciones cardiovasculares tales como arritmias, fibrilación auricular y ventricular; afecciones neuromusculares tales como síndrome de las piernas inquietas y parálisis muscular o tétanos; neuroprotección contra la apoplejía, traumatismo neural y esclerosis múltiple; y canalopatías tales como eritromialgia y síndrome de dolor rectal familiar.

20 Una enfermedad o afección mediada por un canal del sodio también incluye dolor asociado con HIV, neuropatía inducida por el tratamiento del HIV, neuralgia trigeminal, neuralgia glossofaríngea, neuropatía secundaria a la infiltración metastático, adiposis dolorosa, lesiones talámicas, hipertensión, enfermedad autoinmune, asma, adicción a las drogas (por ejemplo, opiáceas, benzodiazepina, anfetamina, cocaína, alcohol, inhalación de butano),

25 Alzheimer, demencia, deterioro de la memoria relacionado con la edad, síndrome de Korsakoff, restenosis, disfunción urinaria, incontinencia, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebrovascular, neurosis, enfermedad gastrointestinal, anemia de células falciformes, rechazo a los trasplantes, fallo cardíaco, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, claudicación intermitente, angina, convulsiones, trastornos respiratorios, isquemias cerebrales o de miocardio, síndrome de QT largo, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, enfermedades oftálmicas, espasticidad, paraplejía espástica, miopatías, miastenia gravis, paramiotonía congénita, parálisis periódica hipercalémica, parálisis periódica hipocalémica, alopecia, trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, manía, paranoia, trastorno afectivo estacional, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), fobias, autismo, Síndrome de Asperger, Síndrome de Retts, trastorno desintegrante, trastorno por déficit de atención, agresividad, trastornos del control de los impulsos, trombosis, preclampsia, fallo cardíaco congestivo, parada cardíaca, ataxia de Freidrich, ataxia espinocerebelar, mielopatía, radiculopatía, lupus sistémico eritematoso, enfermedad granulomatosa, atrofia olivo-ponto-cerebelar, ataxia espinocerebelar, ataxia episódica, mioquimia, atrofia palidal progresiva, espasticidad y parálisis progresiva supranuclear, lesión cerebral traumática, edema cerebral, lesión hidrocefálea, lesión de la médula espinal, anorexia nerviosa, bulimia, síndrome de Prader-Willi, obesidad, neuritis óptica, cataratas, hemorragia retinal, retinopatía isquémica, retinitis pigmentosa, glaucoma agudo y crónico, degeneración macular, oclusión de la arteria retinal, corea, corea de Huntington, edema cerebral, proctitis, neuralgia post-herpética, eudinia, sensibilidad al calor, tosarcooidosis, síndrome de los intestinos irritables, síndrome de Tourette, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Brugado, síndrome de Liddle, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple y el dolor asociado con la esclerosis múltiple (MS), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis diseminada, neuropatía diabética, neuropatía periférica, síndrome de los dientes charcot-marie, artritis, artritis reumatoide,

40 osteoartritis, condrocalcinosis, aterosclerosis, distonía paroxismal, síndromes de miastenia, miotonis, distrofia miotónica, distrofia muscular, hipertermia maligna, fibrosis quística, pseudoaldosteronismo, rabdomiolisis, hándicap mental, hipotiroidismo, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedades relacionadas con toxinas de los canales del sodio, eritromelalgia familiar, eritromelalgia primaria, dolor rectal, cáncer, epilepsia, ataques tónicos parciales y generales, ataques febriles, ataques de ausencia (petit mal), ataques mioclónicos, ataques atónicos, ataques clónicos, síndrome de Lennox Gastaut, West (espasmos infantiles), ataques multirresistentes, profilaxis de los ataques (anti-epileptogénicos), síndrome de fiebre familiar mediterránea, gota, síndrome de de las piernas inquietas, arritmias, fibromialgia, neuroprotección en afecciones isquémicas provocadas por apoplejía o traumatismo neural, taqui-arritmias, fibrilación auricular, fibrilación ventricular, y como un anestésico general o local.

55 Cuando se usa en la presente memoria, el término "dolor" se refiere a todas las categorías de dolor y está reconocido que incluye dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, dolor idiopático, dolor neurálgico, dolor orofacial, dolor vago, síndrome de la boca quemada, dolor somático, dolor visceral, dolor miofacial, dolor dental, dolor por cáncer, dolor debido a la quimioterapia, dolor por traumatismo, dolor quirúrgico, dolor postquirúrgico, dolor del parto, distrofia simpático refleja, avulsión del plexo braquial, vejiga neurógena, dolor agudo (por ejemplo, dolor musculoesquelético y post-operativo), dolor crónico, dolor persistente, dolor mediado periféricamente, dolor mediado centralmente, dolor de cabeza crónico, dolor de cabeza por migraña, migraña hemipléjica familiar, afecciones asociadas con dolor cefálico, dolor de cabeza sinusal, dolor de cabeza tensional, dolor de la extremidad fantasma, lesión de los nervios periféricos, dolor tras apoplejía, lesiones talámicas,

radiculopatía, dolor por HIV, dolor post-herpético, dolor de pecho no cardiaco, síndrome de los intestinos irritables y dolor asociado con trastornos de los intestinos y dispepsia, y sus combinaciones.

5 Los compuestos identificados en la presente memoria descriptiva inhiben el flujo de iones a través de un canal del sodio dependiente del voltaje. Preferiblemente, los compuestos son agentes modificadores de estado de estado dependientes de la frecuencia de los canales del sodio, que tienen una baja afinidad por el estado de reposo/cerrado y una alta afinidad por el estado desactivado. Probablemente, estos compuestos interaccionan con sitios localizados en la cavidad interna del poro que conduce el sodio del canal similar al descrito para otros agentes bloqueantes de los canales del sodio dependientes del estado (Cestèle, S., et al., op. cit.). Probablemente, también es probable que estos compuestos interaccionen con sitios fuera de la cavidad interna y tengan efectos alostéricos sobre la  
10 conducción de los iones sodio a través del poro del canal.

Cualquiera de estas consecuencias puede finalmente ser responsable del beneficio terapéutico global proporcionado por estos compuestos.

15 La presente invención ofrece fácilmente muchos medios diferentes para identificar agentes que modulen los canales del sodio que son útiles como agentes terapéuticos. La identificación de agentes moduladores de los canales del sodio puede evaluarse usando una variedad de ensayos in vitro e in vivo, por ejemplo midiendo corrientes eléctricas, midiendo el potencial de la membrana, midiendo el flujo de iones (por ejemplo, sodio o guanidinio), midiendo la concentración de sodio, midiendo la concentración de los segundos mensajeros y el grado de transcripción, y usando, por ejemplo, colorantes sensibles al voltaje, trazadores radioactivos, y mediante electrofisiología de la abrazadera de corrección.

20 Uno de tales protocolos implica la exploración de agentes químicos con capacidad de modular la actividad de un canal del sodio identificándolos de este modo como agentes moduladores.

25 Un ensayo típico descrito en Bean et al., J. General Physiology (1983), 83:613-642, y Leuwer, M., et al., Br. J. Pharmacol (2004), 141(1):47-54, usa técnicas de abrazadera de corrección para estudiar el comportamiento de los canales. Tales técnicas son conocidas por los expertos en la técnica, y pueden desarrollarse, usando las tecnologías actuales, en ensayos de bajo y medio rendimiento para evaluar compuestos respecto a su capacidad para modular el comportamiento de los canales del sodio.

30 Un ensayo de enlace competitivo con conocidas toxinas de los canales del sodio tales como la tetrodotoxina, toxinas alfa de escorpiones, aconitina y BTX, puede ser adecuada para identificar agentes terapéuticos potenciales con alta selectividad para un canal del sodio particular. El uso de BTX en tal ensayo de enlace es bien conocido y está descrito en McNeal, E.T., et al., J. Med. Chem. (1985), 28(3):381-8; y Creveling, C.R., et al., Methods in Neuroscience, Vol. 8. Neurotoxins (Conn PM Ed) (1992), pp. 25-37, Academic Press, New York.

35 Estos ensayos pueden llevarse a cabo en células, o extractos de células o tejidos que expresen el canal de interés en un marco endógeno natural o en un marco recombinante. Los ensayos que pueden usarse incluyen ensayos en placas que miden el influjo de iones  $\text{Na}^+$  a través de marcadores indirectos tales como el influjo de  $^{14}\text{C}$ -guanidina o determinan la despolarización celular que usan colorantes fluorescentes tales como los basados en FRET y otros ensayos fluorescentes o un ensayo de enlace de radiomarcadores que emplea aconitina, BTX, TTX o STX radiomarcados. Pueden hacerse medidas más directas con sistemas electrofisiológicos manuales o automatizados. El ensayo de influjo de guanidina se explica con más detalle más adelante en la sección **Ensayos biológicos**.

40 El rendimiento de compuestos de ensayo es una importante consideración en la selección del ensayo exploratorio a usar. En algunas estrategias, en las que se tienen que ensayar cientos de miles de compuestos, no es deseable usar medios de bajo rendimiento. En otros casos, sin embargo, un bajo rendimiento es satisfactorio para identificar importantes diferencias entre un limitado número de compuestos. Con frecuencia será necesario combinar tipos de ensayo para identificar compuestos específicos que modulen los canales del sodio.

45 Los ensayos electrofisiológicos que usan técnicas de la abrazadera de corrección se aceptan como un patrón de oro para la caracterización detallada de las interacciones de los compuestos con el canal del sodio, como se describe en Bean et al., op. cit. y Leuwer, M., et al., op. cit. Hay un método de exploración manual de bajo rendimiento (LTS) el cual puede comparar 2-10 compuestos por día; un sistema recientemente desarrollado para la exploración automatizada de medio rendimiento (MTS) a 20-50 parches (es decir, compuestos) por día; y una tecnología de Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA) la cual permite la exploración automatizada de alto rendimiento (HTS) a 1000-3000 parches (es decir, compuestos) por día.  
50

55 Un sistema automatizado de abrazadera de corrección utiliza una tecnología de electrodos planos para acelerar la velocidad de descubrimiento de fármacos. Los electrodos planos son capaces de conseguir sellos de alta resistencia unidos a células seguidos por registros estables y de bajo ruido de células completas que son comparables a los registros convencionales. Un instrumento adecuado es el PatchXpress 7000A (Axon Instruments Inc, Union City, CA). Para el éxito de la velocidad y estabilidad de los sellos se jerarquizan una variedad de líneas celulares y técnicas de cultivo, que incluyen células adherentes así como células que crecen espontáneamente en suspensión. Pueden adaptarse en cultivos de alta densidad en suspensión células inmortalizadas (por ejemplo, HEK and CHO) que expresan establemente altas concentraciones del canal de sodio relevante.



Pueden seleccionarse otros ensayos que permitan al investigador identificar compuestos que bloqueen estados específicos del canal, tal como el estado abierto, estado cerrado o estado de reposo, o que bloqueen la transición del abierto al cerrado, del cerrado al de reposo o del de reposo al abierto. En general, a los expertos en la técnica tales ensayos les resultan familiares.

- 5 También están disponibles ensayos de enlace, sin embargo son sólo de limitado valor funcional y contenido de información. Los diseños incluyen los ensayos de enlace basados en filtros radioactivos tradicionales o el sistema confocal fluorescente disponible en el grupo de empresas Evotec OAI (Hamburgo, Alemania), ambos de los cuales son HTS.

- 10 También pueden usarse ensayos de flujo radioactivo. En este ensayo, los canales son estimulados para que se abran con veratridina o aconitina y se mantienen en un estado abierto estabilizado con una toxina, y los agentes bloqueantes del canal se identifican por su capacidad para impedir el influjo de iones. El ensayo puede usar como trazadores iones radioactivos  $^{22}\text{Na}$  y  $^{14}\text{C}$ -guanidinio. Las placas FlashPlate & Cytostar-T en células vivas evitan etapas de separación y son adecuadas para HTS. La Tecnología de centelleo en placas también ha mejorado este método para que sea adecuado para HTS. Debido a los aspectos funcionales del ensayo, el contenido de información es razonablemente bueno.

- 15 Incluso otro formato mide la redistribución del potencial de membrana usando el kit de potencial de membrana sistema FLIPR (HTS) disponible en Molecular Dynamics (una división de Amersham Biosciences, Piscataway, NJ). Este método está limitado a cambios lentos del potencial de membrana. Algunos problemas pueden proceder del fondo fluorescente de los compuestos. Los compuestos de ensayo también pueden influir directamente la fluidez de la membrana celular y conducir a un aumento de las concentraciones intracelulares de colorante. A pesar de esto y debido a los aspectos funcionales del ensayo, el contenido de información es razonablemente bueno.

- 20 Los colorantes de sodio pueden usarse para medir la tasa o cantidad de influjo de iones sodio a través del canal. Este tipo de ensayo proporciona un contenido de información muy alto con respecto a potenciales agentes bloqueantes del canal. El ensayo es funcional y mediría directamente el influjo de  $\text{Na}^+$ . Para medir el influjo de Na pueden usarse rojo de CoroNa, SBF1 y/o verde sodio (Molecular Probes, Inc. Eugene OR); todos son colorantes que responden al sodio. Pueden usarse en combinación con el instrumento FLIPR. El uso de estos colorantes en una exploración no se ha descrito previamente en la bibliografía. Los colorantes de calcio también pueden tener potencial en este formato.

- 25 En otro ensayo se usan sensores de voltaje basados en FRET para medir la capacidad de un compuesto de ensayo para bloquear directamente el influjo de Na. Los sistemas HTS comercialmente disponibles incluyen el Sistema FRET VIPR™ II (Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA, una división de Vertex Pharmaceuticals, Inc.) el cual puede usarse en unión con colorantes FRET, también disponibles en Aurora Biosciences. Este ensayo mide respuestas en sub-segundos a cambios de voltaje. No hay ningún requisito para un modificador de la función del canal. El ensayo mide despolarizaciones e hiperpolarizaciones, y proporciona salidas para cuantificar. Una versión MTS de este ensayo algo menos cara emplea FLEXstation™ (Molecular Devices Corporation) junto con colorantes FRET de Aurora Biosciences. Otros métodos para ensayar los compuestos descritos en la presente memoria también son fácilmente conocidos por los expertos en la técnica.

- 30 Estos resultados proporcionan la base para el análisis de la relación estructura-actividad (SAR) entre compuestos de ensayo y el canal del sodio. Ciertos sustituyentes en la estructura núcleo del compuesto de ensayo tienden a proporcionar compuestos inhibidores más potentes. El análisis SAR es una de las herramientas que los expertos en la técnica pueden emplear ahora para identificar realizaciones preferidas de los compuestos de la invención para usar como agentes terapéuticos.

- 35 A continuación, los agentes moduladores así identificados se ensayan en una variedad de modelos in vivo a fin de determinar si alivian el dolor, especialmente el dolor crónico u otras afecciones tales como las arritmias y la epilepsia con mínimos episodios adversos. Los ensayos descritos más adelante en la sección de **Ensayos biológicos** son útiles para evaluar la actividad biológica de los presentes compuestos.

- 40 Típicamente, un agente terapéutico exitoso de la presente invención cumplirá algunos o todos de los siguientes criterios. La disponibilidad oral debe ser 20% o superior. La eficacia en el modelo animal es menos que aproximadamente 0,1 Pg a aproximadamente 100 mg/Kg de peso corporal y la dosis diana en ser humano está entre 0,1 Pg y aproximadamente 100 mg/Kg de peso corporal, aunque pueden ser aceptables dosis fuera de este intervalo ("mg/Kg" significa miligramos de compuesto por kilogramo de masa corporal del sujeto a quien se está administrando). El índice terapéutico (o relación de dosis tóxica a dosis terapéutica) debe ser mayor que 100. La potencia (que se expresa mediante el índice  $\text{IC}_{50}$ ) debe ser menos que 10 PM, preferiblemente inferior a 1 PM y mucho más preferiblemente inferior a 50 nM. El  $\text{IC}_{50}$  ("concentración inhibidora - 50%") es una medida de la cantidad de compuesto requerida para conseguir una inhibición del 50% del flujo de iones a través del canal del sodio, durante un período de tiempo específico, en un ensayo de la invención. Los compuestos de la presente invención en el ensayo de influjo de guanidina han demostrado  $\text{IC}_{50}$ s que varían de menos que uno nanomolar a menos que 10 micromolar.

En un uso alternativo de la invención, los compuestos de la invención pueden usarse en estudios in vitro o in vivo como agentes ejemplo con fines comparativos para encontrar otros compuestos también útiles en el tratamiento, o en la protección, de las diversas enfermedades descritas en la presente memoria.

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad de Nav1.1, Nav 1.2, Nav 1.3, Nav 1.4, Nav 1.5, Nav 1.6, Nav 1.7, Nav 1.8, o Nav 1.9 en una muestra biológica o en un paciente, método que comprende administrar al paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica con, un compuesto de fórmula I o una composición que comprenda dicho compuesto. La expresión "muestra biológica", cuando se usa en la presente memoria, incluye cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.
- 10 La inhibición de la actividad de Nav1.1, Nav 1.2, Nav 1.3, Nav 1.4, Nav 1.5, Nav 1.6, Nav 1.7, Nav 1.8, o Nav 1.9 en una muestra biológica es útil para una diversidad de fines que son conocidos por un experto en la técnica. Ejemplos de tales fines incluyen el estudio de los canales de iones sodio en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de los canales del ion sodio.

### Composiciones farmacéuticas de la invención y administración

- 15 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene compuestos de la invención descritos en la presente memoria. En una realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende compuestos de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad efectiva para modular, preferiblemente inhibir, el flujo de iones a través de un canal del sodio dependiente del voltaje para tratar enfermedades mediadas por el canal del sodio, tales como el dolor, cuando se administran a un animal, preferiblemente un mamífero, mucho más preferiblemente un paciente humano.
- 20

- Las composiciones farmacéuticas útiles en la presente memoria también contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, incluyendo cualquier diluyente o excipiente adecuado, el cual incluye cualquier agente farmacéutico que no induzca por sí mismo la producción de anticuerpos dañinos para el individuo que recibe la composición, y el cual puede administrarse sin excesiva toxicidad. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, líquidos tales como agua, disolución salina, glicerol y etanol. Un completo tratamiento de vehículos, diluyentes, y de otros excipientes farmacéuticamente aceptables se presenta en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. edición actual).
- 25

- Los expertos en la Técnica saben cómo determinar las dosis adecuadas de los compuestos a usar en el tratamiento de las enfermedades y afecciones contempladas en la presente memoria. En general, las dosis terapéuticas se identifican por medio de un estudio de intervalo de dosis en seres humanos, basado en la evidencia preliminar derivada de estudios en animales. La dosis tiene que ser suficiente para dar lugar a un beneficio terapéutico deseado sin provocar efectos secundarios no deseados en el paciente.
- 30

- Un régimen típico para el tratamiento de una enfermedad mediada por canales del sodio comprende la administración de una cantidad efectiva durante un período de uno o de varios días, hasta e incluyendo entre una semana y aproximadamente seis meses, o puede ser crónico. Se entiende que la dosificación de un compuesto o composición de la invención de diagnóstico/farmacéutica administrada in vivo o in vitro dependerá de la edad, sexo, salud y peso del receptor, de la gravedad de los síntomas, del tipo de tratamiento concurrente, si lo hay, de la frecuencia del tratamiento, de la respuesta individual y de la naturaleza del efecto de diagnóstico/farmacéutico deseado. Los intervalos de dosis efectivas dados en la presente memoria representan los intervalos preferidos. Sin embargo, la dosificación más preferida se ajustará al sujeto individual, como lo entiende y determina un experto en las técnicas relevantes. (véanse, p. ej., Berkow et al., eds., The Merck Manual, 16ava edición, Merck and Co., Rahway, N.J., 1992; Goodman et al., eds., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10ava edición, Pergamon Press, Inc., Elmsford, N.Y., (2001); Avery's Drug Treatment Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 3<sup>a</sup> edición, ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, Pharmacology, Little, Brown and Co., Boston, (1985); Osolci et al., eds., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ava edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990); Katzung, Basic and Clinical Pharmacology, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)).
- 35
- 40
- 45

- La dosis total requerida para cada tratamiento puede administrarse mediante múltiples dosis o en una única dosis durante el curso de un día, si se desea. En general, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas, las cuales son menores que la dosis óptima del compuesto. Seguidamente, la dosificación se aumenta mediante pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. El compuesto o la composición farmacéutica y/o de diagnóstico pueden administrarse solos o en unión con otros compuestos o composiciones de diagnóstico y/o farmacéuticas dirigidas contra la patología, o contra otros síntomas de la patología. Las cantidades efectivas de un compuesto o composición farmacéutica y/o de diagnóstico de la invención son de aproximadamente 0,1 Pg a aproximadamente 100 mg/Kg de peso corporal, administradas a intervalos de 4-72 horas, durante un período de 2 horas a 1 año, y/o cualquier intervalo o valor del mismo, tal como 0,0001-0,001, 0,001-0,01, 0,01-0,1, 0,1-1,0, 1,0-10, 5-10, 10-20, 20-50 y 50-100 mg/Kg, a intervalos de 1-4, 4-10, 10-16, 16-24, 24-36, 24-36, 36-48, 48-72 horas, durante un período de 1-14, 14-28, ó 30-44 días, o 1-24 semanas, o cualquier intervalo o valor de los mismos. Los receptores de la administración de los compuestos y/o las composiciones de la
- 50
- 55

invención pueden ser cualquier animal vertebrado, tales como los mamíferos. Entre los mamíferos, los receptores preferidos son los mamíferos del orden de los primates (que incluye a los seres humanos, simios y monos), artiodáctilos (que incluye caballos, cabras, vacas, ovejas y cerdos), roedores (que incluye ratones, ratas, conejos y hámster) y carnívoros (que incluye gatos y perros). Entre las aves, los receptores preferidos son los pavos, pollos y otros miembros del mismo orden. Los receptores más preferidos son los seres humanos.

Para aplicaciones tópicas, se prefiere administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica según la invención al área diana, p. ej., superficies de la piel y membranas de las mucosas, las cuales son adyacentes a las neuronas periféricas a tratar. Esta cantidad variará en general de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1 g de un compuesto de la invención por aplicación, dependiendo del área a tratar, si el uso es para diagnóstico, profiláctico o terapéutico, de la gravedad de los síntomas, y de la naturaleza del vehículo tópico empleado. Una preparación tópica preferida es un ungüento, en la que se usa aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg de ingrediente activo por cm<sup>3</sup> de base de ungüento. La composición farmacéutica puede formularse como composición transdérmica o dispositivo de administración transdérmica ("parche"). Tales composiciones incluyen, por ejemplo, un soporte, un reservorio del compuesto activo, una membrana de control, un revestimiento y un adhesivo de contacto. Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar pulsos continuos, o administrarse bajo demanda de los compuestos de la presente invención cuando se desee.

La composición puede ser para administración rectal, en forma, p. ej., de un supositorio que se fundirá en el recto y liberará el fármaco. Una formulación típica para supositorios consistirá en general en un ingrediente activo con un agente de ligado y/o lubricante tal como gelatina o mantequilla de coco u otra cera o grasa vegetal o sintética de bajo punto de fusión.

Una formulación típica para la administración intramuscular o intratecal consistirá en una suspensión o disolución de ingrediente activo en un aceite o una disolución de ingrediente activo en un aceite, por ejemplo aceite de cacahuete o de sésamo. Una formulación típica para la administración intravenosa o intratecal consistirá en una disolución acuosa isotónica estéril que contiene, por ejemplo, el ingrediente activo y dextrosa o cloruro de sodio o una mezcla de dextrosa y cloruro de sodio.

Las composiciones de la invención pueden formularse a fin de proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada incluyen sistemas de bombas osmóticas y sistemas de disolución que contienen reservorios revestidos de polímero o formulaciones con matriz fármaco-polímero. Ejemplos de sistemas de liberación controlada se dan en las patentes de EE.UU. n°s 3.845.770 y 4.326.525 y en P. J. Kuzma et al, Regional Anesthesia 22 (6): 543-551 (1997).

Las composiciones de la invención también pueden administrarse por medio de sistemas de administración de fármacos para terapias médicas sistémicas y de nariz a cerebro. Los expertos en la técnica saben bien que la tecnología de dispersión controlada de partículas (CPD)<sup>TM</sup>, los pulverizadores, inhaladores y nebulizadores nasales tradicionales proporcionan una administración local y sistémica efectiva de fármacos tomando como blanco la región olfativa y los senos paranasales.

La invención también se refiere a un dispositivo de administración intravaginal de fármacos vaina o núcleo adecuado para la administración a mujeres y hembras de animales. El dispositivo puede estar compuesto del ingrediente farmacéutico activo en una matriz de polímero, rodeada por una vaina, y capaz de liberar el compuesto en un patrón sustancialmente de orden cero sobre una base diaria similar a los dispositivos usados para aplicar testosterona como se describe en la patente PCT n° WO 98/50016.

Los métodos actuales para la administración ocular incluyen la administración tópica (gotas para ojos), inyecciones subconjuntivales, inyecciones perioculares, inyecciones intravítreas, implantes quirúrgicos e iontoforesis (usa una pequeña corriente eléctrica para transportar fármacos ionizados en y a través de tejidos corporales). Los expertos en la Técnica combinarían los excipientes más adecuados con el compuesto para una administración intraocular segura y efectiva.

La ruta más adecuada dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección que se está tratando. Los expertos en la Técnica también están familiarizados con la determinación de los métodos de administración (oral, intravenosa, inhalación, subcutánea, etc.), formas de dosificación, excipientes farmacéuticos adecuados y otras materias relevantes para la administración de los compuestos a un sujeto que lo necesite.

### Terapia de combinación

Los compuestos de la invención pueden ser útilmente combinados con uno o más de otros compuestos de la invención o uno o más de otros agentes terapéuticos o como cualquier combinación de los mismos, en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por los canales del sodio. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) puede administrarse simultánea, secuencial o separadamente en combinación con otros agentes terapéuticos, que incluyen:

- Analgésicos opiáceos, p. ej., morfina, heroína, cocaína, oximorfina, levorfanol, levalorfan, oxycodona, codeína, dihidrocodeína, propoxifeno, nalmeveno, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, meripidina, metadona, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina y pentazocina;
- Analgésicos no opiáceos, p. ej. acetomenifeno, salicilatos (p. ej. aspirina);
- 5 • Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), p. ej. ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, celecoxib, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozín, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina y zomepirac;
- 10 • Anticonvulsivos, p. ej. carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, valproato, topiramato, gabapentina y pregabalina;
- Antidepresivos tales como antidepresivos tricíclicos, p. ej. amitriptilina, clomipramina, despramina, imipramina y nortriptilina;
- 15 • Inhibidores selectivos de COX-2, p. ej. celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, y lumiracoxib;
- Alfa-adrenérgicos, p. ej. doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo, y 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5- metano sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- Sedantes tipo barbituratos, p. ej. amobarbital, aprobarbital, butobarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobartital, secobarbital, talbutal, teamilal y tiopental;
- 20 • Antagonistas de la taquicinina (NK), particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 ó NK-1, p. ej. ( $\alpha$ R, 9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-(1,4)diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometilfenil)etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant ó 3-[[2-metoxi5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- 25 • Analgésicos derivados de la anilina, en particular paracetamol;
- Inhibidores de la reabsorción de la serotonina, p. ej. paroxetina, sertralina, norfluoxetina (metabolito desmetilado de la fluoxetina), metabolito desmetilsertralina, '3 fluvoxamina, paroxetina, citalopram, desmetilcitalopram metabolito de citalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina, trazodona y fluoxetina;
- 30 • Inhibidores de la reabsorción de la noradrenalina (norepinafrina), p. ej. maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, hidroxibupropión metabolito de bupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan®)), especialmente un inhibidor de la reabsorción de la noradrenalinalta como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina, y sedantes/ansiolíticos neurolépticos como venlafaxina y duloxetina;
- 35 • Inhibidores duales de la reabsorción de la serotonina-noradrenalina, tales como venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina metabolito de la venlafaxina, clomipramina, desmetilclomipramina metabolito de la clomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina;
- Inhibidores de la acetilcolinasterasa tales como donepezilo;
- Antagonistas 5-HT3 tales como ondansetrón;
- 40 • Antagonistas metabotrópicos de los receptores del glutamato (mGluR);
- Anestésicos locales tales como mexiletina y lidocaína;
- Corticosteroides tales como dexametasona;
- Antiarrítmicos, p. ej. mexiletina y fenitoina;
- 45 • Antagonistas muscarínicos, p. ej. , tolterodina, propiverina, tropsio cloruro, darifenacina, solifenacina, temiverina y ipratropio;
- Canabinoides;
- Agonistas de los receptores de vainilloides (p. ej. resinferatoxina) o antagonistas (p. ej. capsazepina);
- Sedantes, p. ej. glutetimida, meprobamato, metacualona, y dicloralfenazona;

- Ansiolíticos tales como benzodiazepinas;
- Antidepresivos tales como mirtazapina;
- Agentes tópicos (p. ej. lidocaína, capsicina y resiniferotoxina);
- 5 • Relajantes musculares tales como benzodiazepinas, baclofeno, carisoprodo, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol y orfenadina;
- Anti-histaminas o antagonistas H1;
- Antagonistas de los receptores NMDA;
- Antagonistas/agonistas de los receptores 5-HT;
- Inhibidores PDEV;
- 10 • Tramadol®;
- Analgésicos colinérgicos (nicotina);
- Ligandos alfa-2-delta;
- Antagonistas del subtipo de prostaglandina E2;
- Antagonistas de leucotrieno B4;
- 15 • Inhibidores de la 5-lipoxigenasa; y
- Antagonistas 5-HT3.

Las enfermedades y afecciones mediadas por los canales del sodio que pueden tratarse y/o prevenirse usando tales combinaciones incluyen dolor, central y periféricamente mediado, agudo, crónico, neuropático así como otras enfermedades con dolor asociado y otros trastornos nerviosos centrales tales como la epilepsia, ansiedad, depresión y trastorno bipolar; o trastornos cardiovasculares tales como arritmias, fibrilación auricular y ventricular; trastornos neuromusculares tales como síndrome de las piernas inquietas y parálisis muscular o tétanos; neuroprotección contra la apoplejía, traumatismo neural y esclerosis múltiple; y canalopatías tales como eritromialgia y síndrome de dolor rectal familiar.

25 Cuando se usa en la presente memoria "combinación" se refiere a cualquier mezcla o permutación de uno o más compuestos de la invención y uno o más de otros compuestos de la invención o uno o más agentes terapéuticos adicionales. A menos que el contexto muestre claramente otra cosa, "combinación" puede incluir la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos. A menos que el contexto muestre claramente otra cosa, "combinación" puede incluir formas de dosificación de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto muestre claramente otra cosa, "combinación" puede incluir rutas de administración de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto muestre claramente otra cosa, "combinación" puede incluir formulaciones de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. Las formas de dosificación, rutas de administración y composiciones farmacéuticas incluyen las descritas en la presente memoria.

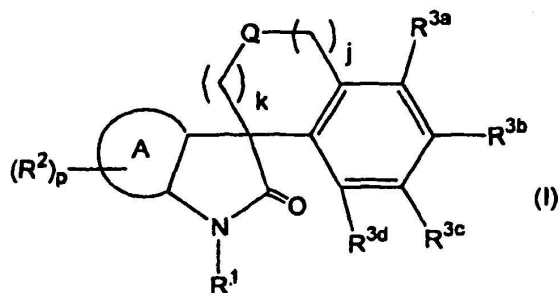
#### **Kits de partes**

35 La presente invención también proporciona kits que contienen una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de las fórmulas anteriores. El kit también incluye instrucciones para el uso de la composición farmacéutica para modular la actividad de los canales de iones, para el tratamiento del dolor, así como otras utilidades descritas en la presente memoria. Preferiblemente, un envase comercial puede contener una o más dosis unitarias de la composición farmacéutica. Por ejemplo, tal dosis unitaria puede ser una cantidad suficiente para la preparación de una inyección intravenosa. Será evidente para los expertos en la técnica que los compuestos que son sensibles a la luz y/o al aire pueden requerir un envasado y/o una formulación especial. Por ejemplo, puede usarse un envase que sea opaco a la luz, y/o sellarse para evitar el contacto con el aire y/o formularse con revestimientos o excipientes adecuados.

#### **Preparación de los compuestos de la invención**

45 Los siguientes esquemas de reacción ilustran métodos para fabricar compuestos de esta invención, es decir, compuestos de fórmula (I):





en la que:



5 k, j, p, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, y R<sup>3d</sup> son como se definen en la presente memoria, como uno de sus estereoisómeros, enantiómeros, o mezclas de los mismos; o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables.

Se entiende que en la siguiente descripción son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas sólo si tales contribuciones dan lugar a compuestos estables.

También se entiende que en la siguiente descripción son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas sólo si tales contribuciones dan lugar a compuestos estables

10 Los expertos en la técnica también apreciarán que en el procedimiento descrito más adelante los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar estar protegidos por grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropirano, y bencilo. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, y benciloxicarbonilo. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (en el que

15 R" es alquilo, arilo o arilalquilo), p-metoxibencilo, y tritilo. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen alquilo, arilo o ésteres de arilalquilo.

Pueden añadirse o eliminarse grupos protectores según técnicas estándar, las cuales son conocidas por un experto en la técnica y que se describen en la presente memoria.

20 El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3ª Ed., Wiley. El grupo protector también puede ser una resina de polímero tal como una resina Wang o una resina de 2-clorotritil-cloruro.

25 Los expertos en la técnica también apreciarán que, aunque tales derivados protegidos de los compuestos de esta invención puedan no poseer actividad farmacológica como tales, pueden administrarse a un mamífero y ser seguidamente metabolizados en el cuerpo para formar compuestos de la invención que sean farmacológicamente activos. Por lo tanto, tales derivados pueden describirse como "profármacos". Todos los profármacos de los compuestos de esta invención están incluidos dentro del alcance de la invención.

30 Los siguientes esquemas de reacción ilustran métodos para fabricar compuestos de esta invención. Se entiende que un experto en la técnica sería capaz de fabricar estos compuestos por métodos similares o por métodos conocidos por un experto en la técnica. También se entiende que un experto en la técnica sería capaz de fabricar de una manera similar a la descrita otros compuestos de fórmula (I) no específicamente ilustrados más adelante usando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de la síntesis cuando sea necesario. En general, los componentes de partida pueden obtenerse de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem USA, etc. o sintetizarse según fuentes conocidas por los

35 expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Smith, M.B. y J. March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5ª edición (Wiley, Diciembre 2000)) o prepararse como se describe en esta invención.

En los siguientes esquemas de reacción R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>3d</sup> y p se definen como en la memoria descriptiva a menos que específicamente se defina otra cosa. X es Cl o Br. R" es un grupo alquilo.

40 En general, los compuestos de fórmula (I) de la invención en la que Q es -O-, j es 0 y k es 1 pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento general que se describe a continuación en el esquema de reacción 1.

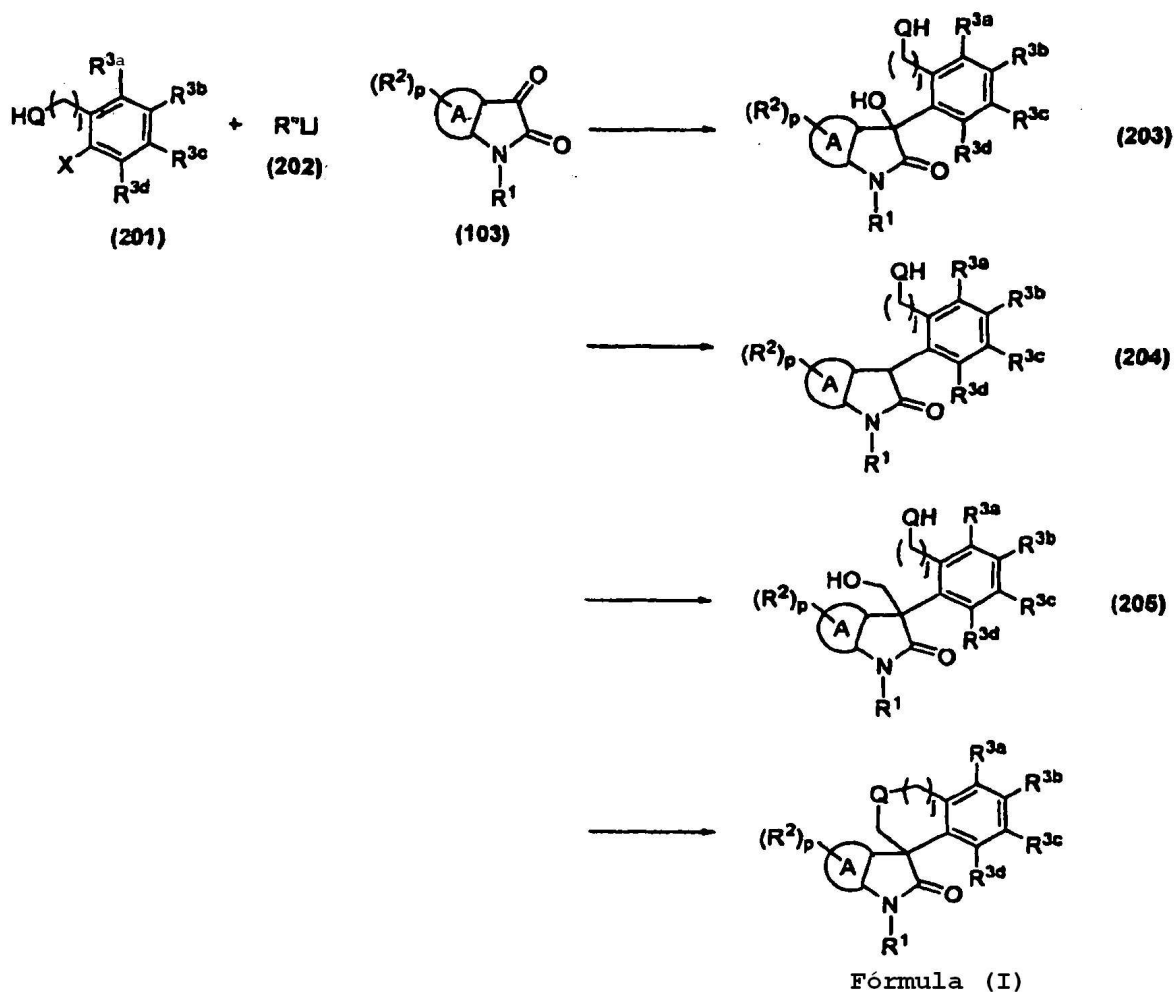




Un compuesto de fórmula (101) se alquila con el cloro o bromo compuesto de fórmula (102) para dar el producto de fórmula (103). Alternativamente, la alquilación del compuesto tipo pirrol de fórmula (109) con el cloro o bromo compuesto de fórmula (102) proporciona el compuesto de fórmula (110). Alternativamente, el grupo R<sup>1</sup> puede introducirse en un amino compuesto de fórmula (111) por aminación reductora, la cual es bien conocida por los expertos en la técnica, o por formación de una amida reaccionando con el correspondiente cloruro de acilo seguido por reducción, lo cual también es bien conocido por los expertos en la técnica, para formar un amino compuesto de fórmula (112) con mayor grado de sustitución. La reacción del compuesto de fórmula (112) con cloruro de oxalilo da el compuesto de fórmula (110). El tratamiento del compuesto de fórmula (110) with N-bromosuccinimida en un disolvente tal como dimetilsulfóxido da el producto de fórmula (103). El compuesto fenólico de fórmula (104) se trata con un reactivo de Grignard de fórmula (105) a baja temperatura (0 °C) para formar el haluro de fenoximagnesio intermedio el cual reacciona con el grupo ceto-carbonilo del compuesto isatina de fórmula (103) en un disolvente, tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano, cloruro de metileno o tolueno, para dar el compuesto heterocíclico de fórmula (106). El compuesto de fórmula (107) puede obtenerse después de la eliminación del grupo hidroxilo del compuesto heterocíclico tratándolo el compuesto de fórmula (106) con un silano tal como trietilsilano. El compuesto de fórmula (107) también puede conseguirse tratando el compuesto de fórmula (106) con SOCl<sub>2</sub>/NEt<sub>3</sub> seguido por reducción con polvo de Zn. El compuesto (107) se trata con un compuesto de sililo, tal como cloruro de trimetilsililo, para generar el éter de sililo intermedio el cual se trata con trifluorometanosulfonato de iterbio (III) y formaldehído para dar el compuesto de fórmula (108). Alternativamente, el compuesto de fórmula (108) puede obtenerse tratando el compuesto de fórmula (107) con una base, tal como, pero no limitada a, LiOH, iPr<sub>2</sub>NH, y LDA, y reaccionando subsiguientemente con formaldehído. La ciclación intramolecular vía reacción de Mitsunobu da el compuesto de fórmula (I) de la invención, en la que Q es -O-, j es 0 y k es 1.

Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) de la invención, en la que Q es -O-, -NR<sub>5</sub>- and k es 1 puede sintetizarse siguiendo el procedimiento general que se describe a continuación en el esquema de reacción 2.

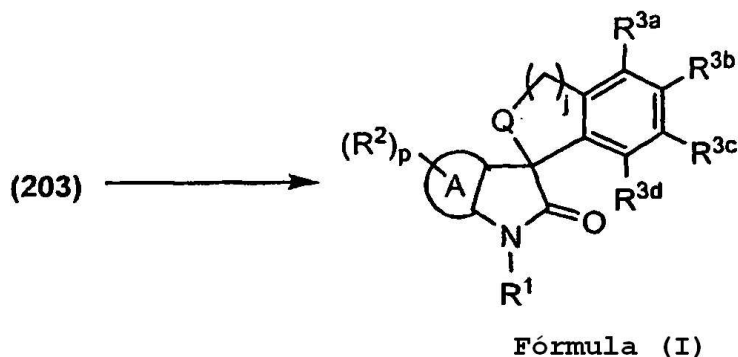
ESQUEMA DE REACCIÓN 2



Un compuesto de fórmula (201) se trata con un reactivo de litio de fórmula (202), tal como n-BuLi a baja temperatura seguido por reacción con el grupo ceto-carbonilo del compuesto de fórmula (103) en un disolvente tal como tetrahidrofurano, para dar el compuesto heterocíclico de fórmula (203). El compuesto de fórmula (204) se obtiene después de la eliminación del grupo hidroxilo del compuesto heterocíclico tratando el compuesto de fórmula (203) con un silano tal como trietilsilano. El compuesto de fórmula (204) también puede conseguirse tratando el compuesto de fórmula (203) con SOCl<sub>2</sub>/NEt<sub>3</sub> seguido por reducción con polvo de Zn. El compuesto (204) se trata con un compuesto de sililo, tal como cloruro de trimetilsililo, para generar el éter de sililo intermedio el cual se trata con trifluorometanosulfonato de iterbio (III) y formaldehído para dar el compuesto de fórmula (205). Alternativamente, el compuesto de fórmula (205) puede obtenerse tratando el compuesto de fórmula (204) con una base, tal como LiOH, iPr<sub>2</sub>NH, y LDA, y reaccionado subsiguientemente con formaldehído. La ciclación intramolecular vía reacción de Mitsunobu da el compuesto de fórmula (I) de la invención, en la que Q es -O- y k es 1.

Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) de la invención, en la que Q es -O-, -NR<sup>5</sup>- o -S- and k es 0 puede sintetizarse siguiendo el procedimiento general que se describe a continuación en el esquema de reacción 3.

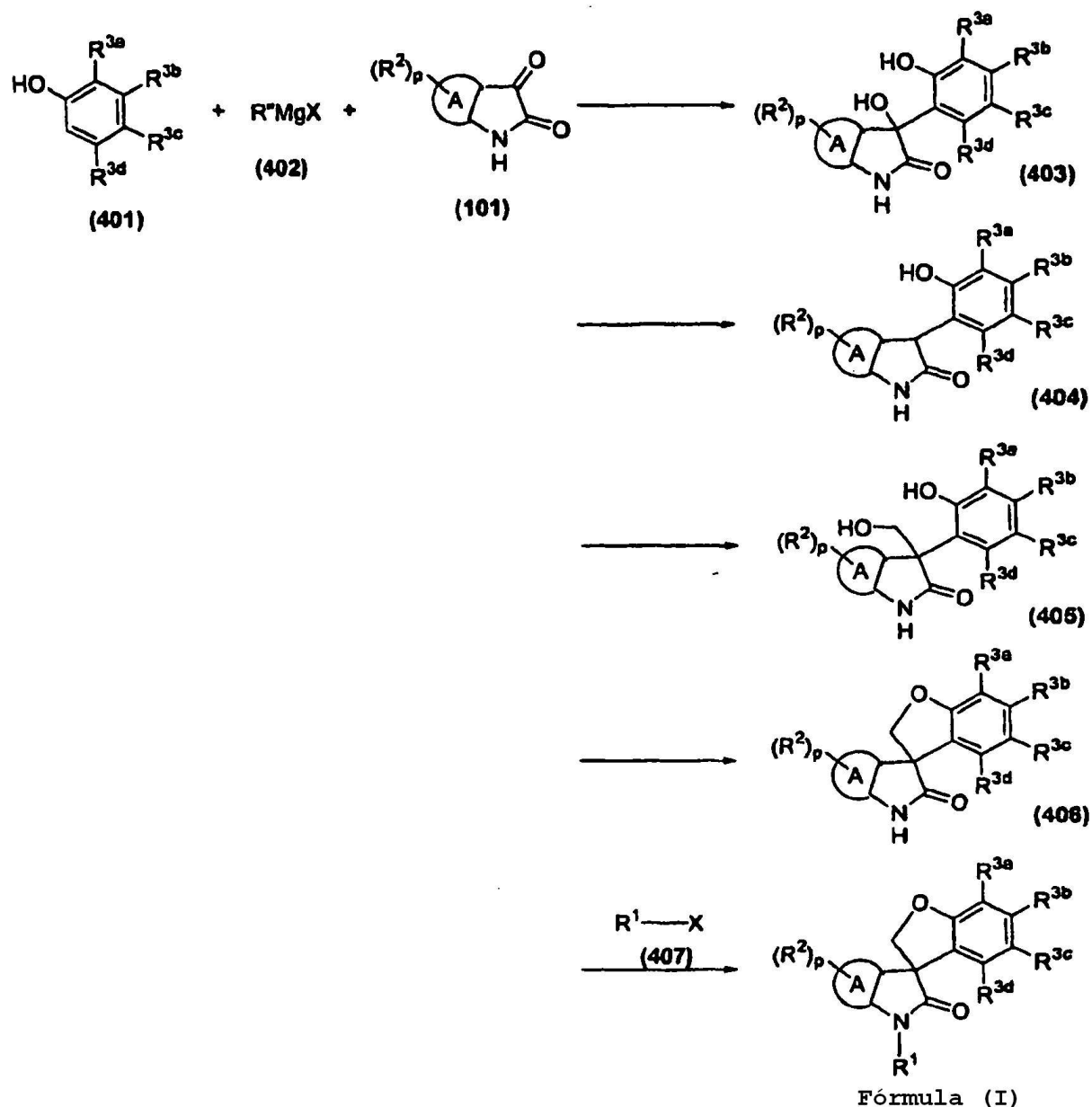
### ESQUEMA DE REACCIÓN 3



15 La ciclación intramolecular del compuesto (203) vía reacción de Mitsunobu da el compuesto de fórmula (I) de la invención, en la que Q es -O- y k es 0.

Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) de la invención, en la que Q es -O-, j es 0 y k es 1 puede sintetizarse siguiendo el procedimiento general que se describe a continuación en el esquema de reacción 4.

## ESQUEMA DE REACCIÓN 4



Fórmula (I)

El compuesto fenólico de fórmula (401) se trata con un reactivo de Grignard de fórmula (402) a baja temperatura (0°C) para formar el haluro de fenoximagnesio intermedio el cual reacciona con el grupo ceto-carbonilo del compuesto isatina de fórmula (101) en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, cloruro de metileno o tolueno, para dar el compuesto heterocíclico de fórmula (403). El compuesto de fórmula (404) puede obtenerse después de la eliminación del grupo hidroxilo del compuesto heterocíclico tratando el compuesto de fórmula (403) con un silano tal como trietilsilano. El compuesto de fórmula (404) también puede conseguirse tratando el compuesto de fórmula (403) con  $SOCl_2/NEt_3$  seguido por reducción con polvo de  $Zn$ . El compuesto (404) se trata con un compuesto de sililo, tal como cloruro de trimetilsililo, para generar el éter de sililo intermedio el cual se trata con trifluorometanosulfonato de iterbio (III) y formaldehído para dar el compuesto de fórmula (405). Alternativamente, el compuesto de fórmula (405) puede obtenerse tratando el compuesto de fórmula (404) con una base, tal como  $LiOH$ ,  $iPr_2NH$ , y  $LDA$ , y reaccionando subsiguientemente con formaldehído. La ciclación intramolecular vía reacción de Mitsunobu da el compuesto de fórmula (406) el cual puede alquilarse con un cloro o bromo compuesto para dar el compuesto de (I) de la invención, en la que Q es  $-O-$ , j es 0 y k es 1.

Las siguientes preparaciones se dirigen a compuestos intermedios usados en la preparación de los compuestos de fórmula (I), y los ejemplos siguientes se dirigen a la preparación y ensayo de compuestos de fórmula (I).

**PREPARACIÓN 1****Síntesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona****A. Síntesis de 1-pentil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

5 A una suspensión de hidruro de sodio en N,N-dimetilformamida anhidra (40,0 mL) se añadió 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,00 g, 42,4 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h, seguido por la adición de 1-bromopentano (9,25 g, 61,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h, se paró rápidamente con agua (20,0 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50,0 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad a vacío para dar el compuesto del título (8,00 g, 100%) como un aceite amarillo pálido: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,29 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,25 (t, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 4H), 0,85 (t, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147,4, 142,6, 128,6, 127,9, 120,6, 115,5, 99,2, 44,6, 30,1, 29,0, 22,4, 13,9.

**B. Síntesis de 1-pentil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2,3-diona**

15 Se cargó un matraz de 2 bocas de fondo redondo (1 L) con 1-pentil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (17,4 g, 92,6 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (300 mL) y se borboteó con nitrógeno. A la disolución de reacción se añadió N-bromosuccinimida (34,3 g, 193 mmol) en porciones durante 15 min a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 6 h y después a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se agitó durante 0,5 h, seguido por extracción con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo, el cual se cristalizó en éter como un sólido naranja (14,6 g, 72%): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 3,79 (t, 2H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,34-1,29 (m, 4H), 0,85 (t, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 219,1, 182,2, 164,0, 158,2, 155,8, 132,8, 119,4, 112,0, 39,3, 28,9, 27,2, 22,3, 13,9.

**25 C. Síntesis de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona**

A una disolución de 1,3-benzodioxol-5-ol en THF (40,0 mL) se añadió una disolución de cloruro de isopropil-magnesio (7,90 mL, 15,9 mmol, 2,0 M en THF) gota a gota a 0°C durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min tras lo cual se formó un precipitado incoloro. Después de separar el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano anhidro (40,0 mL) y se enfrió a 0°C seguido por la adición de una disolución de 1-pentil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2,3-diona (1,84 g, 8,44 mmol) en diclorometano (10,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y la reacción se paró rápidamente con una disolución de cloruro de amonio saturado (30,0 mL). La capa orgánica se separó y lavó con agua (3 x 25,0 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío hasta sequedad. El residuo se cristalizó en acetato de etilo y éter para dar el compuesto del título (2,20 g, 73%) como un sólido beige: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,29 (dd, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,87 (dd, 2H), 3,78 (d, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,33-1,28 (m, 4H), 0,85 (d, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 176,9, 157,7, 148,9, 147,3, 147,2, 139,7, 131,1, 127,7, 119,3, 118,3, 107,1, 101,1, 97,8, 74,6, 40,7, 29,0, 27,0, 22,3, 14,4; MS (ES<sup>+</sup>) m/z 357 (M + 1).

**D. Síntesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona**

40 A una disolución de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (4,00 g, 11,2 mmol) en diclorometano anhidro (80,0 mL) se añadió diisopropiletilamina (6,10 mL) y cloruro de tionilo (2,77 g, 23,5 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se concentró a vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en THF/ácido acético (7:3, 100 mL) seguido por la adición de polvo de Zn (3,08 g, 47,1 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo (30,0 mL). El filtrado se concentró a vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 mL), se lavó con cloruro de amonio saturado (3 x 50,0 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna para dar el compuesto del título (2,92 g, 76%): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (br, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,84 (d, 2H), 5,02 (s, 1H), 3,86-3,75 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,33-1,28 (m, 4H), 0,85 (t, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178,5, 157,4, 150,9, 147,8, 147,5, 141,6, 133,2, 121,7, 118,7, 114,1, 106,4, 101,2, 101,1, 46,5, 39,8, 28,9, 27,3, 22,3, 13,9; MS (ES<sup>+</sup>) m/z 341 (M + 1).

**E. Síntesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona**

55 A una disolución de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (2,75 g, 8,08 mmol) en diclorometano anhidro (40,0 mL) se añadieron trietilamina (4,91 g, 48,5 mmol) y clorotrimetilsilano (3,51 g, 32,3 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y se diluyó con diclorometano anhidro (50,0 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 25,0 mL), se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío hasta sequedad. El residuo marrón gomoso se disolvió en THF (40,0 mL)

seguido por la adición de una disolución de formaldehído (2,20 mL, 80,8 mmol, 37% en peso en agua) y trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (1,25 g, 2,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 h y se diluyó con diclorometano (100 mL). La capa orgánica se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50,0 mL), disolución saturada de cloruro de amonio (50,0 mL) y agua (50,0 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título (2,85 g, 98%): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,02 (s, 1H), 8,29 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,86 (dd, 2H), 4,37 (dd, 2H), 3,77-3,84 (m, 2H), 3,25 (br, 1H), 1,63-1,77 (m, 2H), 1,36-1,22 (m, 4H), 0,85 (t, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179,9, 156,6, 152,3, 148,4, 147,5, 141,5, 133,8, 124,3, 118,7, 111,3, 107,9, 101,9, 101,4, 64,3, 59,1, 39,9, 31,6, 27,2, 22,3, 13,9; MS (ES+) m/z 371,1 (M + 1).

## 10 PREPARACIÓN 2

### Síntesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrollo[3,2-b]piridin-2-ona

#### A. Síntesis de 1-pentil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina

15 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 1A, y realizando variaciones no críticas usando 1H-pirrollo[3,2-b]piridina para reemplazar a 1H-pirrollo[2,3-b]piridina, se obtuvo el compuesto del título (75%) como un aceite amarillol: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,05-3,99 (m, 2H), -1,79-1,72 (m, 2H), 1,31-1,45 (m, 4H), 0,81 (t, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146,8, 142,9, 131,0, 128,9, 116,5, 116,1, 102,0, 46,6, 30,0, 29,0, 22,2, 14,0; MS (ES+) m/z 189,3 (M + 1).

#### B. Síntesis de 1-pentil-1-H-pirrollo[3,2-b]piridina-2,3-diona

20 Siguiendo el procedimiento que se describió en la preparación 1B, y realizando variaciones no críticas usando 1-pentil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina para reemplazar a 1-pentil-1H-pirrollo[2,3-b]piridina, se obtuvo el compuesto del título (44%) como un sólido amarillo: R1 = 0,22 (acetato de etilo/hexano, 30%).

#### C. Síntesis de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrollo[3,2-b]piridin-2-ona

25 Siguiendo el procedimiento que se describió en la preparación 1C, y realizando variaciones no críticas usando 1-pentil-1H-pirrollo[3,2-b]piridina-2,3-diona para reemplazar a 1-pentil-1H-pirrollo[2,3-b]piridina-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (71%) como un sólido amarillo pálido: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (d, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,82 (d, 2H), 3,86-3,76 (m, 1H), 3,70-3,57 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,33-1,31 (m, 4H), 0,86 (t, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174,8, 153,3, 151,0, 149,0, 141,8, 141,0, 137,0, 124,8, 116,3, 115,3, 106,8, 101,9, 101,4, 77,5, 40,3, 28,9, 26,8, 22,2, 13,9; MS (ES+) m/z 357,5 (M + 1), 339,5 (M - 17).

#### 30 D. Síntesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrollo[3,2-b]piridin-2-ona

Siguiendo el procedimiento que se describió en la preparación 1D, y realizando variaciones no críticas usando 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrollo[3,2-b]piridin-2-ona para reemplazar a 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrollo[2,3-b]piridin-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (50%): MS (ES+) m/z 341,1 (M+1).

#### 35 E. Síntesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrollo[3,2-b]piridin-2-ona

40 A una disolución de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrollo[3,2-b]piridin-2-ona (1,60 g, 4,70 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30,0 mL) se añadió una disolución de diisopropilamida de litio pre-preparada (10,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30,0 mL) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 h, seguido por la adición de para-formaldehído (0,85 g, 28,2 mmol) en una porción. La reacción se agitó a -78°C durante 2 h y se paró rápidamente con disolución saturada de cloruro de amonio (20,0 mL). Después de separar el disolvente orgánico a presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo (50,0 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (30,0 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título (1,95 g, 100%): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,22 (dd, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,83 (d, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,83-3,61 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 4H), 0,89 (t, 3H).

## PREPARACIÓN 3

### Síntesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrollo[3,2-c]piridin-2-ona

#### 50 A. Síntesis de 1-pentil-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2,3-diona

Siguiendo el procedimiento que se describió en la preparación 1A, y realizando variaciones no críticas usando 1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2,3-diona (véase Rivalle, C., et al, J. Heterocyclic Chem. (1997), 34:441) para reemplazar a 1H-



pirrolo[2,3-b]piridina, se obtuvo el compuesto del título (36%):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,71-8,64 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 3,71 (t, 2H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,41-1,27 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); MS (ES+) m/z 219,3 (M+1).

#### B. Síntesis de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona

5 A una disolución de 1,3-benzodioxol-5-ol (0,27 g, 1,90 mmol) en THF (10,0 mL) se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio (0,97 mL, disolución 2 M en THF, 1,90 mmol) a 0 °C. Se permitió que la mezcla permaneciera en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por la adición de 1-pentil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2,3-diona (0,21 g, 0,96 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se paró rápidamente con disolución saturada de cloruro de amonio (20,0 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50,0 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/2) para dar el compuesto del título (0,52 g, 40%) como un sólido blanco: pf 193-195 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,12 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,93-5,87 (m, 2H), 3,70-3,50 (m, 2H), 1,63-1,48 (m, 2H), 1,36-1,23 (m, 4H), 0,84 (t, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  177,0, 151,4, 150,6, 148,5, 147,3, 143,4, 140,0, 128,6, 119,6, 107,1, 104,6, 101,2, 97,8, 73,9, 28,9, 26,8, 22,4, 14,4; MS (ES+) m/z 357,2 (M + 1).

#### C. Síntesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona

20 Una mezcla de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona (0,15 g, 0,42 mmol), trietilsilano (1,60 mL, 10,0 mmol) y ácido trifluoroacético (0,74 mL, 10,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido blanco (no estable, se tornaba rojo al contacto con el aire): MS (ES+) m/z 341,4 (M + 1).

#### D. Síntesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil 1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona

25 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 2E, y realizando variaciones no críticas usando 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona para reemplazar a 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 371,4 (M + 1).

### PREPARACIÓN 4

#### 30 Síntesis de 6-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-6-(hidroximetil)-4-pentil-4,6-dihidro-5H-tieno[3,2-b]pirrol-5-ona

##### A. Síntesis de N-3-tienilpentanamida

35 A una disolución de tioen-3-amina (véase Galvez, C., et al, J. Heterocycl. Chem., (1984), 21:393-5) (5,70 g, 57,0 mmol) y trietilamina (5,82 g, 58,0 mmol) en diclorometano (100 mL) se añadió cloruro de pentanoilo (6,93 g, 57,0 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y la reacción se paró rápidamente con agua (50,0 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título: MS (ES+) m/z 184,3 (M + 1).

##### B. Síntesis de N-pentiltioen-3-amina

40 A una disolución de N-3-tienilpentanamida (13,4 g, 73,0 mmol) en THF (200 mL) se añadió  $\text{LiAlH}_4$  (3,50 g, 100 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se paró mediante la adición de disolución saturada de sulfato de sodio gota a gota hasta el cambio de color de verde a blanco y se diluyó con THF (200 mL). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna para dar el compuesto del título (9,70 g, 79%): MS (ES+) m/z 170,3 (M + 1).

##### C. Síntesis de 4-pentil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5,6-diona

45 A una disolución de N-pentiltioen-3-amina (7,30 g, 4,30 mmol) en éter (50,0 mL) se añadió lentamente una disolución de cloruro de oxalilo (6,00 mL, 42,0 mmol) en éter (50,0 mL) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y la reacción se paró rápidamente con agua fría. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna para dar el compuesto del título (5,10 g, 53%): MS (ES+) m/z 246,3 (M + 23).

##### D. Síntesis de 6-hidroxi-6-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-4-pentil-4,6-dihidro-5H-tieno[3,2-b]pirrol-5-ona

Siguiendo el procedimiento que se describió en la preparación 1C, y realizando variaciones no críticas usando 4-pentil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5,6-diona para reemplazar a 1-pentil-1H-pirrol-2,3-b]piridina-2,3-diona se obtuvo el compuesto del título (26%) como un sólido verde: MS (ES+) m/z 384,4 (M + 23).

#### E. Síntesis de 6-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-4-pentil-4,6-dihidro-5H-tieno[3,2-b]pirrol-5-ona

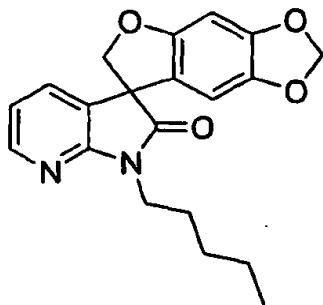
5 A una disolución de 6-hidroxi-6-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-4-pentil-4,6-dihidro-5H-tieno[3,2-b]pirrol-5-ona (1,71 g, 4,70 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30,0 mL) se añadieron ácido trifluoroacético (6,00 g, 52,6 mmol) y trietilsilano (5,00 g, 43,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50,0 mL). La mezcla se lavó con agua (2 x 50,0 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0,80 g, 49%) como un sólido verde: MS (ES+) m/z 346,4 (M + 1).

#### F. Síntesis de 6-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-6-(hidroximetil)-4-pentil-4,6-dihidro-5H-tieno[3,2-b]pirrol-5-ona

15 Siguiendo el procedimiento que se describió en la preparación 1E, y realizando variaciones no críticas usando 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-pentil-4,6-dihidro-5H-tieno[3,2-b]pirrol-5-ona para reemplazar a 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrol-2,3-b]piridin-2-ona se obtuvo el compuesto del título (10%): MS (ES+) m/z 376,1 (M + 1), 398,5 (M + 23).

#### EJEMPLO 1

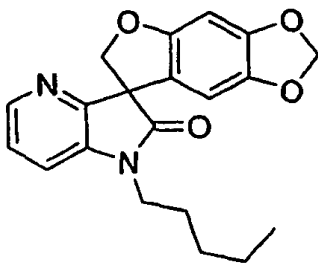
Síntesis de 1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona



20 A una mezcla de trifetilfosfina (2,61 g, 9,95 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (1,73 g, 9,95 mmol) en THF anhidro (100 mL) se añadió lentamente una disolución de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (2,85 g, 7,69 mmol) en THF anhidro (50,0 mL) a 0°C. La disolución de reacción marrón se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y la reacción se paró rápidamente con disolución saturada de cloruro de amonio (50,0 mL). El disolvente orgánico se separó a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La disolución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna para dar el compuesto del título (1,45 g, 54%), el cual se trituró en éter y hexano para dar un sólido incoloro: pf 126-127°C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,666 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,89 (d, 1H), 4,71 (ABq, 2H), 3,68 (t, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 4H), 0,82 (t, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176,9, 156,8, 156,0, 149,0, 147,9, 142,3, 132,0, 126,7, 119,3, 119,2, 103,4, 101,9, 93,8, 79,7, 57,4, 39,3, 28,9, 27,1, 22,2, 14,3; MS (ES+, m/z) 353 (M + 1).

#### EJEMPLO 2

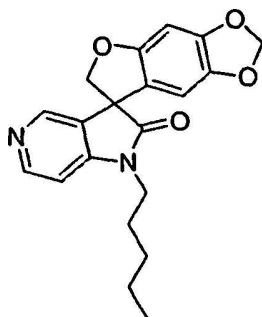
Síntesis de 1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona



A una disolución 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-2-ona (1,95 g, 4,70 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30,0 mL) se añadió trifenilfosfina (2,06 g, 7,88 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (1,59 g, 7,88 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y la reacción se paró rápidamente con disolución saturada de cloruro de amonio (20,0 mL). Después de separar el disolvente a presión reducida el residuo se diluyó con acetato de etilo (30,0 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 15,0 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (35%) para dar 1,20 g de un sólido amarillo, el cual se purificó adicionalmente por HPLC con una columna de fase inversa para dar el compuesto del título (0,09 g, 8%) como un sólido amarillo: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ. 8,21 (dd, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,37-1,32 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175,9, 156,4, 152,7, 149,1, 143,9, 142,3, 137,8, 123,4, 117,8, 114,9, 102,6, 101,5, 94,0, 78,3, 58,7, 40,2, 29,0, 27,0, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 353,3 (M + 1).

### EJEMPLO 3

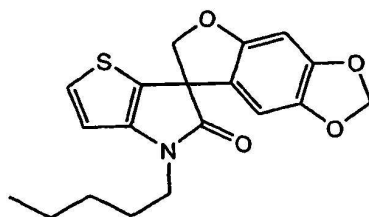
15 **Síntesis de 1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-pirrolo[3,2-c]piridin]-2'(1'H)-ona**



20 Siguiendo el procedimiento que se describió en el ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas usando 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ona para reemplazar a 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona se obtuvo el compuesto del título: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ. 8,51 (br, 1H), 8,28 (br, 1H), 6,97-6,87 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,90-5,84 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 3,86-3,60 (m, 2H), 1,78-1,63 (m, 2H), 1,441,27 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177,0, 156,0, 150,7, 149,6, 149,4, 143,1, 142,6, 117,7, 113,9, 102,6, 101,7, 93,9, 80,0, 56,7, 40,7, 28,9, 27,1, 22,2, 13,9; MS (ES+) m/z 353,4 (M + 1).

### EJEMPLO 4

25 **Síntesis de 4'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,6'-thieno[3,2-b]pirrol]-5'(4'H)-ona**



30 Siguiendo el procedimiento que se describió en el ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas usando 6-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-6-(hidroximetil)-4-pentil-4,6-dihidro-5H-tieno[3,2-b]pirrol-5-ona para reemplazar a 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona se obtuvo el compuesto del título (13%): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ. 7,30 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,88-5,83 (m, 2H), 4,86 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 3,80-3,56 (m, 2H), 1,73-1,11 (m, 6H), 0,88 (t, 3H); MS (ES+) m/z 358,3 (M + 1).

### ENSAYOS BIOLÓGICOS

35 En la técnica se conocen varias técnicas para ensayar la actividad de los compuestos de la invención. Con el fin de que la invención descrita en la presente memoria pueda entenderse más completamente se ponen de manifiesto los siguientes ensayos biológicos. Debe entenderse que estos ejemplos son sólo para fines ilustrativos y no se pretende que limiten esta invención de ninguna manera.

### EJEMPLO BIOLÓGICO 1

**Ensayo de influjo de guanidina (ensayo in vitro)**

5 Este ejemplo describe un ensayo in vitro para ensayar y perfilar agentes de ensayo contra los canales del sodio de rata y ser humano establemente expresados en células de origen endógeno o recombinante. El ensayo es también útil para determinar el IC-50 de un compuesto que bloquee un canal de sodio. El ensayo se basa en el ensayo de influjo de guanidina descrito por Reddy, NL., et al., J. Med. Chem. (1998), 41(17):3298-302.

10 El ensayo de influjo de guanidina es un ensayo de flujo de radiotrazadores para determinar la actividad de flujo de iones de los canales del sodio en un formato de alto rendimiento basado en microplacas. El ensayo usa hidrocloreuro de <sup>14</sup>C-guanidina en combinación con varios moduladores conocidos de los canales del sodio para ensayar la potencia de agentes de ensayo. La potencia se determina mediante un cálculo del IC-50. La selectividad se determina comparando la potencia del compuesto para el canal de interés con su potencia contra otros canales del sodio (también denominada "perfil de selectividad").

15 Cada uno de los agentes de ensayo se ensaya contra células que expresan los canales de interés. Los canales del sodio regulados por el voltaje son sensibles o insensibles a TTX. Esta propiedad es útil cuando se evalúan las actividades de un canal de interés cuando reside en una población mixta con otros canales del sodio. La tabla 1 siguiente resume líneas celulares útiles en la exploración de la actividad de un determinado canal en presencia o ausencia de TTX.

TABLA 1

LÍNEA CELULAR	Expresión del mRNA	Caracterización funcional
CHO-K1 (ovario de hámster chino; línea celular huésped recomendada) número de acceso ATTC CCL-61	• La expresión de Nav1.4 ha sido mostrada por RT-PCR • No se ha detectado ninguna otra expresión de Nav	• El aumento de 18-20 veces en el influjo de [ <sup>14</sup> C]-guanidina fue completamente bloqueado usando TTX (Nav1.4 es un canal sensible a TTX)
L6 (célula de mioblasto de rata) número de acceso ATTC CRL-1458	• Expresión de Nav1.4 y 1.5	• El aumento de 10-15 veces en el influjo de [ <sup>14</sup> C]-guanidina fue sólo parcialmente bloqueado por TTX (Nav1.5 es resistente a TTX)
SH-SY5Y (neuroblastoma de ser humano) número de acceso ATTC CRL-2266	Expresión publicada de Nav1.9 y Nav1.7 (Blum et al)	• El aumento de 10-16 veces en el influjo de [ <sup>14</sup> C]-guanidina por encima del ruido de fondo fue parcialmente bloqueado por TTX (Nav1.9 es resistente a TTX)
SK-N-BE2C (una línea celular de neuroblastoma de ser humano número de acceso ATTC CRL-2268)	• Expresión de Nav1.8	• La estimulación de células BE2C con piretroides da lugar a un aumento de 6 veces del influjo de [ <sup>14</sup> C]-guanidina por encima del ruido de fondo. • Influjo parcialmente bloqueado por TTX (Nav1.8 es resistente a TTX)
PC12 (un feocromocitoma de rata) número de acceso ATTC CRL-1721	• Expresión de Nav1.2	• El aumento de 8-12 veces en el influjo de [ <sup>14</sup> C]-guanidina fue completamente bloqueado usando TTX (Nav1.2 es un canal sensible a TTX)

20 También es posible emplear células recombinantes que expresan estos canales del sodio. La clonación y propagación de células recombinantes son conocidas para los expertos en la técnica (véanse por ejemplo, Klugbauer, N, et al., EMBO J. (1995), 14(6): 1084-90; y Lossin, C., et al., Neuron (2002), 34, pp. 877-884).

25 Las células que expresan el canal de interés se hacen crecer según instrucciones del suministrador o en el caso de una célula recombinante en presencia de medio de crecimiento selectivo G418 (Gibco/Invitrogen). Las células se disocian de platos de cultivo con una disolución enzimática (1X) Tripsina/EDTA (Gibco/Invitrogen) y se analizan respecto a su densidad y viabilidad usando un hemocitómetro (Neubauer). Las células disociadas se lavan y resuspenden en su medio de cultivo y luego se extienden en placas de centelleo (Beckman Coulter Inc.) (aproximadamente 100.000 células/pocillo) y se incuban a 37°C/CO<sub>2</sub> al 5% durante 20-24 horas.

Después de un extensivo lavado con disolución salina tamponada con HEPES sodio de baja concentración (LNHBSS) (cloruro de colina 150 mM, HEPES 20 mM (Sigma), cloruro de calcio 1mM, cloruro de potasio 5mM, cloruro de magnesio 1 mM, glucosa 10 mM) se añaden a cada pocillo los agentes diluidos con LNHBSS (pueden usarse concentraciones variables del agente de ensayo). La mezcla de activación/radiomarcaje contiene aconitina (Sigma), e hidrocloreuro de <sup>14</sup>C-guanidina (ARC).

Después de cargar las células con agente de ensayo y mezcla de activación/radiomarcaje, las placas de centello se incuban a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la incubación, las placas de centello se lavan extensamente con LNHBSS suplementado con guanidina 10 mM (Sigma). Las placas de centello se secan y a continuación se cuentan usando un aparato Wallac MicroBeta TriLux (Perkin-Elmer Life Sciences). La capacidad del agente de ensayo para bloquear la actividad del canal del sodio se determina comparando la cantidad de <sup>14</sup>C-guanidina presente dentro de las células que expresan los diferentes canales del sodio. Basándose en estos datos pueden usarse una diversidad de cálculos, como se pone de manifiesto en otro lugar de esta memoria descriptiva, para determinar si un agente de ensayo es selectivo para un canal particular de sodio.

El índice IC-50 de un agente de ensayo para un canal de sodio específico puede determinarse usando el método general anterior. El IC-50 puede determinarse usando una curva de 3, 8, 10, 12 ó 16 puntos por duplicado o triplicado con una concentración de partida de 1, 5 ó 10 PM diluida serialmente con una concentración final que alcanza los intervalos sub-nanomolar, nanomolar y la zona baja micromolar. Típicamente, la concentración en el punto medio del agente de ensayo se programa a 1 PM, y se aplican concentraciones secuenciales de diluciones medias mayores o menores (por ejemplo 0,5 PM; 5 PM y 0,25 PM; 10 PM y 0,125 PM; 20 PM etc.). La curva IC-50 se calcula usando el modelo logístico de 4 parámetros o la fórmula del modelo sigmoideal de dosis-respuesta (ajuste =  $(A+((B-A)/(1+((C/x)^D))))$ ).

La selectividad acrecentada, el factor de selectividad o el múltiplo de selectividad se calcula dividiendo el índice IC-50 del canal de sodio de ensayo entre el canal de sodio de referencia, por ejemplo, Nav1.7.

## EJEMPLO BIOLÓGICO 2

### Ensayo electrofisiológico (ensayo in vitro)

Las células que expresaban el canal de interés se cultivaron en medio de crecimiento DMEM (Gibco) con 0,5 mg/mL de G418, PSG ± 1%, suero fetal de bovino al 10% térmicamente desactivado a 37C° y CO<sub>2</sub> al 5%. Para las grabaciones electrofisiológicas las células se extendieron en platos de 10 mm.

Las grabaciones de células enteras se examinaron mediante métodos establecidos de abrazadera de voltaje de células enteras (Bean et al., op. cit.) usando un amplificador Axopatch 200B y el programa informático Clampex (Axon Instruments, Union City, CA). Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente. Los electrodos se pulieron con fuego hasta resistencias de 2-4 Mohms. Los errores del voltaje y artefactos de capacitancia se minimizaron mediante compensación de resistencia en serie y compensación de capacitancia, respectivamente. Los datos se adquirieron a 40 kHz y se filtraron a 5 kHz. La disolución externa (baño) consistió en: NaCl (140 mM), KCl (5 mM), CaCl<sub>2</sub> (2 mM), MgCl<sub>2</sub> (1 mM), HEPES (10 mM) a pH 7,4. La disolución interna (pipeta) consistió en (en mM): NaCl (5), CaCl<sub>2</sub> (0,1), MgCl<sub>2</sub> (2), CsCl (10), CsF (120), HEPES (10), EGTA (10), a pH 7,2.

Para estimar la afinidad en estado estacionario de los compuestos para el estado de reposo y desactivado del canal (K<sub>o</sub> y K<sub>i</sub>, respectivamente), se usaron pulsos de ensayo de 12,5 ms para voltajes de despolarización de -60 a +90 mV desde un potencial de mantenimiento de -110 mV para construir relaciones corriente-voltaje (curvas I-V). Como pulso de ensayo a lo largo del resto del experimento se usó un voltaje próximo al máximo de la curva I-V (-30 a 0 mV). A continuación se construyeron las curvas de desactivación en estado estacionario (disponibilidad) midiendo la corriente activada durante un pulso de ensayo de 8,75 ms tras pulsos de acondicionamiento de 1 segundo para potenciales que variaron de -110 a -10 mV. Para monitorizar los canales en estado estacionario se creó un único protocolo "diario" con un potencial de mantenimiento de -110 mV para grabar la corriente en estado de reposo (pulso de ensayo de 10 ms), la corriente después de una desactivación rápida (pre-pulso de 5 ms de -80 a -50 mV seguido por un pulso de ensayo de 10 ms), y la corriente durante varios potenciales base (rampa de 35 ms hasta los valores de los pulsos de ensayo). Los compuestos se aplicaron durante el protocolo "diario" y el bloque se monitorizó a intervalos de 15 s.

Después de equilibrar los compuestos, se determinó la dependencia del voltaje de la desactivación en estado estacionario en presencia del compuesto. Los compuestos que bloquearon el estado de reposo del canal disminuyeron la corriente elicitada durante los pulsos de ensayo desde todos los potenciales de mantenimiento, mientras que los compuestos que bloquearon principalmente el estado desactivado disminuyeron la corriente elicitada durante los pulsos de ensayo a potenciales más despolarizados. Las corrientes en el estado de reposo (I<sub>rest</sub>) y las corrientes durante el estado desactivado (I<sub>desactivado</sub>) se usaron para calcular la afinidad de los compuestos en estado estacionario. Sobre la base del modelo de inhibición de Michaelis-Menten se calcularon K<sub>r</sub> y K<sub>i</sub> como las concentraciones de compuesto necesarias para provocar una inhibición del 50% de I<sub>rest</sub> o I<sub>desactivado</sub>, respectivamente.



$$\text{Inhibición (\%)} = \frac{V_{\max} \cdot [\text{Fármaco}]^h}{[\text{Fármaco}]^h + K_m^h}$$

$V_{\max}$  es la velocidad de inhibición,  $h$  es el coeficiente de Hill (para los sitios que interaccionan),  $K_m$  es la constante de Michaelis-Menten, y  $[\text{Fármaco}]$  es la concentración del compuesto de ensayo. A una inhibición del 50% ( $V_{\max}$ ) de  $I_{\text{rest}}$  o  $I_{\text{desactivado}}$ , la concentración de fármaco es numéricamente igual a  $K_m$  y se aproximan los valores de  $K_r$  y  $K_i$ , respectivamente.

### EJEMPLO BIOLÓGICO 3

#### Analgesia inducida por los agentes bloqueantes de los canales del sodio

##### Ensayo de latencia del latigazo de la cola inducido por calor

En este ensayo se observó, por medio del latigazo en la cola inducido por el calor, el efecto analgésico producido en ratones administrando un compuesto de la invención. El ensayo incluye una fuente de calor que consiste en una lámpara de proyector con un rayo de luz focalizado y dirigido a un punto de la cola de un ratón que se está ensayando. Las latencias de los latigazos de la cola, que se evaluaron antes del tratamiento con el fármaco, y en respuestas a un estímulo nocivo de calor, es decir, el tiempo de respuesta desde la aplicación del calor radiante sobre la superficie dorsal de la cola a la aparición del latigazo en la cola se midieron y registraron a 40, 80, 120, y 160 minutos.

A la llegada del transporte todas las ratas se transfirieron a una cámara de cuarentena de animales separada con un ciclo inverso de luz-oscuridad de 12 horas (apagado de las luces a las 9 am) y se permitió que se habituaran durante al menos 4 días antes de cualquier manipulación y uso. Para la primera parte de este estudio, 65 animales experimentaron la evaluación de la latencia del latigazo de la cola de línea una vez por día durante dos días consecutivos. A continuación, estos animales se asignaron aleatoriamente a uno de los 11 grupos de tratamiento diferentes que incluían un vehículo testigo, un testigo de morfina, y se administraron intramuscularmente 9 compuestos en una dosis de 30 mg/Kg. Tras la administración de la dosis, los animales fueron estrechamente monitorizados respecto a los signos de toxicidad que incluían temblores o ataques, hiperactividad, respiración poco profunda, rápida o deprimida y ausencia de limpieza. El tiempo de incubación óptimo de cada compuesto se determinó por análisis de regresión. La actividad analgésica de los compuestos de ensayo se expresó como un porcentaje del efecto máximo posible (MPE, %) y se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\text{MPE (\%)} = \frac{\text{Latencia post-fármaco} - \text{Latencia prefármaco}}{\text{Tiempo de corte (10 s)} - \text{Latencia prefármaco}} \times 100\%$$

En la que:

Latencia post-fármaco= el tiempo de latencia de cada animal individual tomado antes de que la cola se separe (dé un latigazo, chasquido) de la fuente de calor después de recibir el fármaco.

Latencia profármaco = el tiempo de latencia de cada animal individual tomado antes de que la cola dé un latigazo de la fuente de calor antes de recibir el fármaco.

Tiempo de corte (10 s) = es la exposición máxima a la fuente de calor

##### Ensayo de dolor agudo de la formalina

El ensayo de la formalina se usa como un modelo animal de dolor agudo. A la llegada del transporte todas las ratas se transfirieron a una cámara de cuarentena de animales separada con un ciclo inverso de luz-oscuridad de 12 horas (apagado de las luces a las 9 am) y se permitió que se habituaran durante al menos 4 días antes de cualquier manipulación y uso. En el ensayo de la formalina los animales se habituaron brevemente a la cámara de ensayo de plexiglass el día anterior al día experimental durante 20 minutos. El día del ensayo, a los animales se les inyectó aleatoriamente los artículos de ensayo. A los 30 minutos de la administración del fármaco se inyectó subcutáneamente 50 PL de una disolución de formalina al 10% en la superficie plantar de la pata trasera izquierda. La adquisición de datos por video comenzó inmediatamente después de la administración de formalina, durante una duración de 90 minutos.

Las imágenes se tomaron usando el programa informático Actimatrix Limelight, el cual almacena archivos con la extensión \*.lil, y luego se convirtieron a la codificación MPEG-4. Los videos se analizan entonces usando el programa informático de análisis de la conducta Observer 5.1", (versión 5.0, Noldus Information Technology, Wageningen, Holanda). El análisis de los videos se hizo mirando la conducta de los animales y puntuando cada una según el tipo, y definiendo la duración de la conducta (Dubuisson y Dennis, 1977). Las conductas puntuadas incluyen: (1) conducta normal, (2) no poner ningún peso en la pata, (3) levantar la pata, (4) lamer/moder o rascar la



pata. Elevar, favorecer o lamer, morder y rascar en exceso la pata inyectada indica una respuesta de dolor. La respuesta analgésica o protección por los compuestos es indicada si ambas patas están en reposo sobre el suelo sin favorecer obviamente, lamer, morder o rascar en exceso la pata inyectada.

- 5 El análisis de los datos del ensayo de la formalina se hace según dos factores: (1) efecto inhibitor potencial máximo en tanto por ciento (MPIE, %) y (2) puntuación del dolor. El MPIE se calculó mediante una serie de etapas, en las que la primera es sumar la duración de las conductas anormales (conductas 1, 2, 3) de cada animal. Se obtuvo un único valor para el grupo tratado con vehículo promediando todas las puntuaciones dentro del grupo de tratamiento con vehículo. El siguiente cálculo da el valor de MPIE para cada animal:

$$\text{MPIE (\%)} = 100 - [(\text{suma del tratamiento/valor medio del vehículo}) \times 100\%]$$

- 10 La puntuación del dolor se calcula a partir de una escala ponderada que se describió anteriormente. La duración de la conducta se multiplica por el peso (valoración de la gravedad de la respuesta) y se divide entre la duración total de la observación para determinar una valoración del dolor para cada animal. El cálculo está representado por la siguiente fórmula:

$$\text{Valoración del dolor} = [0(\text{To}) + 1(\text{T1}) + 2(\text{T2}) + 3(\text{T3})]/(\text{To} + \text{T1} + \text{T2} + \text{T3})$$

- 15 Se demostró que los compuestos de la presente invención mostraron ser eficaces dentro de un intervalo de 30 mg/kg y 0,1 mg/kg.

#### **Dolor inflamatorio crónico inducido por CFA**

- 20 En este ensayo se evaluó la alodinia táctil con filamentos de von Frey calibrados. A la llegada del transporte todas las ratas se transfirieron a una cámara de cuarentena de animales separada con un ciclo inverso de luz-oscuridad de 12 horas (apagado de las luces a las 9 am) y se permitió que se habituaran durante al menos 4 días antes de cualquier manipulación y uso. Tras una semana completa de aclimatación al animalario se inyectaron subcutáneamente 150 PL de la emulsión "Auxiliar Completa de Freund" (CFA) (emulsión de CFA suspendida en aceite/disolución salina (1:1) en una concentración de 0,5 mg/mL) en la superficie plantar de la pata trasera izquierda de ratas bajo anestesia ligera con isoflurano. Se permitió que los animales se recuperaran de la anestesia y se evaluaron los umbrales nociceptivos térmicos y mecánicos de línea base de todos los animales una semana después de la administración de CFA. Todos los animales se habituaron al equipo experimental durante 20 minutos el día antes del comienzo del experimento. Los artículos de ensayo y testigo se administraron a los animales y se midieron los umbrales nociceptivos en momentos definidos después de la administración del fármaco para determinar las respuestas analgésicas a cada uno de los seis tratamientos disponibles. Los momentos de tiempo usados se determinaron previamente para que mostraran el mayor efecto analgésico de cada compuesto de ensayo.

- 30 Los umbrales térmicos nociceptivos de los animales se evaluaron usando el ensayo de Hargreaves. Los animales se colocaron en un recinto de Plexiglas puesto en la parte superior de una plataforma elevada de vidrio con unidades de calefacción. La plataforma de vidrio se controla termostáticamente a una temperatura de aproximadamente 30 °C para todos las pruebas de ensayo. Se permitió que los animales se acomodaran durante 20 minutos tras su colocación en el recinto hasta que cesó toda conducta de exploración. Para aplicar un rayo de calor radiante por debajo de la plataforma de vidrio a la superficie plantar de las patas traseras se usó el equipo Plantar/Tail Stimulator Analgesia Meter modelo 226 (IITC, Woodland Hills, CA). Durante las pruebas del ensayo, las intensidades de inactividad y de actividad de la fuente de calor se programaron a 1 y 45 respectivamente, y se empleó un tiempo de corte de 20 segundos para prevenir el daño a los tejidos.

- 40 Los umbrales de respuesta de los animales a los estímulos táctiles se midieron usando el anesestiómetro Electrovonfrey modelo 2290 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA) tras el ensayo de Hargreaves test. Los animales fueron colocados en un recinto elevado de Plexiglass posicionado sobre una superficie con una malla reflectora. Después de 10 minutos de acomodo se aplicaron cabellos precalibrados de Von Frey perpendicularmente a la superficie plantar de ambas patas de los animales en un orden ascendente comenzando desde el cabello de 0,1 g, con fuerza suficiente para provocar un ligero pandeo del cabello contra la pata. El ensayo continúa hasta que se determina el cabello con la menor fuerza para inducir un rápido latigazo de la pata o cuando se alcanza una fuerza de corte de aproximadamente 20 g. Se usó esta fuerza de corte porque representa aproximadamente el 10% del peso corporal de los animales y sirve para impedir la elevación de la extremidad entera debido al uso de cabellos más rígidos, lo cual cambiaría la naturaleza del estímulo. Los compuestos de la presente invención mostraron ser eficaces dentro de un intervalo de 30 mg/Kg y 0,1 mg/Kg.

#### **Modelos postoperatorios de nocicepción**

- 55 En este modelo se mide la hiperalgesia provocada por una incisión intra-planar en la pata aplicando un estímulo táctil creciente a la pata hasta que el animal retira su pata del estímulo aplicado. A la llegada del transporte todas las ratas se transfirieron a una cámara de cuarentena de animales separada con un ciclo inverso de luz-oscuridad de 12 horas (apagado de las luces a las 9 am) y se permitió que se habituaran durante al menos 4 días antes de cualquier manipulación y uso.

Mientras los animales estaban anestesiados con isoflurano al 3,5%, el cual se administró vía un cono por la nariz, se hizo una incisión longitudinal de 1 cm usando una hoja de bisturí del número 10 en el aspecto plantar de la pata trasera izquierda a través de la piel y de la fascia, comenzando a 0,5 cm desde el borde proximal del talón y extendiéndose hacia los dedos de los pies. Tras la incisión se suturó la piel usando suturas de seda 2, 3-0 esterilizadas. El sitio lesionado se cubrió con Polysporin y Betadine. Los animales fueron llevados a su jaula para que se recuperaran durante la noche.

Los umbrales de retirada de los animales al estímulo táctil tanto para las patas operadas (ipsilaterales) como sin operar (contralaterales) se miden usando el anestesiómetro Electrovonfrey modelo 2290 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA). Los animales fueron colocados en un recinto elevado de Plexiglass posicionado sobre una superficie con una malla reflectora. Después de al menos 10 minutos de aclimatación se aplicaron cabellos precalibrados de Von Frey perpendicularmente a la superficie plantar de ambas patas de los animales en un orden ascendente comenzando desde el cabello de 10 g, con fuerza suficiente para provocar un ligero pandeo del cabello contra la pata. El ensayo continúa hasta que se determina el cabello con la menor fuerza para inducir un rápido latigazo de la pata o cuando se alcanza una fuerza de corte de aproximadamente 20 g. Se usa esta fuerza de corte porque representa aproximadamente el 10% del peso corporal de los animales y sirve para impedir la elevación de la extremidad entera debido al uso de cabellos más rígidos, lo cual cambiaría la naturaleza del estímulo. Los compuestos de la presente invención mostraron ser eficaces dentro de un intervalo de 30 mg/Kg y 0,1 mg/Kg.

#### **Modelo de dolor neuropático: lesión crónica por constricción**

A la llegada del transporte todas las ratas se transfirieron a una cámara de cuarentena de animales separada con un ciclo inverso de luz-oscuridad de 12 horas (apagado de las luces a las 9 am) y se permitió que se habituaran durante al menos 4 días antes de cualquier manipulación y uso. Brevemente, usando una hoja de bisturí del número 10 se hizo una incisión de aproximadamente 3 cm a través de la piel y de la fascia en el nivel a nivel de la mitad del muslo de la extremidad izquierda de los animales. Se expuso el nervio ciático izquierdo vía una disección roma a través del bíceps femoral, con cuidado para minimizar la hemorragia. Se ataron cuatro ligaduras flojas a lo largo del nervio ciático usando suturas de seda 4-0 esterilizadas no degradables a intervalos separados por 1 a 2 mm. La tensión de las ligaduras flojas fue lo bastante fuerte para inducir una ligera constricción del nervio ciático cuando se vio en un microscopio de disección con un aumento de 4 veces. En el animal operado simuladamente, el nervio ciático se expuso sin manipulación adicional. Se aplicó una pomada antibacteriana directamente sobre la herida y el músculo se cerró con clips quirúrgicos.

Los umbrales de retirada de los animales al estímulo táctil se midieron usando el anestesiómetro Electrovonfrey modelo 2290 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA). Los animales fueron colocados en un recinto elevado de Plexiglass posicionado sobre una superficie con una malla reflectora. Después de 10 minutos de acomodado se aplicaron cabellos precalibrados de Von Frey perpendicularmente a la superficie plantar de ambas patas de los animales en un orden ascendente comenzando desde el cabello de 0,1 g, con fuerza suficiente para provocar un ligero pandeo del cabello contra la pata. El ensayo continúa hasta que se determina el cabello con la menor fuerza para inducir un rápido latigazo de la pata o cuando se alcanza una fuerza de corte de aproximadamente 20 g. Se usa esta fuerza de corte porque representa aproximadamente el 10% del peso corporal de los animales y sirve para impedir la elevación de la extremidad entera debido al uso de cabellos más rígidos, lo cual cambiaría la naturaleza del estímulo. Los compuestos de la presente invención mostraron ser eficaces dentro de un intervalo de 30 mg/Kg y 0,1 mg/Kg.

Los umbrales nociceptivos térmicos de los animales se evaluaron usando el ensayo de Hargreaves. Tras la medida de los umbrales táctiles los animales se colocaron en un recinto de Plexiglass posicionado en una plataforma elevada de vidrio con unidades de calentamiento. La plataforma de vidrio se controla termostáticamente a una temperatura de aproximadamente 24 a 26 °C en todas las pruebas del ensayo. Se permitió que los animales se acomodaran durante 10 minutos después de su colocación en el recinto hasta que la conducta de exploración cesó. Para aplicar un rayo de calor radiante por debajo de la plataforma de vidrio a la superficie plantar de las patas traseras se usó el equipo Plantar/Tail Stimulator Analgesia Meter modelo 226 (IITC, Woodland Hills, CA). Durante las pruebas del ensayo, las intensidades de inactividad y de actividad de la fuente de calor se programaron a 1 y 55 respectivamente, y se usó un tiempo de corte de 20 segundos para prevenir el daño a los tejidos.

#### **EJEMPLO BIOLÓGICO 4**

##### **Ensayo de arritmia inducida por la aconitina**

La actividad antiarrítmica de los compuestos de la invención se demuestra mediante el siguiente ensayo. Se provocó una arritmia por administración intravenosa de aconitina (2,0 Pg/Kg) disuelta en una disolución salina fisiológica. Los fármacos a ensayar se administraron intravenosamente 5 minutos después de la administración de aconitina. La evaluación de la actividad anti-arrítmica se realizó midiendo el tiempo desde la administración de aconitina a la aparición de extrasístole (ES) y el tiempo desde la administración de aconitina a la aparición de taquicardia ventricular (VT).

Se realizó una traqueotomía a ratas anestesiadas con isoflurano (1/4 a 1/3 de 2%) creando en primer lugar una

incisión en el área del cuello, aislando a continuación la tráquea y haciendo una incisión para insertar el tubo traqueal 2 cm en la tráquea tal que la apertura del tubo estaba posicionada justo en la parte superior de la boca. El tubo se aseguró con suturas y se unió a un ventilador durante la duración del experimento.

5 A continuación, se hicieron incisiones (2,5 cm) en las áreas femorales y usando una sonda de disección roma se aislaron los vasos sanguíneos femorales. Se introdujeron cánulas en ambas venas femorales, una para el mantenimiento de la anestesia con pentobarbital (0,02-0,05 mL) y otra para la infusión e inyección de fármaco y vehículo. Se introdujo una cánula por la arteria con el catéter del transmisor de la presión sanguínea.

Se unieron cables de ECG al músculo torácico en la posición Lead II (cable blanco - superior derecha/por encima del corazón y cable rojo – inferior izquierda/por debajo del corazón). Los cables se fijaron con suturas.

10 Todas las áreas quirúrgicas se cubrieron con una gasa humedecida con disolución salina al 0,9%. La disolución salina (1-1,5 mL de una disolución al 0,9%) fue suministrado para humectar las áreas después de la cirugía. Se permitió que los ECG y la ventilación de los animales se equilibraran durante al menos 30 minutos.

15 Se indujo la arritmia con una infusión de 2 Pg/Kg/min de aconitina durante 5 minutos. Durante este tiempo se registró el ECG y se monitorizó continuamente. Una inyección de bolo intravenosa de compuesto de ensayo (10, 30 ó 100 Pg/kg) dio lugar a un retorno completo del ECG a la línea base normal.

## EJEMPLO BIOLÓGICO 5

### Ensayo de arritmia inducida por isquemia

20 Para ensayar terapéuticas potenciales tanto para arritmias auriculares como ventriculares en seres humanos se han empleado modelos de roedores de arritmias ventriculares, tanto en paradigmas de prevención como de cardioversión aguda. La isquemia cardíaca que conduce al infarto de miocardio es una causa común de morbilidad y mortalidad. La capacidad de un compuesto para prevenir la taquicardia y fibrilación ventricular inducidas por la isquemia es un modelo aceptado para determinar la eficacia de un compuesto en un entorno clínico tanto para la taquicardia y fibrilación auricular como ventricular.

25 La anestesia se induce en primer lugar mediante pentobarbital (i.p.), y se mantiene mediante una infusión intravenosa de bolo. Se introducen cánulas en la tráquea de ratas SD macho para la ventilación artificial con aire ambiente a un volumen por carrera de 10 mL/Kg, 60 carreras/minuto. Se introducen cánulas en la arteria y la vena femoral derecha con tubos PE50 para registrar la presión sanguínea arterial media (MAP) y administrar intravenosamente los compuestos, respectivamente.

30 Se abrió el pecho entre las costillas 4ª y 5ª para crear una apertura de 1,5 cm tal que fuera visible el corazón. Cada rata se colocó sobre una plataforma con muescas y se engancharon restricciones de metal en la caja torácica abriendo la cavidad torácica. Se usó una aguja para penetrar el ventrículo justo bajo la aurícula levantada y salió por el ventrículo en una dirección diagonal descendente para obtener una zona de oclusión (OZ) de > 30% a < 50%. La posición de salida estaba -0,5 cm por debajo del lugar en el que la aorta se conecta con el ventrículo izquierdo. La sutura se apretó tal que se formó un lazo flojo (oclusor) alrededor de un ramal de la arteria. Entonces se cerró el  
35 pecho con el extremo del oclusor accesible desde el exterior del pecho.

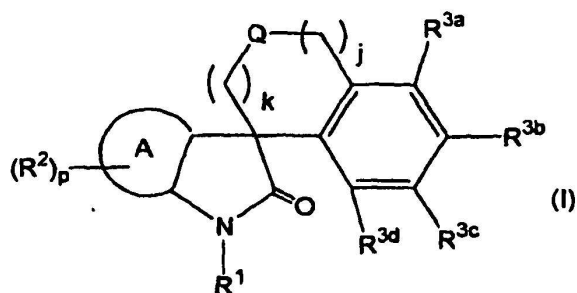
Los electrodos se colocaron en la posición Lead II (auricular derecho en el vértice) para medidas de ECG como sigue: un electrodo insertado en la garra delantera y el otro electrodo insertado en la pata trasera izquierda.

40 A lo largo del experimento se registraron constantemente la temperatura corporal, MAP, ECG, y la frecuencia cardíaca. Una vez estabilizados los parámetros críticos se tomaron 1-2 minutos de registro para establecer los valores de la línea base. Una vez establecidos los valores de la línea base se inició la infusión del compuesto o de las sustancias testigo. Después de una infusión de 5 minutos del compuesto o de la sustancia testigo, se tiró de la sutura para ligar el LCA y crear isquemia en el ventrículo izquierdo. Se registraron continuamente los parámetros críticos durante 20 minutos después de la ligadura, a menos que la MAP alcanzara el valor crítico de 20-30 mm de Hg durante al menos 3 minutos, en cuyo caso se paraba el registro porque el animal sería declarado muerto y a  
45 continuación sacrificado. Se puntuó y se comparó con un testigo la capacidad del compuesto para prevenir arritmias y sostener MAP y HR próximas a lo normal.

En la presente memoria, las realizaciones específicas de la invención han sido descritas con fines de ilustración.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

5 p es 1 a 4;

j y k son cada uno independientemente 0, 1, 2 ó 3;

Q es  $-C(R^{1a})H-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^5)-$ ,  $-CF_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)N(R^5)-$  o  $-N(R^5)C(O)-$ ;

$R^{1a}$  es hidrógeno o  $-OR^5$ ;



10 es un anillo heteroarilo condensado o un anillo heterociclilo condensado;

$R^1$  es hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-CN$ ,  $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ , o  $-R^9-O-R^9-OR^5$ ;

o  $R^1$  es aralquilo sustituido por  $-C(O)N(R^6)R^7$ , en los que:

$R^6$  es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

15  $R^7$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $-R^9-CN$ ,  $-R^9-OR^5$ ,  $-R^9-N(R^4)R^5$ , arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

o  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

20 y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^6$  y  $R^7$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-OR^5$ , heterociclilo y heteroarilo;

25 o  $R^1$  es aralquilo opcionalmente sustituido por  $-R^8-OR^5$ ,  $-C(O)OR^5$ , halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido por ciano), aralquilo (opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo), heterociclilo o heteroarilo; o  $R^1$  es  $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ ,  $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$  o  $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$  en los que:

cada  $R^{10}$  es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

cada  $R^{11}$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^9-OC(O)R^5$ ,  $-R^9-C(O)OR^5$ ,  $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-R^9-C(O)R^5$ ,  $-R^9-OR^5$ , o  $-R^9-CN$ ; y

30  $R^{12}$  es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o  $-C(O)R^5$ ;

y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^{10}$  y  $R^{11}$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-C(O)R^5$ , heterociclilo y heteroarilo;

35

o  $R^1$  es heterociclilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterociclilalquilo o heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-C(O)OR^5$ , arilo y aralquilo;

5 cada  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenoilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-NO_2$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-N(R^4)R^5$ ,  $-N=C(R^4)R^5$ ,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-R^8-C(O)R^4$ ,  $-C(S)R^4$ ,  $-C(R^4)_2C(O)R^5$ ,  $-R^8-C(O)OR^4$ ,  $-C(S)OR^4$ ,  $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-C(S)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(O)R^4$ ,  $-N(R^5)C(S)R^4$ ,  $-N(R^5)C(O)OR^4$ ,  $-N(R^5)C(S)OR^4$ ,  $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)S(O)_nR^4$ ,  $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ ,  $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ , y  $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ , en los que cada m es independientemente 0, 1, ó 2 y cada n es independientemente 1 ó 2;

15 y en el que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenoilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para cada  $R^2$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenoilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-NO_2$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-N(R^4)R^5$ ,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-R^8-C(O)R^4$ ,  $-R^8-C(O)OR^4$ ,  $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(O)R^4$ , y  $-N(R^5)S(O)_nR^4$ , en el que cada m es independientemente 0, 1, ó 2 y cada n es independientemente 1 ó 2;

20 o dos grupos  $R^2$  adyacentes, junto con los átomos del anillo de heteroarilo condensado o del anillo de heterociclilo condensado a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo condensado seleccionado de los grupos cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y los grupos  $R^2$  restantes, si están presentes, son como se describieron anteriormente;

25  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  y  $R^{3d}$  son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenoilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-NO_2$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-N(R^4)R^5$ ,  $-N=C(R^4)R^5$ ,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-R^8-C(O)R^4$ ,  $-C(S)R^4$ ,  $-C(R^4)_2C(O)R^5$ ,  $-R^8-C(O)OR^4$ ,  $-C(S)OR^4$ ,  $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-C(S)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(O)R^4$ ,  $-N(R^5)C(S)R^4$ ,  $-N(R^5)C(O)OR^4$ ,  $-N(R^5)C(S)OR^4$ ,  $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)S(O)_nR^4$ ,  $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ ,  $-R^8-(O)_nN(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ , y  $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ , en los que cada m es independientemente 0, 1, ó 2 y cada n es independientemente 1 ó 2;

30 o  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$ , o  $R^{3b}$  y  $R^{3c}$ , o  $R^{3c}$  y  $R^{3d}$ , junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo condensado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y el grupo  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  restante es como se definió anteriormente;

35 cada  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

o cuando  $R^4$  y  $R^5$  están cada uno unidos al mismo átomo de nitrógeno, entonces  $R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada  $R^8$  es un enlace directo o una cadena de alquenoilo lineal o ramificada, una cadena de alquenoilo lineal o ramificada o una cadena de alquinilo lineal o ramificada; y

40 cada  $R^9$  es una cadena de alquenoilo lineal o ramificada, una cadena de alquenoilo lineal o ramificada o una cadena de alquinilo lineal o ramificada;

como uno de sus estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros o mezclas de los mismos;

o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables;

en los que:

45 "Alquilo" se refiere en cada aparición a un radical opcionalmente sustituido de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono;

50 "Cadena de alquenoilo" se refiere en cada aparición a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada opcionalmente sustituida que consiste solamente en carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono;

"Alquenoilo" se refiere en cada aparición a un radical opcionalmente sustituido de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que al menos contiene un doble enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono;

"Cadena de alqueniлено" se refiere en cada aparición a una cadena hidrocarbonada divalente opcionalmente sustituida lineal o ramificada, que solamente consiste en carbono e hidrógeno, que al menos contiene un doble enlace y que tiene de dos a doce átomos de carbono;

5 "Alquinilo" se refiere en cada aparición a un grupo radical opcionalmente sustituido de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que al menos contiene un triple enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono;

"Cadena de alquinileno" se refiere en cada aparición a una cadena hidrocarbonada divalente opcionalmente sustituida lineal o ramificada, que solamente consiste en carbono e hidrógeno, que al menos contiene un enlace triple y que tiene de dos a doce átomos de carbono;

10 "Alcoxi" se refiere en cada aparición a un radical de la fórmula  $-OR_a$  en la que  $R_a$  es alquilo;

"Ariло" se refiere en cada aparición a sistema de anillos aromático hidrocarbonado monocíclico o multicíclico opcionalmente sustituido que solamente consiste en hidrógeno y carbono y que contiene de 6 a 19 átomos de carbono, en el que el sistema de anillos puede estar parcialmente saturado;

15 "Aralquilo" se refiere en cada aparición a un radical de la fórmula  $-RaR_b$  en la que  $R_a$  es alquilo y  $R_b$  es uno o más arilos;

"Aralqueniло" se refiere en cada aparición a un radical de la fórmula  $-RcR_b$  en la que  $R_c$  es alqueniло y  $R_b$  es uno o más arilos;

20 "Cicloalquilo" se refiere en cada aparición a un radical hidrocarbonado estable no aromático monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, el cual puede incluir sistema de anillos condensados o puenteados, que tiene de tres a quince átomos de carbono;

"Heterociclilo" o "anillo de heterociclilo" se refiere en cada aparición a un radical anillo mono, bi, tri o tetracíclico estable no aromático de 3 a 18 miembros opcionalmente sustituido el cual consiste en dos a diecisiete átomos de carbono y en uno a diez heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

25 "Heteroarilo" o "anillo de heteroarilo" se refiere en cada aparición a un radical anillo mono, bi, tri o tetracíclico estable aromático de 5 a 18 miembros opcionalmente sustituido el cual consiste en tres a diecisiete átomos de carbono y en uno a diez heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

2.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

30 p es 1 ó 2;

al menos uno de j y k es 1 y el otro es 0 ó 1;

Q es -O-;



es un anillo heteroarilo condensado;

35  $R^1$  es hidrógeno, alquilo, alqueniло, alquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-CN$ ,  $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ , o  $-R^9-O-R^9-OR^5$ ;

o  $R^1$  es aralquilo sustituido por  $-C(O)N(R^6)R^7$ , en los que:

$R^6$  es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

40  $R^7$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $-R^9-CN$ ,  $-R^9-OR^5$ ,  $-R^9-N(R^4)R^5$ , arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

o  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

45 y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^6$  y  $R^7$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-OR^5$ , heterociclilo y heteroarilo;



o  $R^1$  es aralquilo opcionalmente sustituido por  $-R^8-OR^5$ ,  $-C(O)OR^5$ , halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido por ciano), aralquilo (opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo), heterociclilo o heteroarilo;

o  $R^1$  es  $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ ,  $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$  o  $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$  en los que:

5 cada  $R^{10}$  es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

cada  $R^{11}$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^9-OC(O)R^5$ ,  $-R^9-C(O)OR^5$ ,  $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-R^9-C(O)R^5$ ,  $-R^9-OR^5$ , o  $-R^9-CN$ ;

$R^{12}$  es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o  $-C(O)R^5$ ;

10 y en los que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^{10}$  y  $R^{11}$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-C(O)R^5$ , heterociclilo y heteroarilo;

15 o  $R^1$  es heterocicilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterocicilalquilo o heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-C(O)OR^5$ , arilo y aralquilo;

20 cada  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-NO_2$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-N(R^4)R^5$ ,  $-N=C(R^4)R^5$ ,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-R^8-C(O)R^4$ ,  $-C(S)R^4$ ,  $-C(R^4)_2C(O)R^5$ ,  $-R^8-C(O)OR^4$ ,  $-C(S)OR^4$ ,  $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-C(S)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(O)R^4$ ,  $-N(R^5)C(S)R^4$ ,  $-N(R^5)C(O)OR^4$ ,  $-N(R^5)C(S)OR^4$ ,  $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)S(O)_nR^4$ ,  $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ ,  $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ , y  $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ , en los que cada  $m$  es independientemente 0, 1, ó 2 y cada  $n$  es independientemente 1 ó 2;

25 y en el que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para cada  $R^2$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-NO_2$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-N(R^4)R^5$ ,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-R^8-C(O)R^4$ ,  $-R^8-C(O)OR^4$ ,  $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(O)R^4$ , y  $-N(R^5)S(O)_nR^4$ , en el que cada  $m$  es independientemente 0, 1, ó 2 y cada  $n$  es independientemente 1 ó 2;

o dos grupos  $R^2$  adyacentes, junto con los átomos del anillo de heteroarilo condensado a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo condensado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y los grupos  $R^2$  restantes, si están presentes, son como se describieron anteriormente;

35  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  y  $R^{3d}$  son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-NO_2$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-N(R^4)R^5$ ,  $-N=C(R^4)R^5$ ,  $-S(O)_mR^4$ ,  $-R^8-C(O)R^4$ ,  $-C(S)R^4$ ,  $-C(R^4)_2C(O)R^5$ ,  $-R^8-C(O)OR^4$ ,  $-C(S)OR^4$ ,  $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-C(S)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(O)R^4$ ,  $-N(R^5)C(S)R^4$ ,  $-N(R^5)C(O)OR^4$ ,  $-N(R^5)C(S)OR^4$ ,  $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)S(O)_nR^4$ ,  $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ ,  $-R^8-(O)_nN(R^4)R^5$ ,  $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ , y  $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ , en los que cada  $m$  es independientemente 0, 1, ó 2 y cada  $n$  es independientemente 1 ó 2;

40 o  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$ , o  $R^{3b}$  y  $R^{3c}$ , o  $R^{3c}$  y  $R^{3d}$ , junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo condensado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y el grupo  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  restante es como se definió anteriormente;

cada  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

o cuando  $R^4$  y  $R^5$  están cada uno unidos al mismo átomo de nitrógeno, entonces  $R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

50 cada  $R^8$  es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileo lineal o ramificada o una cadena de alquinileo lineal o ramificada; y

cada  $R^9$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileo lineal o ramificada o una cadena de alquinileo lineal o ramificada.

3.- El compuesto según la reivindicación 2, en el que:

p es 1 ó 2;

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;



5

es un anillo heteroarilo condensado seleccionado del grupo que consiste en pirimidinilo, pirazinilo, piridinilo y tienilo;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>8</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-P(O)(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, o -R<sup>9</sup>-O-R<sup>9</sup>-OR<sup>5</sup>;

10

o R<sup>1</sup> es aralquilo sustituido por -C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, en los que:

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -R<sup>9</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

15

o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R<sup>8</sup>-CN, -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, heterociclilo y heteroarilo;

20

o R<sup>1</sup> es aralquilo opcionalmente sustituido por -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido por ciano), aralquilo (opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo), heterociclilo o heteroarilo;

o R<sup>1</sup> es -R<sup>9</sup>-N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>11</sup> o -R<sup>9</sup>-N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup> en los que:

cada R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

25

cada R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R<sup>9</sup>-OC(O)R<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-OR<sup>5</sup>, o -R<sup>9</sup>-CN; y

R<sup>12</sup> es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o -C(O)R<sup>5</sup>;

30

y en los que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R<sup>8</sup>-CN, -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>8</sup>-C(O)R<sup>5</sup>, heterociclilo y heteroarilo;

35

o R<sup>1</sup> es heterocicilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterocicilalquilo o heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>8</sup>-C(O)OR<sup>5</sup>, arilo y aralquilo;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

40

R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R<sup>8</sup>-CN, -R<sup>8</sup>-NO<sub>2</sub>, -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>8</sup>-N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -N=C(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup>, -R<sup>8</sup>-C(O)R<sup>4</sup>, -C(S)R<sup>4</sup>, -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>C(O)R<sup>5</sup>, -R<sup>8</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>, -C(S)OR<sup>4</sup>, -R<sup>8</sup>-C(O)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -C(S)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>4</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(S)R<sup>4</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>4</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(S)OR<sup>4</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(S)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>n</sub>R<sup>4</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>n</sub>N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -R<sup>a</sup>-(O)<sub>n</sub>N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, y -N(R<sup>5</sup>)C(N=C(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, en los que cada m es independientemente 0, 1, ó 2 y cada n es independientemente 1 ó 2;

o  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$ , o  $R^{3b}$  y  $R^{3c}$ , o  $R^{3c}$  y  $R^{3d}$ , junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo condensado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y el grupo  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  restante es como se definió anteriormente;

5 cada  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

o cuando  $R^4$  y  $R^5$  están cada uno unidos al mismo átomo de nitrógeno, entonces  $R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada  $R^6$  es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

10 cada  $R^9$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

4.- El compuesto según la reivindicación 3, en el que:

p es 1 ó 2;

j es 0 y k es 1;

15 Q es -O-;



es un anillo piridinilo condensado;

$R^1$  es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-CN$ ,  $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ , o  $-R^9-O-R^9-OR^5$ ;

20 o  $R^1$  es aralquilo sustituido por  $-C(O)N(R^8)R^7$ , en los que:

$R^6$  es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

$R^7$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $-R^9-CN$ ,  $-R^9-OR^5$ ,  $-R^9-N(R^4)R^5$ , arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

25 o  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^6$  y  $R^7$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-OR^5$ , heterociclilo y heteroarilo;

30 o  $R^1$  es aralquilo opcionalmente sustituido por  $-R^8-OR^5$ ,  $-C(O)OR^5$ , halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido por ciano), aralquilo (opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo), heterociclilo o heteroarilo;

o  $R^1$  es  $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ ,  $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$  o  $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$  en los que:

cada  $R^{10}$  es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

35 cada  $R^{11}$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^9-OC(O)R^5$ ,  $-R^9-C(O)OR^5$ ,  $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-R^9-C(O)R^5$ ,  $-R^9-OR^5$ , o  $-R^9-CN$ ;

y

$R^{12}$  es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o  $-C(O)R^5$ ;

40 y en los que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^{10}$  y  $R^{11}$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-C(O)R^5$ , heterociclilo y heteroarilo;

o  $R^1$  es heterociclilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterociclilalquilo o heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-C(O)OR^5$ , arilo y aralquilo;

cada  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

5  $R^{3a}$  y  $R^{3d}$  son cada uno hidrógeno;

$R^{3b}$  y  $R^{3c}$ , junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo condensado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

cada  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, haloalquilo, alcoialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

10 o cuando  $R^4$  y  $R^5$  están cada uno unidos al mismo átomo de nitrógeno, entonces  $R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada  $R^8$  es un enlace directo o una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y

15 cada  $R^9$  es una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.

5.- El compuesto según la reivindicación 4 en el que:

p es 1 ó 2;

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;



20

es un anillo piridinilo condensado;

$R^1$  es hidrógeno o alquilo;

o  $R_1$  es aralquilo sustituido por  $-C(O)N(R^6)R^7$ , en el que:

$R^6$  es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

25  $R^7$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $-R^9-CN$ ,  $-R^9-OR^5$ ,  $-R^9-N(R^4)R^5$ , arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

o  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

30 y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^6$  y  $R^7$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-OR^5$ , heterociclilo y heteroarilo;

o  $R^1$  es  $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ ,  $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$  o  $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$  en los que:

cada  $R^{10}$  es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

35 cada  $R^{11}$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^9-OC(O)R^5$ ,  $-R^9-C(O)OR^5$ ,  $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-R^9-C(O)R^5$ ,  $-R^9-OR^5$ , o  $-R^8-CN$ ; y

$R^{12}$  es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o  $-C(O)R^5$ ;

40 y en los que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^{10}$  y  $R^{11}$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-C(O)R^5$ , heterociclilo y heteroarilo;

cada  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3d</sup> son cada uno hidrógeno;

R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup>, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo condensado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

5 cada R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

o cuando R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están cada uno unidos al mismo átomo de nitrógeno, entonces R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo; y

cada R<sup>8</sup> es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

10 cada R<sup>9</sup> es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

6.- El compuesto de la reivindicación 5, en el que:

p es 1 ó 2;

j es 0 y k es 1;

15 Q es -O-;



es un anillo piridinilo condensado;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

20 R<sup>3a</sup> y R<sup>3d</sup> son cada uno hidrógeno; y

R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup>, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, forman un anillo de dioxolilo condensado.

7.- El compuesto de la reivindicación 6, en el que:

p es 1;

25 j es 0 y k es 1;

Q es -O-;



es un anillo piridinilo condensado;

R<sup>1</sup> es pentilo;

30 cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3d</sup> son cada uno hidrógeno; y

R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup>, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, forman un anillo de dioxolilo condensado.

8.- El compuesto según la reivindicación 7, seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

35 1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona;

1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1H)-ona; y

1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-pirrolo[3,2-c]piridin]-2'(1H)-ona.

9.- El compuesto según la reivindicación 3, en el que:

p es 1 ó 2;

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;



5

es un anillo tienilo condensado;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>8</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-P(O)(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, o -R<sup>9</sup>-O-R<sup>9</sup>-OR<sup>5</sup>;

o R<sup>1</sup> es aralquilo sustituido por -C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, en el que:

10

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -R<sup>9</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

15

y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R<sup>8</sup>-CN, -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, heterociclilo y heteroarilo;

20

o R<sup>1</sup> es aralquilo opcionalmente sustituido por -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo (opcionalmente sustituido por ciano), aralquilo (opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo), heterociclilo o heteroarilo;

o R<sup>1</sup> es -R<sup>9</sup>-N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>11</sup> o -R<sup>9</sup>-N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup> en los que:

cada R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

25

cada R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R<sup>9</sup>-OC(O)R<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>5</sup>, -R<sup>9</sup>-OR<sup>5</sup>, o -R<sup>9</sup>-CN; y

R<sup>12</sup> es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o -C(O)R<sup>5</sup>;

30

y en los que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R<sup>8</sup>-CN, -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>8</sup>-C(O)R<sup>5</sup>, heterociclilo y heteroarilo;

35

o R<sup>1</sup> es heterociclilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterociclilalquilo o heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, -R<sup>8</sup>-OR<sup>5</sup>, -R<sup>8</sup>-C(O)OR<sup>5</sup>, arilo y aralquilo;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3d</sup> son cada uno hidrógeno;

R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup>, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, forman un anillo condensado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

40

cada R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

o cuando R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están cada uno unidos al mismo átomo de nitrógeno, entonces R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R<sup>8</sup> es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y



cada  $R^9$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.

10.- El compuesto según la reivindicación 9, en el que:

p es 1 ó 2;

5 j es 0 y k es 1;

Q es -O-;



es un anillo tienilo condensado;

$R^1$  es hidrógeno o alquilo;

10 o  $R_1$  es aralquilo sustituido por  $-C(O)N(R^6)R^7$ , en el que:

$R^6$  es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

$R^7$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $-R^9-CN$ ,  $-R^9-OR^5$ ,  $-R^9-N(R^4)R^5$ , arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

15 o  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^8$  y  $R^7$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-OR^5$ , heterociclilo y heteroarilo;

20 o  $R^1$  es  $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ ,  $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$  o  $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$  en los que:

cada  $R^{10}$  es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

cada  $R^{11}$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^9-OC(O)R^5$ ,  $-R^9-C(O)OR^5$ ,  $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ ,  $-R^9-C(O)R^5$ ,  $-R^9-OR^5$ , o  $-R^9-CN$ ; y

25  $R^{12}$  es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o  $-C(O)R^5$ ;

y en los que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para  $R^{10}$  y  $R^{11}$  puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro,  $-R^8-CN$ ,  $-R^8-OR^5$ ,  $-R^8-C(O)R^5$ , heterociclilo y heteroarilo;

30 cada  $R^2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

$R^{3a}$  y  $R^{3d}$  son cada uno hidrógeno;

$R^{3b}$  y  $R^{3c}$ , junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, forman un anillo condensado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

35 cada  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcóxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

o cuando  $R^4$  y  $R^5$  están cada uno unidos al mismo átomo de nitrógeno, entonces  $R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada  $R^8$  es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y

40 cada  $R^9$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.

11.- El compuesto según la reivindicación 10, en el que:

p es 1 ó 2;

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;



5 es un anillo tienilo condensado;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3d</sup> son cada uno hidrógeno; y

10 R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup>, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, forman un anillo condensado de dioxolilo.

**12.-** El compuesto según la reivindicación 11, en el que::

p es 1;

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;



15 es un anillo tienilo condensado;

R<sup>1</sup> es pentilo;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3d</sup> son cada uno hidrógeno; y

20 R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup>, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están directamente unidos, forman un anillo condensado de dioxolilo.

**13.-** El compuesto según la reivindicación 12, el cual es 4'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,6'-tieno[3,2-b]pirrol]-5'(4'H)-ona.

25 **14.-** Uso del compuesto según la reivindicación 1, como uno de sus estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros o mezclas de los mismos;

30 o sus sales, solvatos o acetatos, derivados formiato o benzoato de alcoholes o derivados amida de grupos amina funcionales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o afección en un mamífero, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en dolor, depresión, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias y enfermedades psiquiátricas o sus combinaciones.

35 **15.-** El uso del compuesto según la reivindicación 14, en el que dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor por cáncer, dolor debido a la quimioterapia, dolor por traumatismo, dolor quirúrgico, dolor postquirúrgico, dolor del parto, vejiga neurógena, colitis ulcerosa, dolor crónico, dolor persistente, dolor dental, dolor mediado periféricamente, dolor mediado centralmente, dolor de cabeza crónico, dolor de cabeza por migraña, dolor de cabeza sinusal, dolor de cabeza por tensión, dolor de la extremidad fantasma, lesión de los nervios periféricos y sus combinaciones.

40 **16.-** El uso del compuesto según la reivindicación 14, en el que dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en dolor asociado con HIV, neuropatía inducida por el tratamiento del HIV, neuralgia trigeminal, neuralgia post-herpética, eudinia, sensibilidad cardiaca, tosarcoidosis, síndrome de los intestinos irritables, enfermedad de Crohn, dolor asociado con la esclerosis múltiple (MS), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), neuropatía diabética, neuropatía periférica, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, distonía paroxismal, síndromes de miastenia, miotonía, hipertermia maligna, fibrosis cística, pseudoaldosteronismo,

- 5 rbdomiolisis, hipotiroidismo, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedades relacionadas con las toxinas de los canales del sodio, eritromelalgia familiar, eritromelalgia primaria, dolor rectal familiar, cáncer, epilepsia, ataques tónicos parciales y generales, síndrome de las piernas inquietas, arritmias, fibromialgia, neuroprotección en afecciones isquémicas causadas por apoplejía o traumatismo neural, taqui-arritmias, fibrilación auricular y ventricular.
- 17.- Uso de un compuesto según la reivindicación 1, como uno de sus estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros o mezclas de los mismos;
- 10 o sus sales, solvatos o acetatos, derivados formiato o benzoato de alcoholes o derivados amida de grupos amina funcionales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para tratar en un mamífero el dolor por medio de la inhibición del flujo de iones a través de un canal del sodio dependiente del voltaje.
- 18.- Uso de un compuesto según la reivindicación 1, como uno de sus estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros o mezclas de los mismos;
- 15 o sus sales, solvatos o acetatos, derivados formiato o benzoato de alcoholes o derivados amida de grupos amina funcionales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para disminuir el flujo de iones a través de un canal del sodio dependiente del voltaje en una célula en un mamífero.
- 19.- Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente y un compuesto según la reivindicación 1, como uno de sus estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros o mezclas de los mismos;
- o sus sales, solvatos o acetatos, derivados formiato o benzoato de alcoholes o derivados amida de grupos amina funcionales farmacéuticamente aceptables.
- 20 20.- Un compuesto según la reivindicación 1, como uno de sus estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros o mezclas de los mismos;
- o sus sales, solvatos o acetatos, derivados formiato o benzoato de alcoholes o derivados amida de grupos amina funcionales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento, la prevención o la mejora de una enfermedad o afección en un mamífero, en el que la enfermedad se selección adel grupo que consiste en dolor, depresión, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias y enfermedades psiquiátricas o sus combinaciones.
- 25 21.- El compuesto según la reivindicación 20, en el que dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor por cáncer, dolor debido a la quimioterapia, dolor por traumatismo, dolor quirúrgico, dolor postquirúrgico, dolor del parto, vejiga neurógena, colitis ulcerosa, dolor crónico, dolor persistente, dolor dental, dolor mediado periféricamente, dolor mediado centralmente, dolor de cabeza crónico, dolor de cabeza por migraña, dolor de cabeza sinusal, dolor de cabeza por tensión, dolor de la extremidad fantasma, lesión de los nervios periféricos y sus combinaciones.
- 30 22.- El uso del compuesto según la reivindicación 20, en el que dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en dolor asociado con HIV, neuropatía inducida por el tratamiento del HIV, neuralgia trigeminal, neuralgia post-herpética, eudinia, sensibilidad cardiaca, tosarcooidosis, síndrome de los intestinos irritables, enfermedad de Crohn, dolor asociado con la esclerosis múltiple (MS), esclerosis lateral amiotrópica (ALS), neuropatía diabética, neuropatía periférica, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, distonia paroxismal, síndromes de miastenia, miotonía, hipertermia maligna, fibrosis cística, pseudoaldosteronismo, rbdomiolisis, hipotiroidismo, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedades relacionadas con las toxinas de los canales del sodio, eritromelalgia familiar, eritromelalgia primaria, dolor rectal familiar, cáncer, epilepsia, ataques tónicos parciales y generales, síndrome de las piernas inquietas, arritmias, fibromialgia, neuroprotección en afecciones isquémicas causadas por apoplejía o traumatismo neural, taqui-arritmias, fibrilación auricular y ventricular.
- 40 23.- Un compuesto según la reivindicación 1, como uno de sus estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros o mezclas de los mismos;
- 45 o sus sales, solvatos o acetatos, derivados formiato o benzoato de alcoholes o derivados amida de grupos amina funcionales farmacéuticamente aceptables para el uso en un mamífero en el tratamiento del dolor por medio de la inhibición del flujo de iones a través de un canal del sodio dependiente del voltaje.
- 24.- Un compuesto según la reivindicación 1, como uno de sus estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros o mezclas de los mismos;
- 50 o sus sales, solvatos o acetatos, derivados formiato o benzoato de alcoholes o derivados amida de grupos amina funcionales farmacéuticamente aceptables para el uso en la disminución del flujo de iones a través de un canal del sodio dependiente del voltaje en una célula en un mamífero.