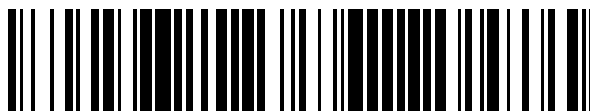


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 417**

51 Int. Cl.:
C07C 233/41 (2006.01)
C07C 271/30 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07862358 .4**
96 Fecha de presentación: **28.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2086925**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.08.2009**

54 Título: **ANÁLOGOS 1,4-DIAMINO BICÍCLICOS DE RETIGABINA COMO MODULADORES DE LOS CANALES DE POTASIO.**

30 Prioridad:
28.11.2006 US 867482 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.02.2012

73 Titular/es:
**VALEANT PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL
ONE ENTERPRISE
ALISO VIEJO CA 92565, US**

72 Inventor/es:
**CHEN, Huanming;
SONG, Jenny;
VERNIER, Jean-Michel y
WU, Jim Zhen**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

ES 2 375 417 T3

DESCRIPCIÓN

Análogos 1,4-diamino bicíclicos de retigabina como moduladores de los canales de potasio

Referencia cruzada con respecto a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE.UU. Ser. No. 60/867.482, presentada el 28 de noviembre de 2006.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a compuestos que modulan los canales de potasio. Los compuestos son útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades y trastornos que resultan afectados por la modulación de los canales del ion potasio. Los trastornos convulsivantes representan una afección de este tipo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Retigabina (éster éflico del ácido N-[2-amino-4-(4-fluoro-bencilamino)fenil]carbámico) (Patente de Estados Unidos No. 5.384.330) ha demostrado ser un tratamiento eficaz de los trastornos convulsivantes. Bialer, M. et al., *Epilepsy Research* 1999, 34, 1-4. Igualmente, se ha encontrado que la retigabina es útil en el tratamiento del dolor, incluido el dolor neuropático y crónico. Blackburn-Munro y Jensen, *Eur. J. Pharmacol.* 2003, 460, 109-116. Asimismo, exhibe un potente efecto ansiolítico en diversos modelos animales. Blackburn-Munro, G. et al, *CNS Drug Reviews*, 11,1-20.

Las convulsiones neonatales familiares benignas, una forma hereditaria de epilepsia, se han asociado con mutaciones de los canales KCNQ2/3. Biervet, C. et al., *Science* 1998, 27, 403-06; Singh, N.A. et al., *Nat. Genet.* 1998, 18, 25-29; Charlier, C. et al., *Nat. Genet.* 1998, 18, 53-55; Rogawski, *Trends in Neurosciences* 2000, 23, 393-398. Investigaciones posteriores han determinado que el sitio de acción de retigabina es el canal KCNQ2/3. Wickenden, A.D. et al., *Mol. Pharmacol.* 2000, 58, 591-600; Main, M.J. et al., *Mol. Pharmacol.* 2000, 58, 253-62. Se ha demostrado que retigabina incrementa la conductancia de los canales en el potencial de membrana en reposo, y unirse a la puerta de activación del canal KCNQ2/3. Wuttke, T.V. et al., *Mol. Pharmacol.* 2005, 67, 1009-1017.

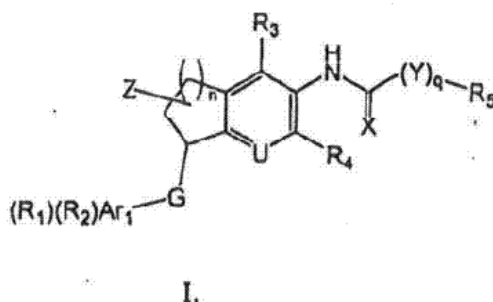
El reconocimiento del sitio de acción de retigabina ha estimulado la búsqueda de otros activadores de KCNQ2/3 entre compuestos relacionados con retigabina. El documento WO 2004/058739 describe varios compuestos en los que un grupo tienil-metilamino o benzotienil-metilamino sustituye el grupo 4-fluoro-bencilamino de retigabina; se ha informado de que estos compuestos son de utilidad como activadores de KCNQ2/3. Los documentos WO 2004/80950 y WO 2004/82677 describen tales compuestos, en los que el grupo 4-fluoro-bencilamino de retigabina está sustituido con un grupo fenil-aminometil. El documento WO 2004/96767 informa de compuestos que son ésteres del ácido N-[1-bencil-4-aminoindol-5-il]-carbámico. El documento WO 2005/087754 describe una clase de activadores conocidos de KCNQ2/3 que son ésteres de ácido N-fenil-carbámico o N-fenil-amidas (por ejemplo, N-fenil-acetamidas), pero en los que el grupo fenilo central carece de un grupo amino en posición 2. Compuestos típicos con éster bencilico del ácido N-(2,6-dimetil-4-(morfolinil-4-il)-fenil)-carbámico y 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil fenil)-morfolinil-4-il]-fenil)-acetamida. El documento WO 03/020706 A1 describe ciclopent(g)quinazolininas que tienen actividad anticancerosa. El documento WO 03/097586 A1 describe moduladores ureicos, derivados de la amino-tetralina de receptores vanilloides VR1.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos que modulan los canales de potasio. Más particularmente, la presente invención se refiere al tratamiento y la prevención de enfermedades y trastornos tales como trastornos convulsivantes, que resultan afectados por la modulación de los canales del ion potasio.

Los compuestos de la presente invención son análogos bicíclicos de retigabina que estimulan la actividad de los canales de potasio y, por consiguiente, son útiles en el tratamiento de trastornos tales como convulsiones, sin producir efectos secundarios sistémicos importantes tras su administración sistémica.

En una forma de realización, esta invención se dirige a compuestos de la fórmula I,



en la que G es -O-, -S-, -C(g₁)(g₂)- o -NH-, en donde g₁ y g₂ son, independientemente, H, fenilo, halógeno, metoxi, halometilo, metoximetilo, o alquilo C₁-C₃; n = 1, 2 o 3, Ar₁ es un grupo aromático mono- o bíciclico de 5 a 10 miembros, que contiene opcionalmente 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; R₁ y R₂ se seleccionan, independientemente, de H, CN, halógeno, CH₂CN, OH, NO₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, alquilo C₁-C₆, OR₈, C(=O)R₉, C(=O)_oR₁₀, OC(=)R₁₁, SR₁₂, NR₁₃C(=O)R₁₄, NR₁₃C(=NH)NH₂, NR₁₇R₁₈, SO₂R₁₉, N(R₂₀)SO₂R₂₁, SO₂NR₂₂R₂₃, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₅-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆; U es N o CR'; R', R₃ y R₄ son, independientemente, H, halógeno, alquilo C₁-C₆, en donde dicho grupo alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados, independientemente, de OH, halógeno, alquilo C₁-C₃, O-alquilo C₁-C₃ o trifluorometilo; X = O o S; Y es O o S; Z es H, halógeno, OH, CN, CH₂CN, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, O-alquilo C₁-C₆, (CH₂), cicloalquilo C₃-C₆, O-cicloalquilo C₃-C₆, O-(CH₂)_w-cicloalquilo C₃-C₆, q = 1 o 0; R₅ es alquilo C₁-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, CH₂(CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-cicloalqueno C₅-C₆, CH₂(CHR₆), cicloalqueno C₅-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, Ar₂, (CHR₆), Ar₂, CH₂(CHR₆)_wAr₂, o (CHR₆)_wCH₂Ar₂, en donde w = 0 a 3, Ar₂ es un grupo aromático mono- o bíciclico de 5 a 10 miembros que contiene, opcionalmente, 1 a 4 heteroátomos de anillo seleccionados, independientemente, de N, O y S; R₆ es H o alquilo C₁-C₃; y R₈ a R₂₃ son, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, en donde todos los grupos alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₃, halógeno, OH, OMe, CN, CH₂F y trifluorometilo; en donde, adicionalmente, los grupos alqueno y alquino están sustituidos opcionalmente con fenilo o cicloalquilo C₃-C₆; y en donde los grupos cicloalquilos contienen, opcionalmente, uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados, independientemente, de N, O y S, en donde cuando q es O, X es O, R₃ es H, Z es H, G es NH, Ar₁ es fenilo, R₁ es t-butoxicarbonilo, R₂ es H y R₄ no es Br. Estos compuestos son moduladores de los canales de potasio.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En general, los compuestos de la invención se pueden preparar por procedimientos químicos conocidos, en especial a la luz de la descripción que contiene este documento. Determinados procedimientos para la fabricación de los compuestos de la invención se ofrecen como características adicionales de la invención y se ilustran en los esquemas de reacción que se proporcionan más adelante y en la sección de resultados experimentales. El uso de diversos grupos protectores en estas reacciones también es bien conocido y se pueden encontrar ejemplos de los mismos en la obra *"Protective Groups in Organic Synthesis"*, segunda edición, T.W. Green y P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991, páginas 227-229.

La utilidad de los compuestos de la invención como productos medicinales para modular los canales de potasio y, en consecuencia, para tratar trastornos que resultan afectados por la activación de esos canales, se demuestra por la actividad de los compuestos en ensayos convencionales tales como los que se describen en las secciones de resultados experimentales y biológicos que se ofrecen más adelante. Estos ensayos proporcionan igualmente un medio por el que se pueden comparar las actividades de estos compuestos entre sí y con las de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en mamíferos, incluido el ser humano, en el tratamiento de tales enfermedades.

Como se usa en este documento, las expresiones "que comprende" y "que incluye" se emplean en su sentido abierto, sin limitaciones.

Como se usa en este documento, el término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado porta uno o múltiples sustituyentes. La expresión "no sustituido" significa que el grupo especificado no porta ningún sustituyente.

Como se usa en este documento, la expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado está no sustituido o está sustituido con uno o múltiples sustituyentes.

Como se usa en este documento, el término "alquilo" significa un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin limitaciones, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo y similares.

Como se usa en este documento, el término "alqueno" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace, es decir, un C=C. Ejemplos de grupos alqueno incluyen, sin limitaciones, vinilo, propeno, buteno, penteno, hexeno, hepteno, octeno y similares.

Como se usa en este documento, el término "alquino" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace, es decir, un C≡C. Ejemplos de grupos alquino incluyen, sin limitaciones, acetileno, propargilo, butino, pentino, hexino, heptino, octino y similares.

Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo" significa un hidrocarburo cíclico saturado. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

Como se usa en este documento, el término “cicloalqueno” significa un hidrocarburo cíclico que tiene al menos un doble enlace, es decir, un C=C. Ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen, sin limitaciones, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno y similares.

5 Como se usa en este documento, el término “cicloalquino” significa un hidrocarburo cíclico que tiene al menos un triple enlace, es decir, un C≡C. Ejemplos de grupos cicloalquino incluyen, sin limitaciones, ciclohexino, cicloheptino, ciclooctino y similares.

Como se usa en este documento, el término “alcoxi” significa un grupo alquilo saturado, de cadena lineal o ramificada, unido mediante oxígeno. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin limitaciones, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, terc-pentoxi, hexoxi, heptoxi, octoxi, y similares.

10 Como se usa en este documento, el término “alqueno” significa un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada en el que se elimina un átomo de hidrógeno de cada uno de los carbonos terminales. Ejemplos de grupos alqueno incluyen, sin limitaciones, metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno y similares.

15 Como se usan en este documento, las expresiones “cicloalquilarilo” y “(CH₂)-cicloalquil (C₃-C₁₂)-arilo (C₆-C₁₀)” incluyen sistemas de anillos lineales y/o fusionados tales como 2,3-dihidro-1H-indeno, 2-metil-2,3-dihidro-1H-indeno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 1-ciclopentilbenceno, 1-(2-metilciclopentil)benceno, 1-(3-metilciclopentil)benceno, 1-ciclohexilbenceno, 1-(2-metilciclohexil)benceno, 1-(3-metilciclohexil)benceno, 1-(4-metilciclohexil)benceno, y similares.

Como se usa en este documento, el término “halo” o “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo.

20 Como se usa en este documento, el término “arilo” significa un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por la eliminación de hidrógeno. Ejemplos de grupos arilo incluyen, sin limitaciones, fenilo, bifenilo, naftilo y similares.

25 Como se usan en este documento, los términos “heterocíclico” y “heterocíclico” significan un grupo cíclico aromático o no aromático que contiene uno a cuatro heteroátomos, seleccionados independientemente, cada uno de ellos, de O, S y N, en donde cada grupo tiene de 3 a 10 átomos en su sistema de anillo. Grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen solamente 3 átomos en su sistema de anillos, en tanto que los grupos heterocíclicos aromáticos tienen al menos 5 átomos en su sistema de anillos. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos fusionados tales como anillos benzo-fusionados y similares. Un ejemplo de grupo heterocíclico de 3 miembros es aziridina; un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidino (derivado de azetidina); un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo; un grupo heterocíclico de 7 miembros es azepino, y un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolino.

30 Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen, sin limitaciones, pirrolidino, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydrotienilo, tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperidina, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidino, oxepanilo, tiepanilo, oxazepino, diazepino, tiazepino, 1,2,3,6-tetrahydropiridinilo, 2-pirrolino, 3-pirrolino, indolino, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihydropiranilo, dihydrotienilo, dihydrofuranilo, pirazolidino, imidazolinilo, imidazolidino, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolinilo.

35 Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos (heteroarilo) incluyen, sin limitaciones, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo.

40 Cuando ello es posible, los citados grupos pueden estar unidos a través de C o N. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N), o pirrol-3-ilo (unido por C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido por N), o imidazol-3-ilo (unido por C). Los grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de carbono, azufre o nitrógeno de anillo con uno o dos oxígenos (oxo) por anillo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo es 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

45 Ejemplos de anillos aromáticos heterocíclicos, de cinco o seis miembros, con uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre incluyen, sin limitaciones, isotiazolilo, piridinilo, piridiazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y similares.

50 Ejemplos de anillos heterocíclicos de cinco a ocho miembros, con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, parcialmente saturados, completamente saturados o completamente insaturados, incluyen, sin limitaciones, 3H-1,2-oxatolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo y similares. Ejemplos adicionales de anillos de cinco miembros son furilo, tienilo, 2H-pirrolilo, 3H-pirrolilo, pirrolilo, 2-pirrolino, 3-pirrolino, pirrolidino, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2H-imidazolilo, 2-imidazolinilo, imidazolidino, pirazolilo, 2-pirazolinilo, pirazolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2-ditolilo, 1,3-ditolilo, 3H-1,2-oxatolilo,

1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3,4-oxatriazolilo, 1,2,3,5-oxatriazolilo, 3H-1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, 1,3,4-dioxazolilo, 5H-1,2,5-oxatriazolilo y 1,3-oxatiolilo. Ejemplos adicionales de anillos de seis miembros son 2H-piranilo, 4H-piranilo, piridinilo, piperidinilo, 1,2-dioxinilo, 1,3-dioxinilo, 1,4-dioxinilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piridazínilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-tritianilo, 4H-1,2-oxazinilo, 6H-1,3-oxazinilo, 6H-1,2-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, 2H-1,2-oxazinilo, 4H-1,4-oxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,4-oxazinilo, o-isoxazinilo, p-isoxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,2,6-oxatiazinilo, 1,4,2-oxadiazinilo y 1,3,5,2-oxadiazinilo. Ejemplos adicionales de anillos de siete miembros son azeplinilo, oxepinilo, tiepinilo y 1,2,4-diazepinilo. Ejemplos adicionales de anillos de ocho miembros son ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo.

Ejemplos de anillos bicíclicos están compuestos por la fusión de dos anillos de cinco o seis miembros parcialmente saturados, completamente saturados o completamente insaturados, tomados de forma independiente, que opcionalmente tienen uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, son indolizínilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-isoindolilo, indolinilo, ciclopenta(b)piridinilo, pirano(3,4-b)pirrolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzo(b)tienilo, benzo(c)tienilo, 1H-indazolilo, indoxazinilo, benzoxazolilo, antranililo, benziimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, indenilo, isoindenilo, naftilo, tetralinilo, decalinilo, 2H-1-benzopiranilo, pirido(3,4-b)piridinilo, pirido(3,2-b)piridinilo, pirido(4,3-b)piridinilo, 2H-1,3-benzoxazinilo, 2H-1,4-benzoxazinilo, 1H-2,3-benzoxazinilo, 4H-3,1-benzoxazinilo, 2H-1,2-benzoxazinilo y 4H-1,4-benzoxazinilo.

Ejemplos de grupos heterocíclicos de 3 a 10 miembros incluyen, sin limitaciones, oxetano, azetidina, tetrahydrofurano, pirrolidina, 2,5-dihidro-1H-pirrol, 1,3-dioxalano, isoxazolidina, oxazolidina, pirazolidina, imidazolidina, pirrolidin-2-ona, tetrahydrotiofeno-1,1-dióxido, pirrolidin-2,5-diona, tetrahydro-2H-pirano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4-dioxano, morfolino, piperazina, tiomorfolino, piperidin-2-ona, piperidin-4-ona, tiomorfolino-1,1-dióxido, 1,3-oxazinan-2-ona, morfolin-3-ona, piperazin-2-ona, azepan, 1,4-oxazepan, 1,4-diazepan, azepan-2-ona, 1,4-diazepan-5-ona, quinuclidina, 2-aza-biciclo[2,2,1]heptano, 8-aza-biciclo[3.2.1]octano, 5-oxa-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptan-3-ona, 2-oxa-5-aza-biciclo [2.2.2]octan-3-ona, 1-metil-5,6-pirrolil-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano, 6-aza-biciclo[3.2.1]octano, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-ona, 2,2-dimetil-tetrahydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol, 3,3-ciclohexilpirrolidina, 1,5-dioxa-9-azaspiro[5.5]undecano, octahidro-1H-isoindol, decahidroquinolina, decahidroisoquinolina, octahidropirrol[1,2a] pirazina, octahidro-1H-pirido[1,2a]pirazina, octahidropirrol[3,4-c]piridin-3-ona, decahidropirazino[1,2-a]azepina, furano, 1H-pirrol, isoxazol, oxazol, 1H-tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, piridin-2(1H)-ona, 1,4,5,6-tetrahydrociclopenta[c]pirazol, 6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazol, 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, imidazo[2,1-b][1,3,4-c]piridina, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridina, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pirazina, 4,5,6,7-tetrahydrotiazol [5,4-c]piridina, 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, quinolina, isoquinolina, 2,3-dihydrobenzofurano, 5,6,7,8-tetrahydroquinolina, 3,4-dihidro-1H-isocromeno, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, 4H-benzo[d][1,3]dioxano, 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina, benzofurano, 1H-indol, benzo[d]oxazol, 1H-benzo[d]imidazol, H-imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[1,2-a]pirimidina, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pirazin-3(2H)-ona, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina, 2,3,4,5-tetrahydrobenzo [f][1,4]oxazepina, 5,6,7,8-tetrahydro-4H-isoxazolo[4,3-d]azepina y 6,7,8,9-tetrahydro-2H-[1,2,4]triazolo[4,3-g] [1,4]-diazepin-3(5H)-ona.

Es necesario entender que si es posible unir o fijar de cualquier otra manera un resto carbocíclico o heterocíclico a un sustrato designado, a través de diferentes átomos de anillo sin establecer un punto específico de unión, entonces todos los puntos están contemplados, ya sea a través de un átomo de carbono o, por ejemplo, de un átomo de nitrógeno trivalente. Por ejemplo, el término "piridilo" significa 2-, 3- o 4-piridilo, y el término "tienilo" significa 2- o 3-tienilo, etc.

Como se usa en este documento, los términos "tratar", "tratado" o "tratamiento" incluyen los tratamientos preventivos (por ejemplo, profiláctico) y paliativos.

Como se usa en este documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" pretende significar que un componente mencionado tal como una sal, éster o solvato es fisiológicamente tolerable a las dosis que se administran. Los expertos en la técnica conocen perfectamente sales, ésteres, solvatos, vehículos, diluyentes, jarabes y restantes sustancias farmacéuticamente aceptables.

Por ejemplo, la expresión "sales de ácido farmacéuticamente aceptables" hace referencia a sales por adición de ácidos formadas por ácidos que proporcionan aniones atóxicos. Los aniones farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitaciones, sales de acetato, aspartato, benzoato, bicarbonato, carbonato, bisulfato, sulfato, cloruro, bromuro, bencenosulfonato, metilsulfonato, fosfato, fosfato ácido, lactato, maleato, malato, malonato, fumarato, tartrato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, glucuronato, gluconato, oxalato, palmitato, pamoato, sacarato, estearato, succinato, tosilato y trifluoroacetato, entre una serie de otros muchos ejemplos. Las hemisales, que incluyen, sin limitaciones, hemisales de sulfato, también están dirigidas a la invención. Para consultar las sales apropiadas, véase *"Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use"*, de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen las sales por adición de ácido y de base (incluidas las disales) de los mismos. Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se pueden preparar por la reacción de un compuesto de la fórmula I con el ácido deseado; por eliminación de un

grupo protector de un precursor adecuado del compuesto de fórmula I, o por apertura del anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, utilizando el ácido o la base deseada; y por conversión de una sal del compuesto de fórmula I en otra por la reacción con un ácido o una base apropiada, o haciéndola pasar a través de una columna de intercambio de iones adecuada.

- 5 Por ejemplo, sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que producen sales atóxicas. Los ejemplos incluyen sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, estearato, formiato, fosfato/hidrógeno-fosfato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, hidrocloruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, sacarato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Sales básicas adecuadas están formadas por bases que producen sales atóxicas. Los ejemplos incluyen sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, cinc, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio y trometamina. Para consultar las sales adecuadas, véase *"Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use"*, de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

- 15 Como se usa en este documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" comprende los excipientes, aglutinantes, lubricantes, agentes para formación de comprimidos, desintegrantes, conservantes, antioxidantes, aromas y colorantes utilizados típicamente en la técnica de formulación de productos farmacéuticos. Ejemplos de tales agentes incluyen, sin limitaciones, almidón, carbonato de calcio, fosfato cálcico dibásico, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, polietilenglicoles, polisorbato, glicoles, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, y Povidona. Adicionalmente, desintegrantes tales como glicolato sódico de almidón; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y SiO₂; y potenciadores de solubilidad tales como ciclodextrinas, entre un muy levado número de otros ejemplos para cada grupo, están dirigidos a la invención. Estos materiales y los métodos para su empleo son bien conocidos en la técnica farmacéutica. Se ofrecen ejemplos adicionales en Kibbe, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Londres, Pharmaceutical Press, 2000.

Como se usa en este documento, la expresión "solvato farmacéuticamente aceptable" se emplea para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o múltiples moléculas de un disolvente farmacéuticamente aceptable, incluidos, sin limitaciones, agua y etanol. De este modo, el término "solvato" incluye un hidrato como un ejemplo y un etanolato, como un ejemplo adicional.

- 30 Como se usa en este documento, el término "hiperexcitabilidad", utilizado en referencia a un trastorno del sistema nervioso, indica un trastorno neuromuscular que se distingue por una actividad neuronal excesiva. Esta actividad excesiva puede incluir, por ejemplo, actividad neuronal espontánea o un exceso de actividad en respuesta a estímulos fisiológicos. Las enfermedades que se caracterizan por una hiperexcitabilidad del sistema nervioso son bien conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, epilepsia, trastorno bipolar, migraña, otros trastornos convulsivantes y dolor neuropático. Los compuestos de la invención son aplicables en el tratamiento de trastornos que se distinguen por la hiperexcitabilidad del sistema nervioso por medio de la modulación de voltaje de los canales de potasio (K⁺) KCNQ.

- 40 Como se usa en este documento, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" pretende indicar la cantidad o dosis de un compuesto de la invención capaz de reducir o mejorar al menos un síntoma de un trastorno caracterizado por la hiperexcitabilidad del sistema nervioso. Una cantidad terapéuticamente efectiva incluye la cantidad de un compuesto de la invención necesaria para modular los canales iónicos KCNQ2/3 tras su administración a un sujeto. Modulación incluye activación o inhibición de los canales iónicos KCNQ2/3, que se puede determinar usando métodos bien conocidos en la técnica tales como los que se mencionan más adelante en los Ejemplos.

Las siguientes preparaciones y Ejemplos no limitantes ilustran la producción de los compuestos de la invención.

- 45 En una forma de realización, la invención ofrece una composición que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables y al menos uno de los elementos siguientes: una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, y un éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.
- 50 En otra forma de realización, la invención ofrece una composición farmacéutica pediátrica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables, un jarabe para uso pediátrico, y al menos uno de los elementos siguientes: una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, un éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, y un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.
- 55 En todavía una forma de realización adicional, la invención ofrece un comprimido masticable, apto para el uso farmacéutico en pediatría, que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los elementos siguientes: una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuti-

camente aceptable de un compuesto de fórmula I, y un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

Esta invención incluye todos los tautómeros y sales de compuestos de esta invención. Asimismo, la presente invención incluye todos los compuestos de esta invención en los que uno o más átomos están sustituidos con un isótopo radioactivo del mismo.

5 En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)R_5 .

En una forma de realización adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)OR_5 .

10 En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)SR_5 .

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)R_5 .

15 En una forma de realización adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)OR_5 .

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)SR_5 .

En una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que n es 1 y $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)R_5 .

20 En una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que n es 1 y $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)OR_5 .

En una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que n es 1 y $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)SR_5 .

25 En una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que n es 1 y $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)R_5 .

En una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que n es 1 y $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)OR_5 .

En una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que n es 1 y $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)SR_5 .

30 En una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que n es 2 y $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)R_5 .

En una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que n es 2 y $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)OR_5 .

35 En una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que n es 2 y $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)SR_5 .

En una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que n es 2 y $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)R_5 .

En una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que n es 2 y $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)OR_5 .

40 En una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que n es 2 y $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)SR_5 .

En una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que n es 3 y $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)R_5 .

45 En una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que n es 3 y $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)OR_5 .

En una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que n es 3 y $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)SR_5 .

En una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que n es 3 y $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)R_5 .

En una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que n es 3 y $\text{NH-C(=X)-(Y)}_o\text{-R}_5$ es NHC(=S)OR_5 .

- 5 En una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que n es 3 y NH-C(=X)-(Y)₀-R₅ es NHC(=O)SR₅.

En una forma de realización adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que U es CR' y R' es H, halógeno, trifluorometilo o metilo.

- En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que Z es H, halógeno, trifluorometilo o metilo.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que Z es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆, CF₃, OCF₃ o cicloalquilo C₃-C₆.

En una forma de realización adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que Z es H, OH, CN, CH₂CN, OCH₃ o CH₂OCH₃.

- 15 En una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que NH-C(=X)-(Y)_n-R₅ es NHC(=O)R₅ y Z es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆, CF₃, OCF₃ o cicloalquilo C₃-C₆.

En todavía otra forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)R_5 ; n es 1; R_3 y R_4 son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, Cl, Br o F; y Z es H, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, CF_3 , OCF_3 o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$.

- 20 En una forma de realización todav más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que NH-C(=X)-(Y)_q-R₅ es NHC(=O)R₅; n es 2; R₃ y R₄ son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, Cl, Br o F; y Z es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆, CF₃, OCF₃ o cicloalquilo C₃-C₆.

En una forma de realización todavía más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que $\text{NH-C(=X)-(Y)}_n\text{-R}_5$ es NHC(=O)R_5 ; n es 3; R_3 y R_4 son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, Cl, Br o F; y Z es H, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, CF_3 , OCF_3 o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$.

- En todavía otra forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)OR_5 ; n es 1; R_3 y R_4 son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, Cl, Br o F; y Z es H, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, CF_3 , OCF_3 o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$.

En una forma de realización todavía más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)OR_5 ; n es 2; R_3 y R_4 son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, Cl, Br o F; y Z es H, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, CF_3 , OCF_3 o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$.

En todavía otra forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)OR_5 ; n es 3; R_3 y R_4 son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, Cl, Br o F; y Z es H, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, CF_3 , OCF_3 o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$.

- 35 En una forma de realización todavía más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que X es O, q es cero, R₅ es terc-butilo o neopentilo, y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

En otra forma de realización todavía más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que X es O, q es 1, Y es O, R₅ es terc-butilo o neopentilo, y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

- En una forma de realización todavía más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que X es O, q es cero, R₅ es (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_wCH₂-cicloalquilo C₃-C₆, CH₂(CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-cicloalqueno C₅-C₆, o CH₂(CHR₆)_w-cicloalqueno C₅-C₆; y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

En una forma de realización todavía más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que X es O, q es 1, Y es O, R₅ es (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_wCH₂-cicloalquilo C₃-C₆, CH₂(CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-cicloalqueno C₅-C₆, o CH₂(CHR₆)_w-cicloalqueno C₅-C₆; y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

- 45 En una forma de realización todavía más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que X es O, q es cero, R₅ es alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, o Ar; y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

En otra forma de realización todavía más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que X es O, q es 1, Y es O, R₅ es alquienilo C₂-C₆, alquinoilo C₂-C₆, o Ar₂; y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

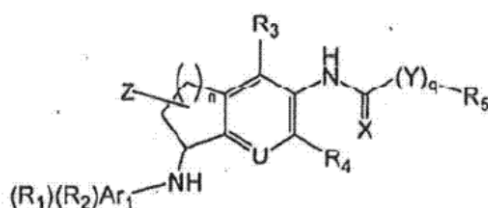
En una forma de realización todavía más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que X es O, q es cero, R₅ es (CHR₆)_wAr₂, CH₂(CHR₆)_wAr₂ o (CHR₆)_wCH₂Ar₂, y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

En una forma de realización todavía más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que X es O, q es 1, Y es O, R₅ es (CHR₆)_wAr₂, CH₂(CHR₆)_wAr₂ o (CHR₆)_wCH₂Ar₂, y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

- 5 En una forma de realización adicional, todavía más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que X es O, q es cero, R₅ es terc-butilo o neopentilo; R₁ es halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi; y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

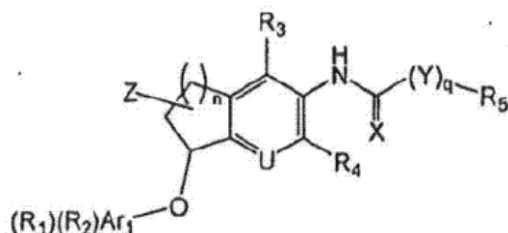
En todavía una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que X es O, q es 1, Y es O, R₅ es terc-butilo o neopentilo; R₁ es halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi; y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

- 10 En una forma de realización, la invención proporciona compuestos de la fórmula I-N,



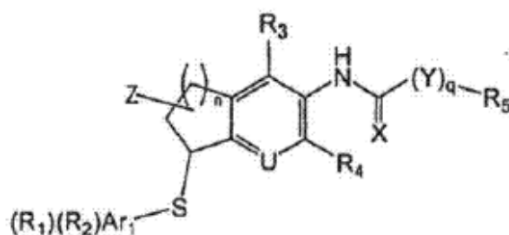
I-N

En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de la fórmula I-O,



I-O

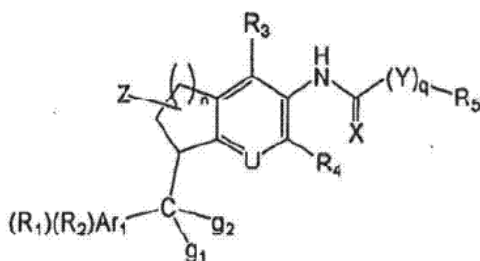
En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de la fórmula I-S,



I-S

15

En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de la fórmula I-Cgg.



I-Cgg

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-N, en donde $NH-C(=X)-(Y)_q-R_5$ es $NHC(=O)R_5$.

5 En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-N, en donde $NH-C(=X)-(Y)_q-R_5$ es $NHC(=O)OR_5$.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-N, en donde $NH-C(=X)-(Y)_q-R_5$ es $NHC(=S)SR_5$.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-N, en donde $NH-C(=X)-(Y)_q-R_5$ es $NHC(=S)R_5$.

10 En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-N, en donde $NH-C(=X)-(Y)_q-R_5$ es $NHC(=S)OR_5$.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-N, en donde $NH-C(=X)-(Y)_q-R_5$ es $NHC(=O)SR_5$.

15 En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-O, en donde $NH-C(=X)-(Y)_q-R_5$ es $NHC(=O)R_5$.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-O, en donde $NH-C(=X)-(Y)_q-R_5$ es $NHC(=O)OR_5$.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-O, en donde $NH-C(=X)-(Y)_q-R_5$ es $NHC(=S)SR_5$.

20 En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-O, en donde $NH-C(=X)-(Y)_q-R_5$ es $NHC(=S)R_5$.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-O, en donde $NH-C(=X)-(Y)_q-R_5$ es $NHC(=S)OR_5$.

25 En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-O, en donde $NH-C(=X)-(Y)_q-R_5$ es $NHC(=O)SR_5$.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-S, en donde $NH-C(=X)-(Y)_q-R_5$ es $NHC(=O)R_5$.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-S, en donde $NH-C(=X)-(Y)_q-R_5$ es $NHC(=O)OR_5$.

30 En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-S, en donde $NH-C(=X)-(Y)_q-R_5$ es $NHC(=S)SR_5$.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-S, en donde $NH-C(=X)-(Y)_q-R_5$ es $NHC(=S)R_5$.

35 En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-S, en donde $NH-C(=X)-(Y)_q-R_5$ es $NHC(=S)OR_5$.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-S, en donde $NH-C(=X)-(Y)_q-R_5$ es $NHC(=O)SR_5$.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-Cgg, en donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)R_5 .

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-Cgg, en donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)OR_5 .

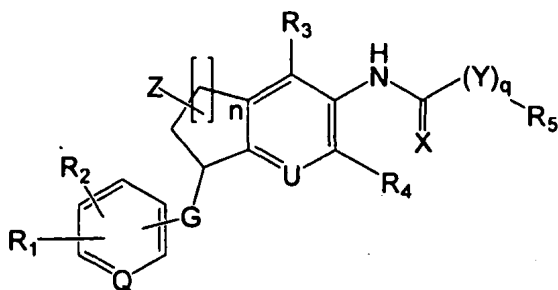
- 5 En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-Cgg, en donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)SR_5 .

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-Cgg, en donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)R_5 .

- 10 En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-Cgg, en donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)OR_5 .

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-Cgg, en donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)SR_5 .

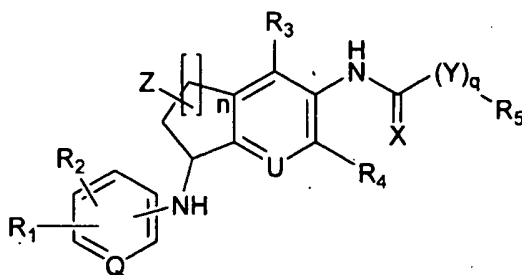
En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-A



I-A

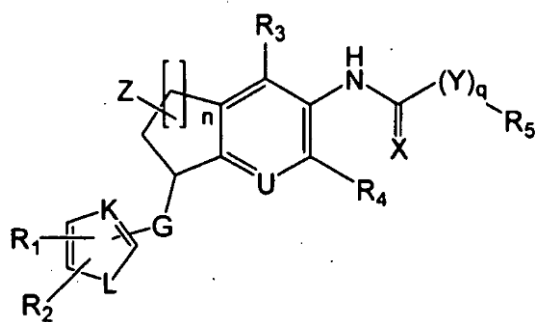
- 15 en la que $Q = \text{CR}_7$ o N , en donde R_7 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de la fórmula I-N-A,



I-N-A

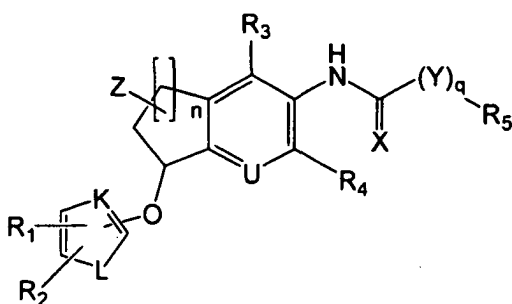
En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-B,



IB

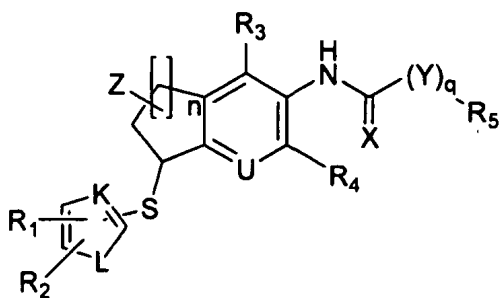
en donde L es O, S, o NH, y K es N o CH.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-O-B,



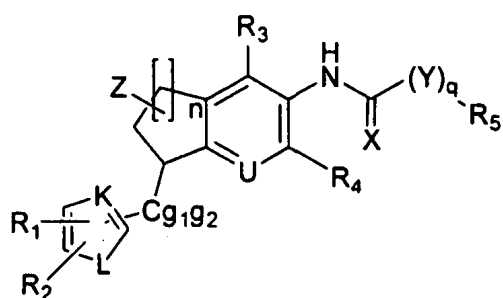
I-O-B

5 En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-S-B,



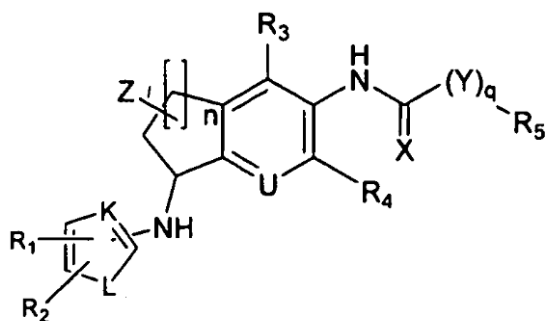
I-S-B

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-Cgg-B,



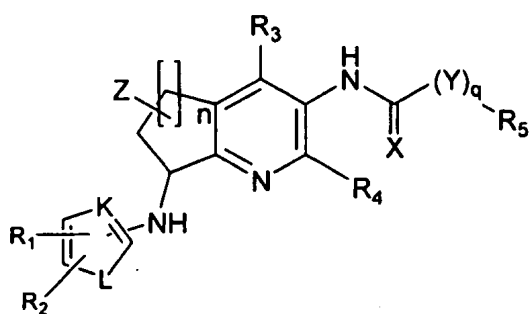
I-Cgg-B

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-N-B,

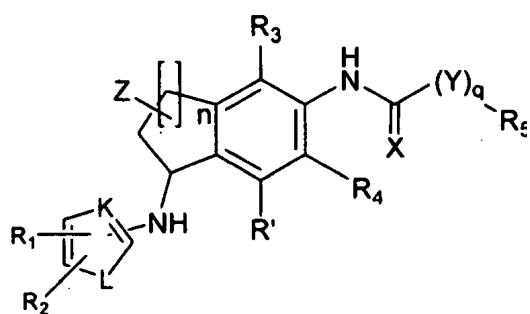


I-N-B

En formas de realización más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-B-1 y I-N-B-2.

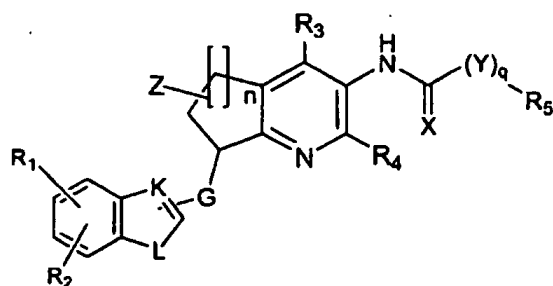


I-N-B-1

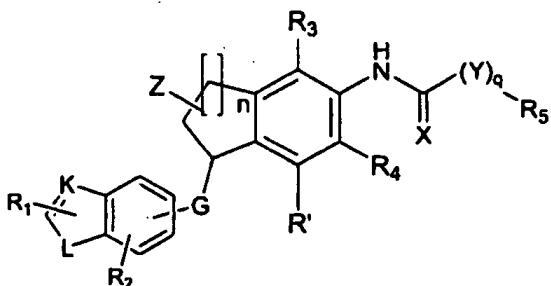


I-N-B-2

En formas de realización adicionales, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IC-1 o IC-2



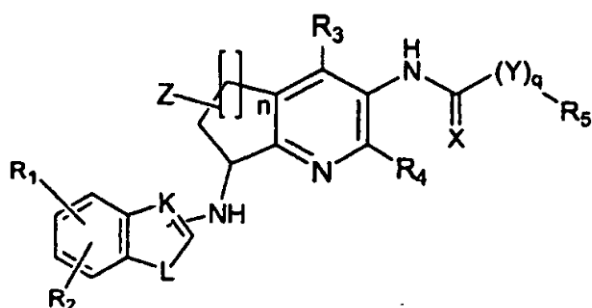
IC-1



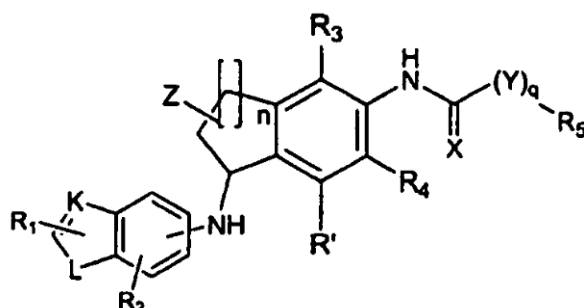
IC-2

en donde L es O, S, o NH, y K es N o CH.

En formas de realización adicionales, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-N-C-1 o I-N-C-2



I-N-C-1



I-N-C-2

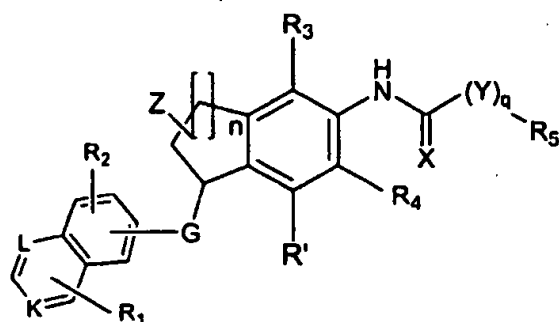
5 en donde L es O, S, o NH, y K es N o CH.

En otras formas de realización, esta invención proporciona compuestos de las fórmulas I-O-C-1 y I-O-C-2, que son compuestos de las fórmulas IC-1 y IC-2 en donde G es O.

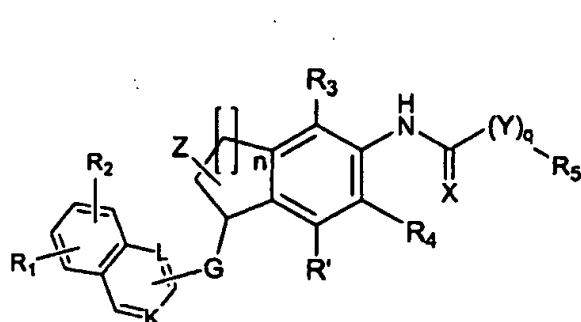
En otras formas de realización, esta invención proporciona compuestos de las fórmulas I-S-C-1 y I-S-C-2, que son compuestos de las fórmulas IC-1 y IC-2 en donde G es S.

10 En otras formas de realización, esta invención proporciona compuestos de las fórmulas I-Cgg-C-1 y I-Cgg-C-2, que son compuestos de las fórmulas IC-1 y IC-2 en donde G es C(g₁)(g₂).

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula ID-1 o ID-2,



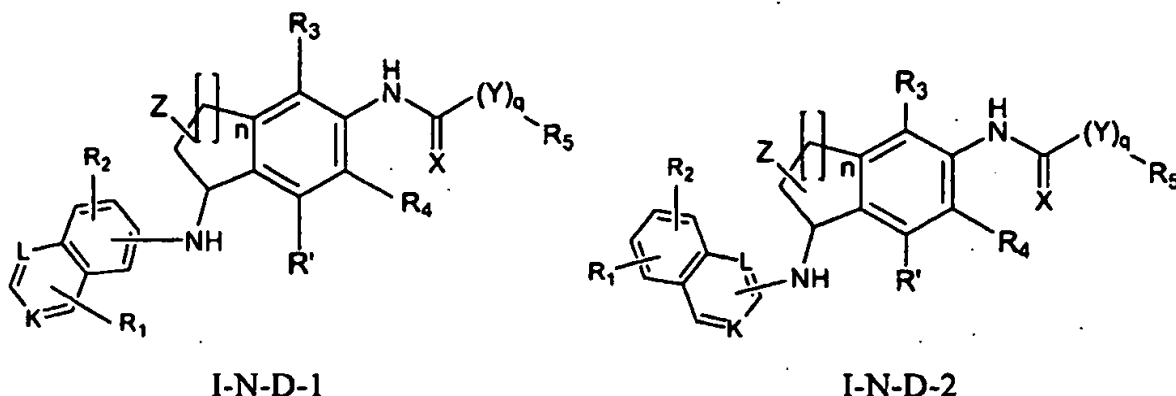
ID-1



ID-2

en donde K y L son, independientemente, N o CH.

En una forma de realización más específica, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I-N-D-1 o I-N-D-2,



en donde K y L son, independientemente, N o CH.

5 En formas de realización adicionales, esta invención proporciona compuestos de las fórmulas I-O-D-1 y I-O-D-2, que son compuestos de las fórmulas ID-1 y ID-2, en donde G es O.

En formas de realización adicionales, esta invención proporciona compuestos de las fórmulas I-S-D-1 y I-S-D-2, que son compuestos de las fórmulas ID-1 y ID-2, en donde G es S.

En formas de realización adicionales, esta invención proporciona compuestos de las fórmulas I-Cgg-D-1 y I-Cgg-D-2, que son compuestos de las fórmulas ID-1 y ID-2, en donde G es C(g₁)(g₂).

10 En una forma de realización más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula IA, en donde NH-C(=X)-(Y)_q-R₅ es NHC(=O)OR₅.

En una forma de realización todavía más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula I-N-A, en donde NH-C(=X)-(Y)_q-R₅ es NHC(=O)R₅ o NHC(=O)OR₅.

15 En otra forma de realización todavía más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula I-O-A, en donde NH-C(=X)-(Y)_q-R₅ es NHC(=O)R₅ o NHC(=O)OR₅.

En una forma de realización todavía más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula I-S-A, en donde NH-C(=X)-(Y)_q-R₅ es NHC(=O)R₅ o NHC(=O)OR₅.

En una forma de realización todavía más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula I-Cgg-A, en donde NH-C(=X)-(Y)_q-R₅ es NHC(=O)R₅ o NHC(=O)OR₅.

20 En una forma de realización todavía más específica, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IA, en donde X es O, q es cero, R₅ es terc-butilo o neopentilo; R₁ es halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi; y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

25 En una forma de realización todavía más específica, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IA, en donde X es O, q es 1, Y es O, R₅ es terc-butilo o neopentilo; R₁ es halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi; y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

En una forma de realización todavía más específica, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IA, en donde X es O, q es cero, R₅ es terc-butilo o neopentilo; U es CR', R' es H, halógeno, trifluorometilo o metilo; R₁ es halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi; y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

30 En una forma de realización todavía más específica, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IA, en donde X es O, q es 1, Y es O, R₅ es terc-butilo o neopentilo; U es CR'; R' es H, halógeno, trifluorometilo o metilo; R₁ es halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi; y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

En una forma de realización todavía más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula IA, en donde NH-C(=X)-(Y)_q-R₅ es NHC(=S)R₅ o NHC(=S)SR₅.

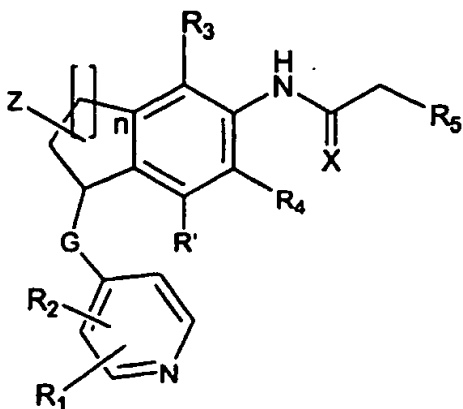
35 En una forma de realización todavía más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula IA, en donde NH-C(=X)-(Y)_q-R₅ es NHC(=S)OR₅ o NHC(=O)SR₅.

En una forma de realización todavía más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula IA, en donde NH-C(=X)-(Y)_q-R₅ es NHC(=O)R₅ o NHC(=O)OR₅.

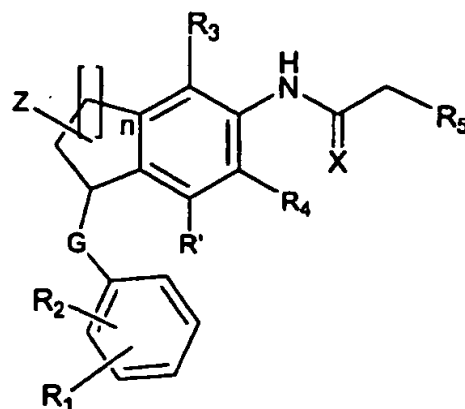
En una forma de realización todavía más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula IA, en donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)R_5 o NHC(=S)SR_5 .

En una forma de realización todavía más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula IA, en donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)OR_5 o NHC(=O)SR_5 .

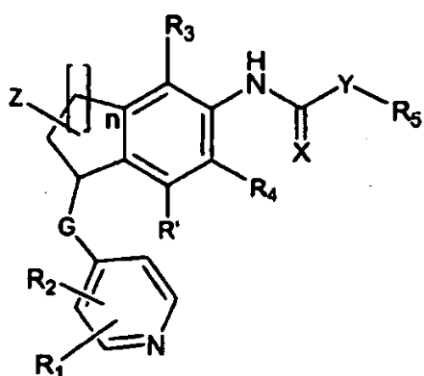
- 5 En formas de realización más específicas, la invención proporciona compuestos de la fórmula IA según las estructuras siguientes:



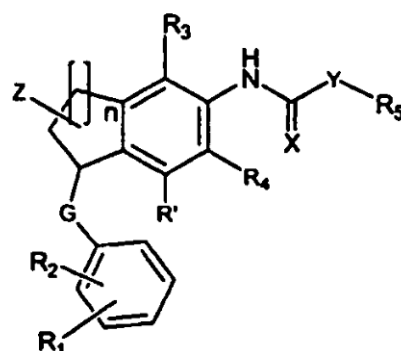
IA-1



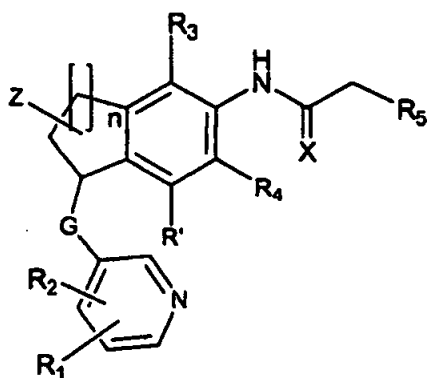
IA-2



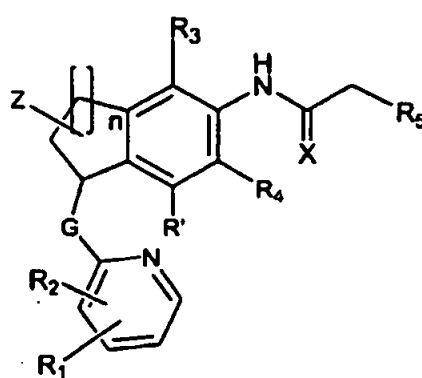
IA-3



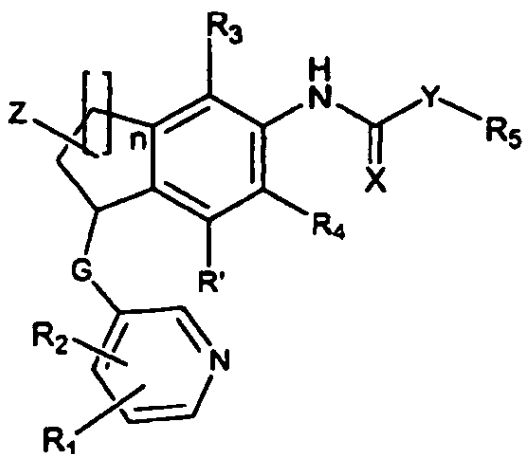
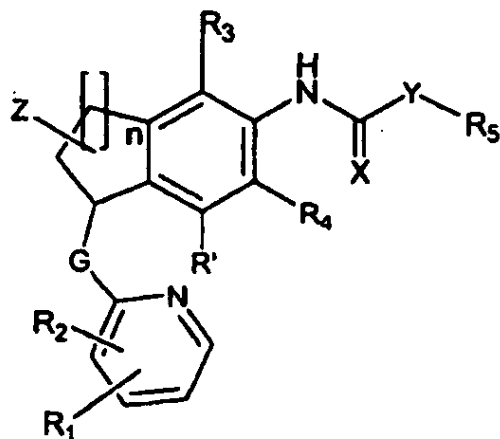
IA-4



IA-5



IA-6

**IA-7****IA-8**

En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7 y IA-8, en donde X es O.

En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7 y IA-8, en donde X es O.

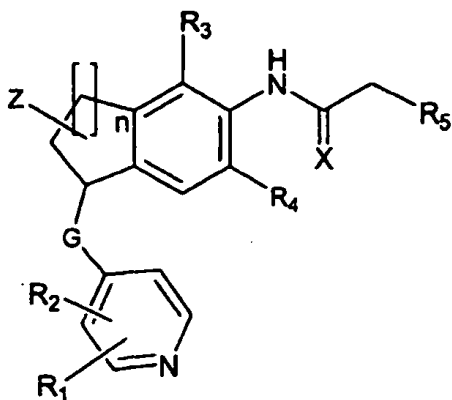
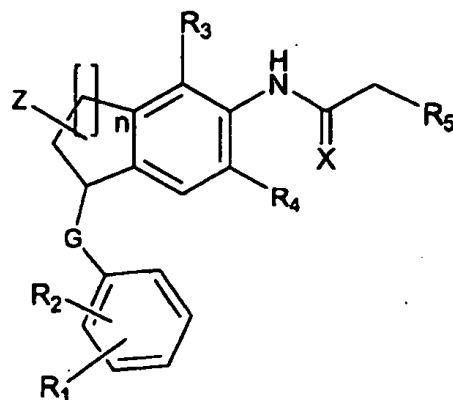
En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7 y IA-8, en donde X es S e Y es S.

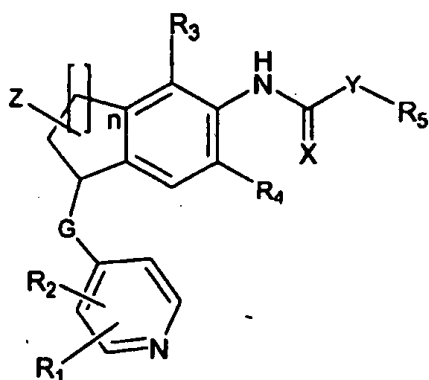
En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7 y IA-8, en donde X es O e Y es S.

En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7 y IA-8, en donde X es S e Y es O.

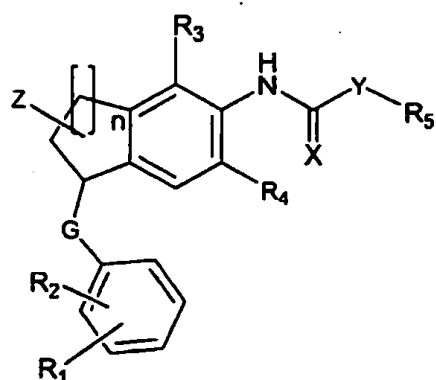
En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7 y IA-8, en donde X es O e Y es O.

En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IA según las estructuras siguientes.

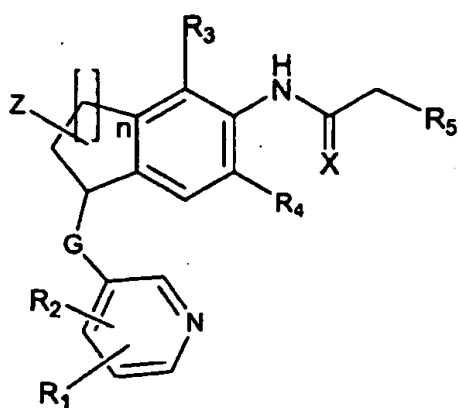
**IA-1a****IA-2a**



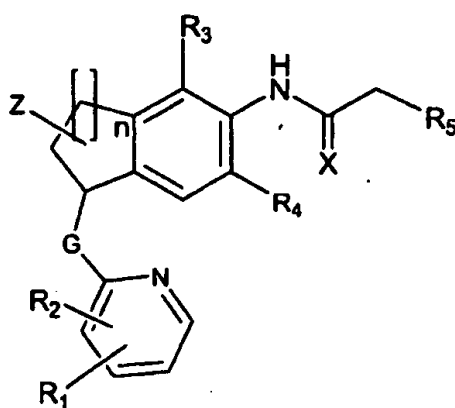
IA-3a



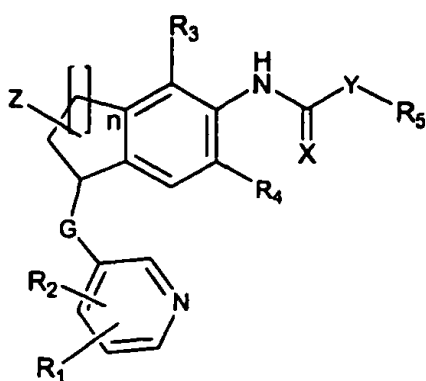
IA-4a



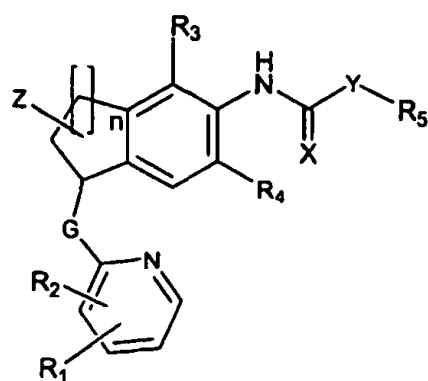
IA-5a



IA-6a



IA-7a



IA-8a

5 En otra forma de realización todavía más preferida, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IB, en donde X es O, q es 1, Y es O, R₅ es terc-butilo o neopentilo; U es CR'; R' es H, halógeno, trifluorometilo o metilo; R₁ es halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi; y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

En otra forma de realización más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula IB, en donde NH-C(=X)-(Y)_q-R₅ es NHC(=S)R₅ o NHC(=S)SR₅.

10 En otra forma de realización más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula IB, en donde NH-C(=X)-(Y)_q-R₅ es NHC(=S)OR₅ o NHC(=O)SR₅.

En otra forma de realización más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula IB, en donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)R_5 o NHC(=O)OR_5 .

En otra forma de realización más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula IB, en donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)R_5 o NHC(=S)SR_5 .

- 5 En otra forma de realización más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula IB, en donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)OR_5 o NHC(=O)SR_5 .

En otra forma de realización más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula IC-1 o IC-2, en donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)R_5 o NHC(=O)OR_5 .

- 10 En otra forma de realización más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula IC-1 o IC-2, en donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)R_5 o NHC(=S)SR_5 .

En otra forma de realización más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula IC-1 o IC-2, en donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)OR_5 o NHC(=O)SR_5 .

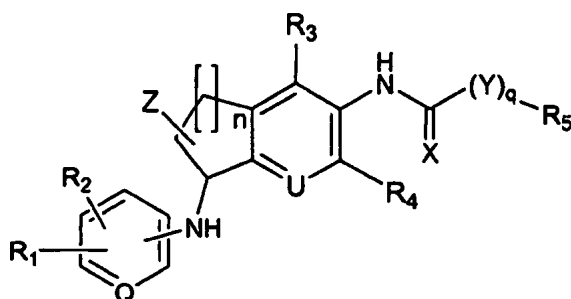
En otra forma de realización más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula ID-1 o ID-2, en donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=O)R_5 o NHC(=O)OR_5 .

- 15 En otra forma de realización más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula ID-1 o ID-2, en donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)R_5 o NHC(=S)SR_5 .

En otra forma de realización más específica, la invención proporciona compuestos de la fórmula ID-1 o ID-2, en donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es NHC(=S)OR_5 o NHC(=O)SR_5 .

- 20 En una forma de realización más específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IA, en donde $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$ es $\text{NHC(=O)-alquilo C}_1\text{-C}_6$, $\text{NHC(=O)-alquilo C}_3\text{-C}_6$, $\text{NHC(=O)-(CH}_2\text{)}_2\text{-cicloalquilo C}_5\text{-C}_6$, o $\text{NHC(=O)O-(CH}_2\text{)}_2\text{-cicloalquilo C}_5\text{-C}_6$.

En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-N-A según la estructura siguiente



I-N-A

En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-N-A, en donde U es N y Q es CH.

- 25 En una forma de realización más específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I-N-A, en donde n es 1; X es O; U es N; y Q es CH.

En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-N-A, en donde n es 1; X es O; U es N; y Q es N.

- 30 En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-N-A, en donde n es 2; X es O; U es N; y Q es CH.

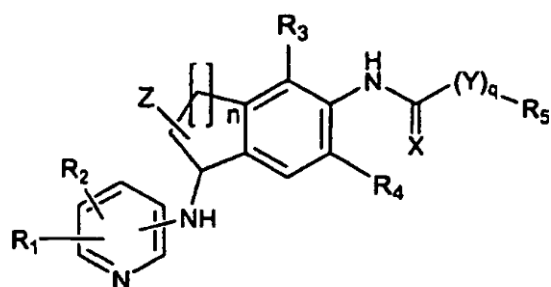
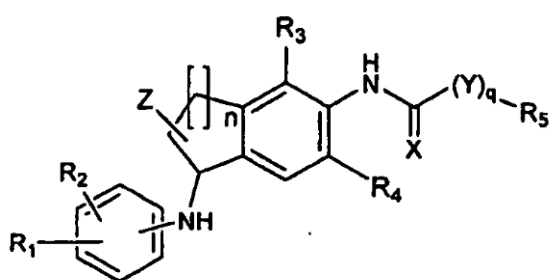
En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-N-A, en donde n es 2; X es O; U es N; y Q es N.

En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-N-A, en donde n es 3; X es O; U es N; y Q es CH.

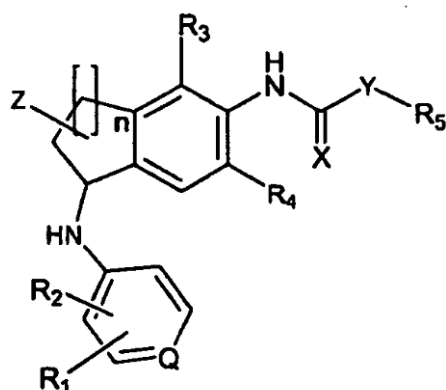
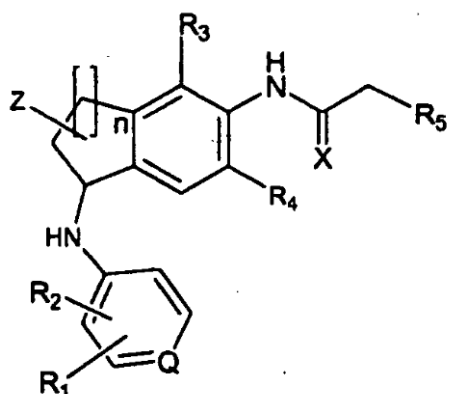
- 35 En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-N-A, en donde n es 3; X es O; U es N; y Q es N.

En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-O-A, en donde U es N y Q es CH.

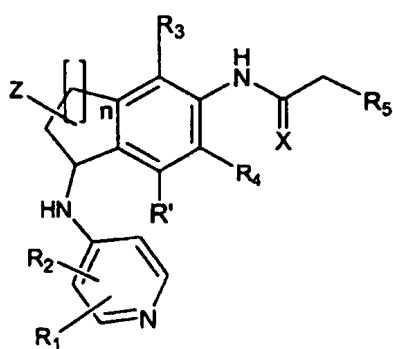
- En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-O-A, en donde n es 1; X es O; U es N; y Q es CH.
- En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-O-A, en donde n es 1; X es O; U es N; y Q es N.
- 5 En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-O-A, en donde n es 2; X es O; U es N; y Q es CH.
- En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-O-A, en donde n es 2; X es O; U es N; y Q es N.
- 10 En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-O-A, en donde n es 3; X es O; U es N; y Q es CH.
- En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-O-A, en donde n es 3; X es O; U es N; y Q es N.
- En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-S-A, en donde U es N y Q es CH.
- 15 En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-S-A, en donde n es 1; X es O; U es N; y Q es CH.
- En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-S-A, en donde n es 1; X es O; U es N; y Q es N.
- En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-S-A, en donde n es 2; X es O; U es N; y Q es CH.
- 20 En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-S-A, en donde n es 2; X es O; U es N; y Q es N.
- En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-S-A, en donde n es 3; U es N; y Q es CH.
- 25 En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-S-A, en donde n es 3; X es O; U es N; y Q es CH.
- En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-Cgg-A, en donde U es N y Q es CH.
- En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-Cgg-A, en donde n es 1; X es O; U es N; y Q es CH.
- 30 En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-Cgg-A, en donde n es 1; X es O; U es N; y Q es N.
- En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-Cgg-A, en donde n es 2; X es O; U es N; y Q es CH.
- En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-Cgg-A, en donde n es 2; X es O; U es N; y Q es N.
- 35 En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-Cgg-A, en donde n es 3; X es O; U es N; y Q es CH.
- En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I-Cgg-A, en donde n es 3; X es O; U es N; y Q es N.
- 40 En formas de realización más específicas, la invención proporciona compuestos de fórmula I-N-A según las estructuras siguientes.



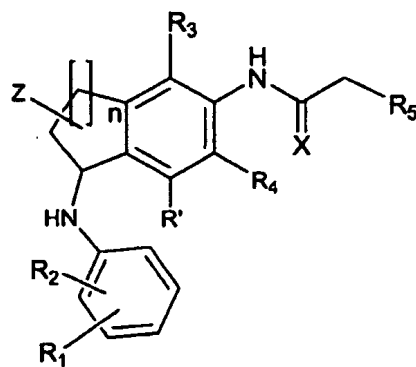
En formas de realización adicionales, más específicas, la invención proporciona compuestos de fórmula I-N-A según las estructuras siguientes.



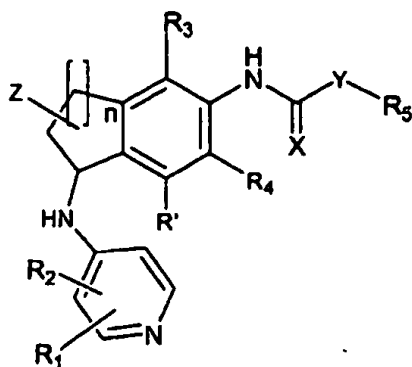
- 5 En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de fórmula I-N-A según las estructuras siguientes



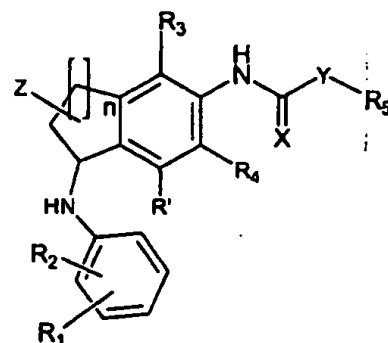
I-N-A-1



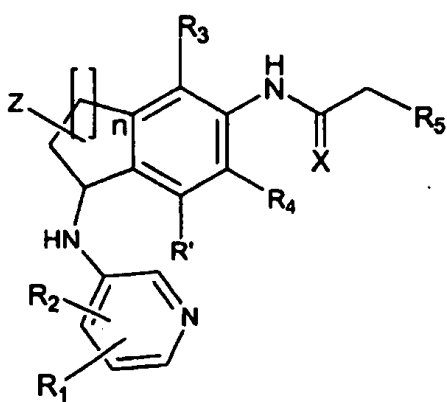
I-N-A-2



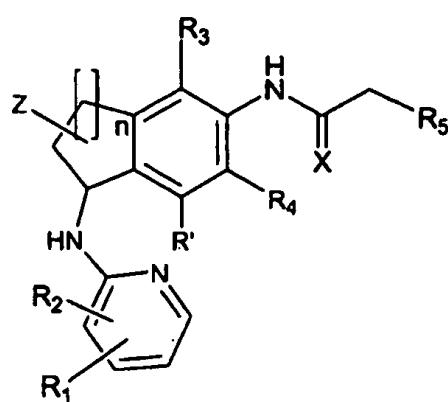
I-N-A-3



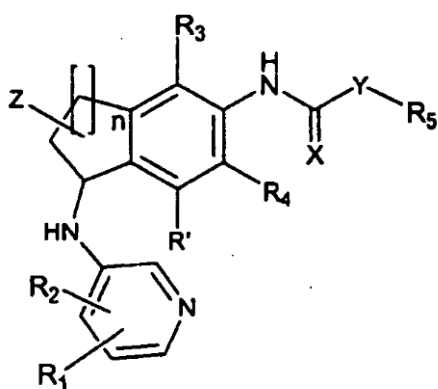
I-N-A-4



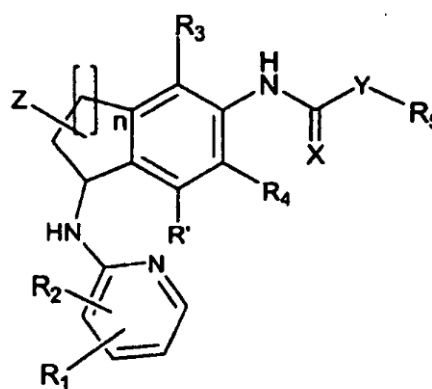
I-N-A-5



I-N-A-6



I-N-A-7



I-N-A-8

5 En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-1, I-N-A-2, I-N-A-3, I-N-A-4, I-N-A-5, I-N-A-6, I-N-A-7 y I-N-A-8, en donde X es S.

En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-1, I-N-A-2, I-N-A-3, I-N-A-4, I-N-A-5, I-N-A-6, I-N-A-7 y I-N-A-8, en donde X es O.

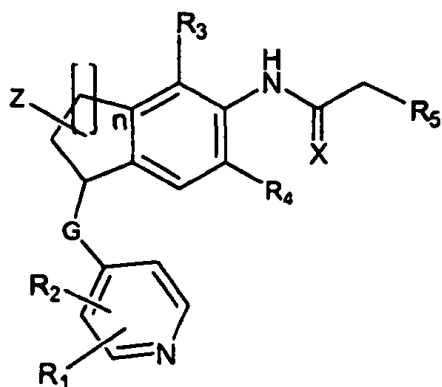
En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-3, I-N-A-4, I-N-A-5, I-N-A-6, I-N-A-7 y I-N-A-8, en donde X es S e Y es S.

En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-3, I-N-A-4, I-N-A-5, I-N-A-6, I-N-A-7 y I-N-A-8, en donde X es O e Y es S.

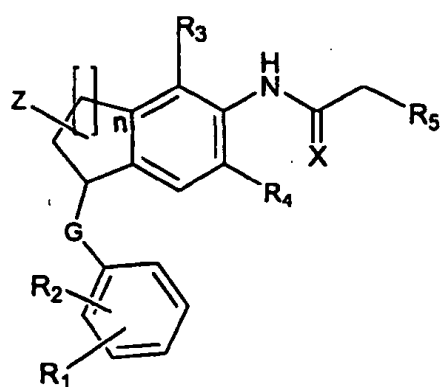
En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-3, I-N-A-4, I-N-A-5, I-N-A-6, I-N-A-7 y I-N-A-8, en donde X es S e Y es O.

- 5 En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-3, I-N-A-4, I-N-A-5, I-N-A-6, I-N-A-7 y I-N-A-8, en donde X es O e Y es O.

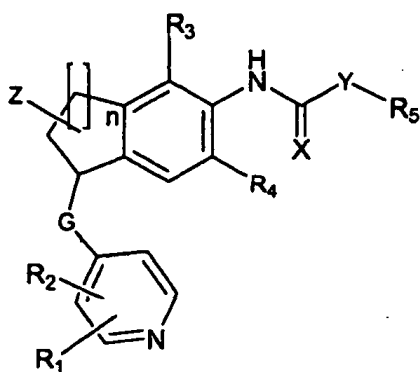
En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de fórmula I-N-A según las estructuras siguientes



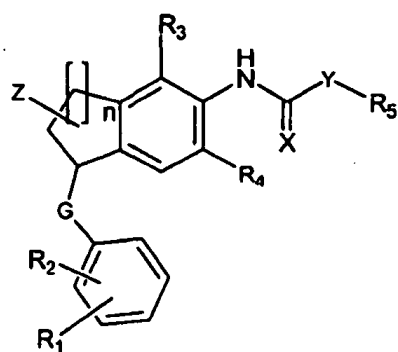
I-A-1a



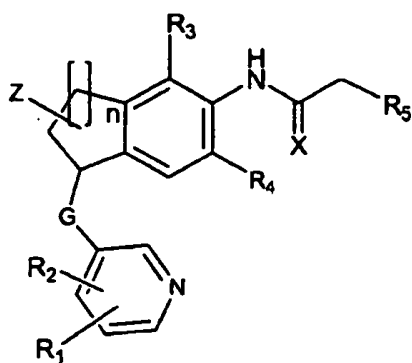
I-A-2a



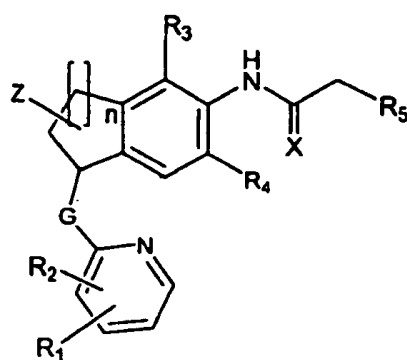
I-A-3a



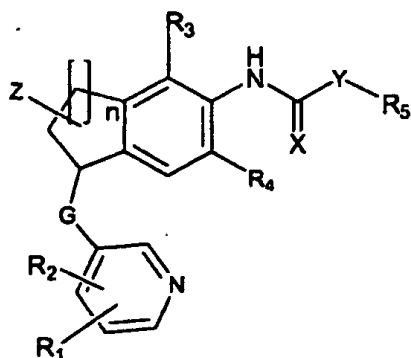
I-A-4a



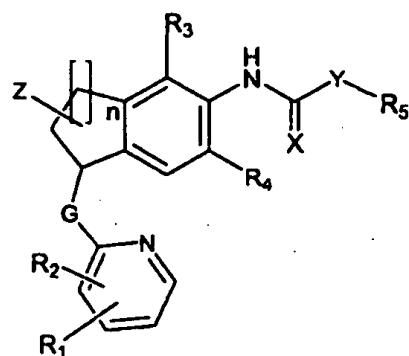
I-A-5a



I-A-6a



I-A-7a



I-A-8a

En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-A-1a, I-A-2a, I-A-3a, I-A-4a, I-A-5a, I-A-6a, I-A-7a y I-A-8a, en donde G es O.

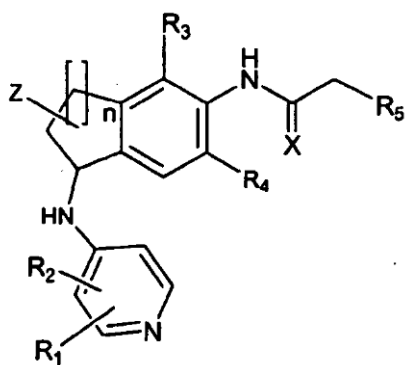
5 En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-A-1a, I-A-2a, I-A-3a, I-A-4a, I-A-5a, I-A-6a, I-A-7a y I-A-8a, en donde G es S.

En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-A-1a, I-A-2a, I-A-3a, I-A-4a, I-A-5a, I-A-6a, I-A-7a y I-A-8a, en donde G es C(g₁)(g₂).

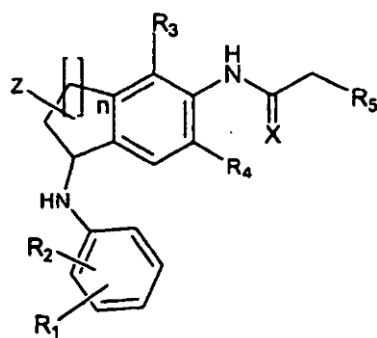
En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-A-1a, I-A-2a, I-A-3a, I-A-4a, I-A-5a, I-A-6a, I-A-7a y I-A-8a, en donde G es CH₂.

10 En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-A-1a, I-A-2a, I-A-3a, I-A-4a, I-A-5a, I-A-6a, I-A-7a y I-A-8a, en donde G es CH(CH₃).

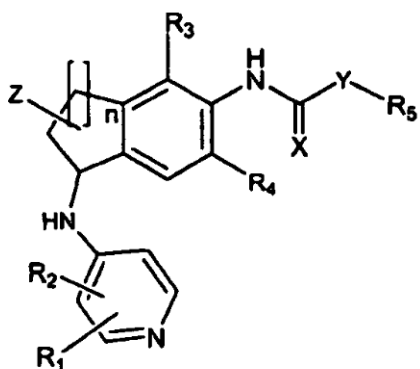
En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-A-1a, I-A-2a, I-A-3a, I-A-4a, I-A-5a, I-A-6a, I-A-7a y I-A-8a, en donde G es NH según las estructuras siguientes.



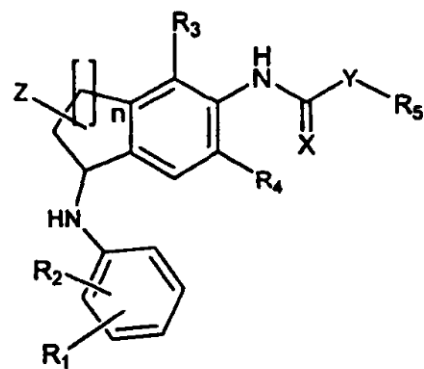
I-N-A-1a



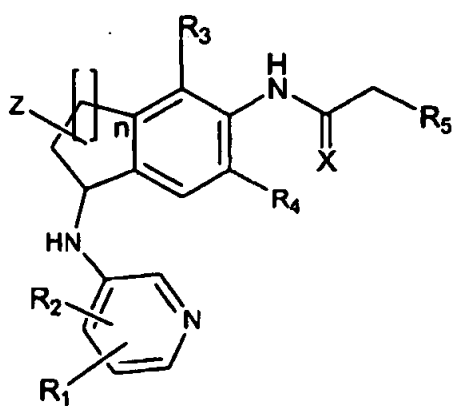
I-N-A-2a



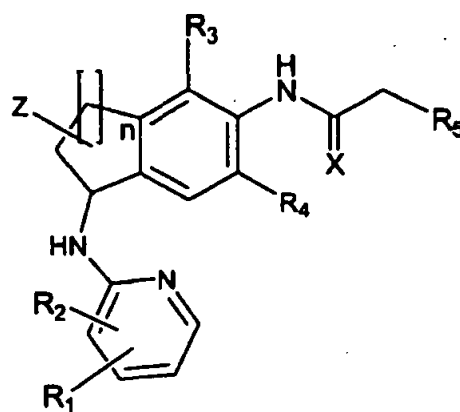
I-N-A-3a



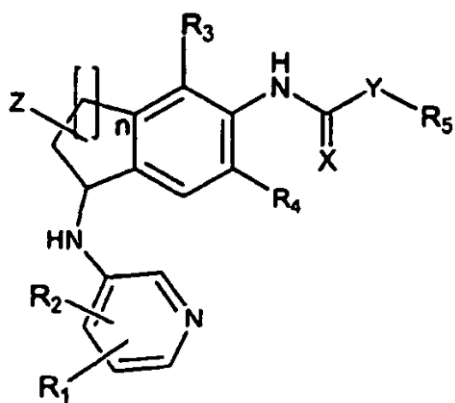
I-N-A-4a



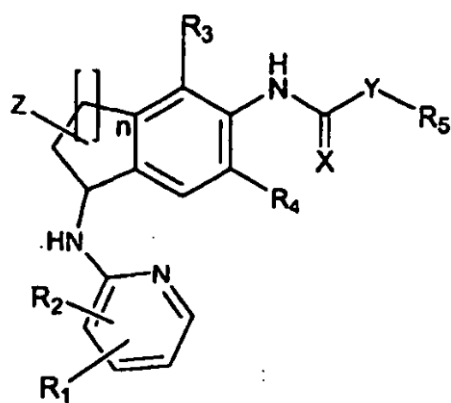
I-N-A-5a



I-N-A-6a



I-N-A-7a



I-N-A-8a

5 En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-1a, I-NA-2a, I-NA-3a, I-NA-4a, I-N-A-5a, I-N-A-6a, I-N-A-7a y I-N-A-8a, en donde X es S y Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido.

En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-1a, I-N-A-2a, I-N-A-3a, I-N-A-4a, I-N-A-5a, I-N-A-6a, I-N-A-7a y I-N-A-8a, en donde X es O y Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido.

10 En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-1a, I-N-A-2a, I-N-A-3a, I-N-A-4a, I-N-A-5a, I-N-A-6a, I-N-A-7a y I-N-A-8a, en donde n es 1; X es O; y Z es H.

En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-1a, I-N-A-2a, I-N-A-3a, I-NA-4a, I-N-A-5a, I-N-A-6a, I-N-A-7a y I-N-A-8a, en donde n es 2; X es O; y Z es H.

En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-1a, I-NA-2a, I-NA-3a, I-NA-4a, I-N-A-5a, I-N-A-6a, I-N-A-7a y I-N-A-8a, en donde n es 3; X es O; y Z es H.

- 5 En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-3a, I-N-A-4a, I-N-A-5a, I-N-A-6a, I-N-A-7a y I-N-A-8a, en donde X es S; Y es S; y Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido.

En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-3a, I-N-A-4a, I-N-A-5a, I-N-A-6a, I-N-A-7a y I-N-A-8a, en donde X es O; Y es S; y Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido.

En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-3a, I-N-A-4a, I-N-A-5a, I-N-A-6a, I-N-A-7a y I-N-A-8a, en donde X es S; Y es O; y Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido.

- En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-3a, I-N-A-4a, I-N-A-5a, I-N-A-6a, I-N-A-7a y I-N-A-8a, en donde X es O; Y es O; y Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido.

En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-1a, I-N-A-2a, I-N-A-3a, I-N-A-4a, I-N-A-5a, I-N-A-6a, I-N-A-7a y I-N-A-8a, en donde Z es $(CH_2)_w$ -cicloalquilo C_3 - C_6 no sustituido o monosustituido.

- 20 En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-1a, I-N-A-2a, I-N-A-3a, I-N-A-4a, I-N-A-5a, I-N-A-6a, I-N-A-7a y I-N-A-8a, en donde X es S; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido; y R₁ es halógeno, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, ciclopropilo, vinilo, CH₃C(=O), CH₃C(=O)O-, CH₃OC(=O), CH₃C(=O)NH-, CH₃NHC(=O), o CH₃C(=NH)NH-.

- 25 En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-1a, I-N-A-2a, I-N-A-3a, I-N-A-4a, I-N-A-5a, I-N-A-6a, I-N-A-7a y I-N-A-8a, en donde X es O; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido; y R₁ es halógeno, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, ciclopropilo, vinilo, CH₃C(=O), CH₃C(=O)O-, CH₃OC(=O), CH₃C(=O)NH-, CH₃NHC(=O), o CH₃C(=NH)NH-.

- En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-3, I-N-A-4, I-N-A-7 y I-N-A-8, en donde X es S; Y es S; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido; y R₁ es halógeno, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, ciclopropilo, vinilo, CH₃C(=O), CH₃C(=O)O-, CH₃OC(=O), CH₃C(=O)NH-, CH₃NHC(=O), o CH₃C(=NH)NH-.

- En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-3, I-N-A-4, I-N-A-7 y I-N-A-8, en donde X es O; Y es S; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido; y R₁ es halógeno, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, ciclopropilo, vinilo, CH₃C(=O), CH₃C(=O)O-, CH₃OC(=O), CH₃C(=O)NH-, CH₃NHC(=O), o CH₃C(=NH)NH-.

- En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-3, I-N-A-4, I-N-A-7 y I-N-A-8, en donde X es S; Y es O; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido; y R₁ es halógeno, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, ciclopropilo, vinilo, CH₃C(=O), CH₃C(=O)O-, CH₃OC(=O), CH₃C(=O)NH-, CH₃NHC(=O), o CH₃C(=NH)NH-.

- 40 En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-3, I-N-A-4, I-N-A-7 y I-N-A-8, en donde X es O; Y es O; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido; y R₁ es halógeno, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, ciclopropilo, vinilo, CH₃C(=O), CH₃C(=O)O-, CH₃OC(=O), CH₃C(=O)NH-, CH₃NHC(=O), o CH₃C(=NH)NH-.

- 45 En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-1, I-N-A-2, I-N-A-3, I-N-A-4, I-N-A-7 y I-N-A-8, en donde Z es cicloalquilo C₃-C₆ no sustituido o monosustituido; y R₁ es halógeno, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, ciclopropilo, vinilo, CH₃C(=O), CH₃C(=O)O-, CH₃OC(=O), CH₃C(=O)NH-, CH₃NHC(=O), o CH₃C(=NH)NH-.

- En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-1, I-N-A-2, I-N-A-3, I-N-A-4, I-N-A-7 y I-N-A-8, en donde n es 1; X es O; R₁ es halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi; y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-1, I-N-A-2, I-N-A-3, I-N-A-4, I-N-A-7 y I-N-A-8, en donde n es 2; X es O; R₁ es halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi; y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

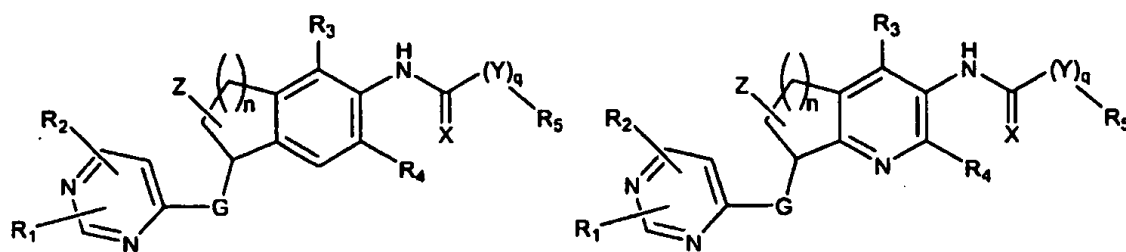
En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-1, I-N-A-2, I-N-A-3, I-N-A-4, I-N-A-7 y I-N-A-8, en donde n es 3; X es O; R₁ es halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi; y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

- 5 En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-1a, I-N-A-2a, I-N-A-3a, I-N-A-4a, I-N-A-5a, I-N-A-6a, I-N-A-7a y I-N-A-8a, en donde n es 1; X es O; R₁ es halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi; y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-1a, I-N-A-2a, I-N-A-3a, I-N-A-4a, I-N-A-5a, I-N-A-6a, I-N-A-7a y I-N-A-8a, en donde n es 2; X es O; R₁ es halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi; y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

- 10 En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas I-N-A-1a, I-N-A-2a, I-N-A-3a, I-N-A-4a, I-N-A-5a, I-N-A-6a, I-N-A-7a y I-N-A-8a, en donde n es 3; X es O; R₁ es halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi; y Z es H, halógeno, metilo o trifluorometilo.

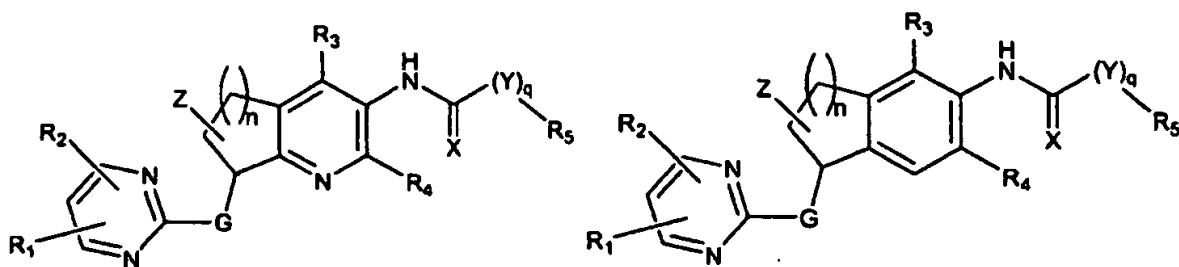
En formas de realización adicionales, la invención proporciona compuestos de las fórmula IE-1, IE-2, IE-3 y IE-4, según las estructuras siguientes



IE-1

IE-2

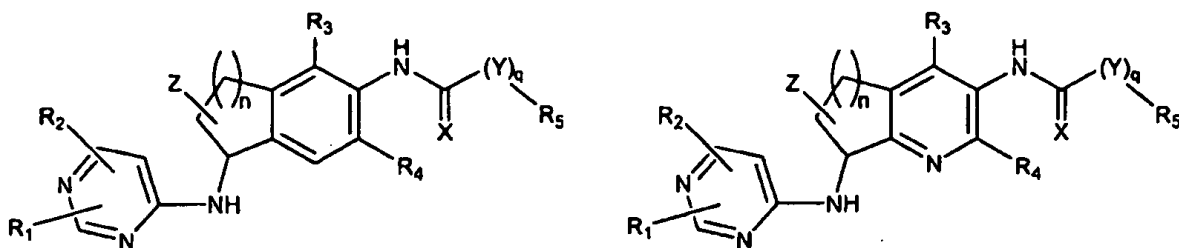
15



IE-3

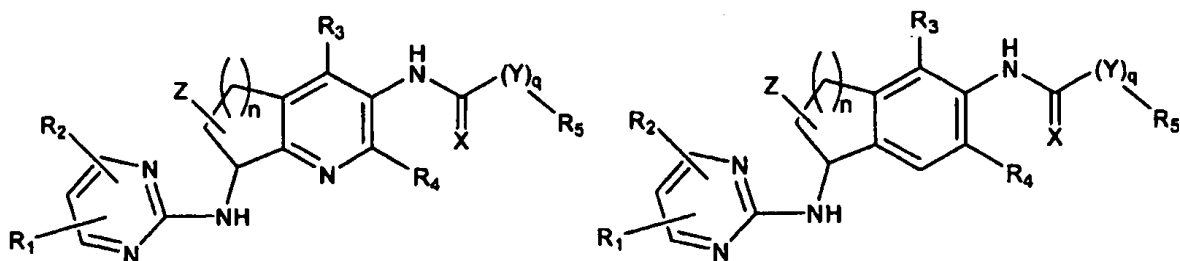
IE-4

En formas de realización adicionales, la invención proporciona compuestos de las fórmula I-N-E-1, I-N-E-2, I-N-E-3 y I-N-E-4, según las estructuras siguientes



I-N-E-1

I-N-E-2

**I-N-E-3****I-N-E-4**

En formas de realización adicionales más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmula IE-1, IE-2, IE-3 y IE-4, en donde X es S; n es 1, q es 1 e Y es S; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆; R₃ es metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; y R₄ es H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl.

- 5 En formas de realización adicionales más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmula IE-1, IE-2, IE-3 y IE-4, en donde X es S; n es 2, q es 1 e Y es S; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆; R₃ es metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; y R₄ es H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl.

- 10 En formas de realización adicionales más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmula IE-1, IE-2, IE-3 y IE-4, en donde X es O; n es 1, q es 1 e Y es O; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆; R₃ es metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; y R₄ es H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl.

En formas de realización adicionales más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmula IE-1, IE-2, IE-3 y IE-4, en donde X es O; n es 2, q es 1 e Y es S; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆; R₃ es metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; y R₄ es H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl.

- 15 En formas de realización adicionales más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmula IE-1, IE-2, IE-3 y IE-4, en donde X es O; n es 3, q es 1 e Y es S; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆; R₃ es metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; y R₄ es H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl.

En formas de realización adicionales más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmula IE-1, IE-2, IE-3 y IE-4, en donde X es O; n es 1, q es cero; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆; R₃ es metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; y R₄ es H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl.

- 20 En formas de realización adicionales más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmula IE-1, IE-2, IE-3 y IE-4, en donde X es O; n es 2, q es cero; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆; R₃ es metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; y R₄ es H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl.

- 25 En formas de realización adicionales más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmula IE-1, IE-2, IE-3 y IE-4, en donde X es O; n es 3, q es cero; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆; R₃ es metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; y R₄ es H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl.

En formas de realización todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7 y IA-8, en donde n es 1; X es S; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido; y R₅ es alquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆ o (CHR₆)_w-CH₂-cicloalquilo C₃-C₆.

- 30 En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7 y IA-8, en donde n es 1; X es O; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido; y R₅ es alquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆ o (CHR₆)_w-CH₂-cicloalquilo C₃-C₆.

En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IA-1a, IA-2a, IA-3a, IA-4a, IA-5a, IA-6a, IA-7a y IA-8a, en donde n es 1; X es O; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido; y R₅ es alquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆ o (CHR₆)_w-CH₂-cicloalquilo C₃-C₆.

- 35 En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7 y IA-8, en donde n es 2; X es S; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido; y R₅ es alquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆ o (CHR₆)_w-CH₂-cicloalquilo C₃-C₆.

- 40 En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7 y IA-8, en donde n es 2; X es O; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido; y R₅ es alquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆ o (CHR₆)_w-CH₂-cicloalquilo C₃-C₆.

Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, ciclopropilo, vinilo, CH₃C(=O), CH₃C(=O)O-, CH₃OC(=O), CH₃C(=O)NH-, CH₃NHC(=O), CH₃NHC(=NH)-, o CH₃C(=NH)NH-, y R₂ es H o halógeno.

En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7 y IA-8, en donde X es S; q es 1; Y es S; n es 1; Z es H; R₅ es alquilo C₃-C₆, (CHR₆)-cicloalquilo C₃-C₆, o CH₂-cicloalquilo C₃-C₆; R₁ es F, Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, ciclopropilo, vinilo, CH₃C(=O), CH₃C(=O)O-, CH₃OC(=O), CH₃C(=O)NH-, CH₃NHC(=O), CH₃NHC(=NH)-, o CH₃C(=NH)NH-, y R₂ es H o halógeno.

En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7 y IA-8, en donde X es S; q es 1; Y es S; n es 2; Z es H; R₅ es alquilo C₃-C₆, (CHR₆)-cicloalquilo C₃-C₆, o CH₂-cicloalquilo C₃-C₆; R₁ es F, Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, ciclopropilo, vinilo, CH₃C(=O), CH₃C(=O)O-, CH₃OC(=O), CH₃C(=O)NH-, CH₃NHC(=O), CH₃NHC(=NH)-, o CH₃C(=NH)NH-, y R₂ es H o halógeno.

En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7 y IA-8, en donde X es O; q es 1; Y es O; Z es H; n es 1; R₅ es Terc-butilo o neopentilo; R₁ es F, Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, o ciclopropilo; y R₂ es H o halógeno.

En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7 y IA-8, en donde X es O; q es 1; Y es O; Z es H; n es 2; R₅ es alquilo C₅-C₆, opcionalmente monosustituido, o CH₂CH₃-cicloalquilo C₃-C₆; R₁ es F, Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, ciclopropilo, vinilo, CH₃C(=O), CH₃C(=O)O-, CH₃OC(=O), CH₃C(=O)NH-, CH₃NHC(=O), CH₃NHC(=NH)-, o CH₃C(=NH)NH-, y R₂ es H o halógeno.

En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IA-1a, IA-2a, IA-3a, IA-4a, IA-5a, IA-6a, IA-7a y IA-8a, en donde X es O; q es 1; Y es O; Z es H; n es 2; R₅ es alquilo C₅-C₆, opcionalmente monosustituido, o CH₂CH₃-cicloalquilo C₃-C₆; R₁ es F, Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, ciclopropilo, vinilo, CH₃C(=O), CH₃C(=O)O-, CH₃Oq=O, CH₃C(=O)NH-, CH₃NHC(=O), CH₃NHC(=NH)-, o CH₃C(=NH)NH-, y R₂ es H o halógeno.

En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IB-1, IB-2, IC-1, IC-2, ID-1, ID-2, IE-1, IE-2, IE-3 y IE-4, en donde X es O; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido; y R₅ es alquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆ o (CHR₆)_wCH₂-cicloalquilo C₃-C₆.

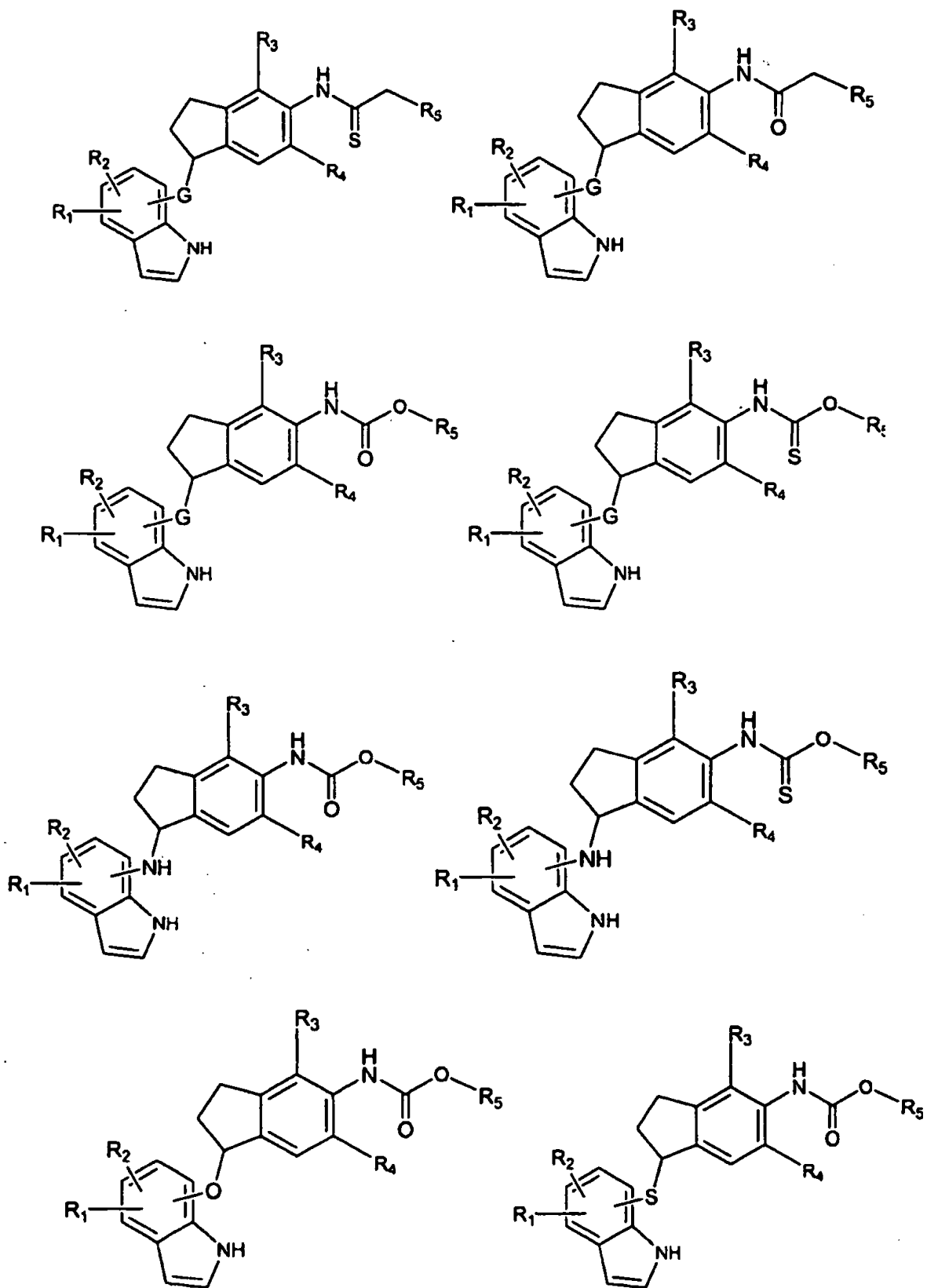
En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IB-1, IB-2, IC-1, IC-2, ID-1, ID-2, IE-1, IE-2, IE-3 y IE-4, en donde X es S; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido; y R₅ es alquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆ o (CHR₆)_wCH₂-cicloalquilo C₃-C₆.

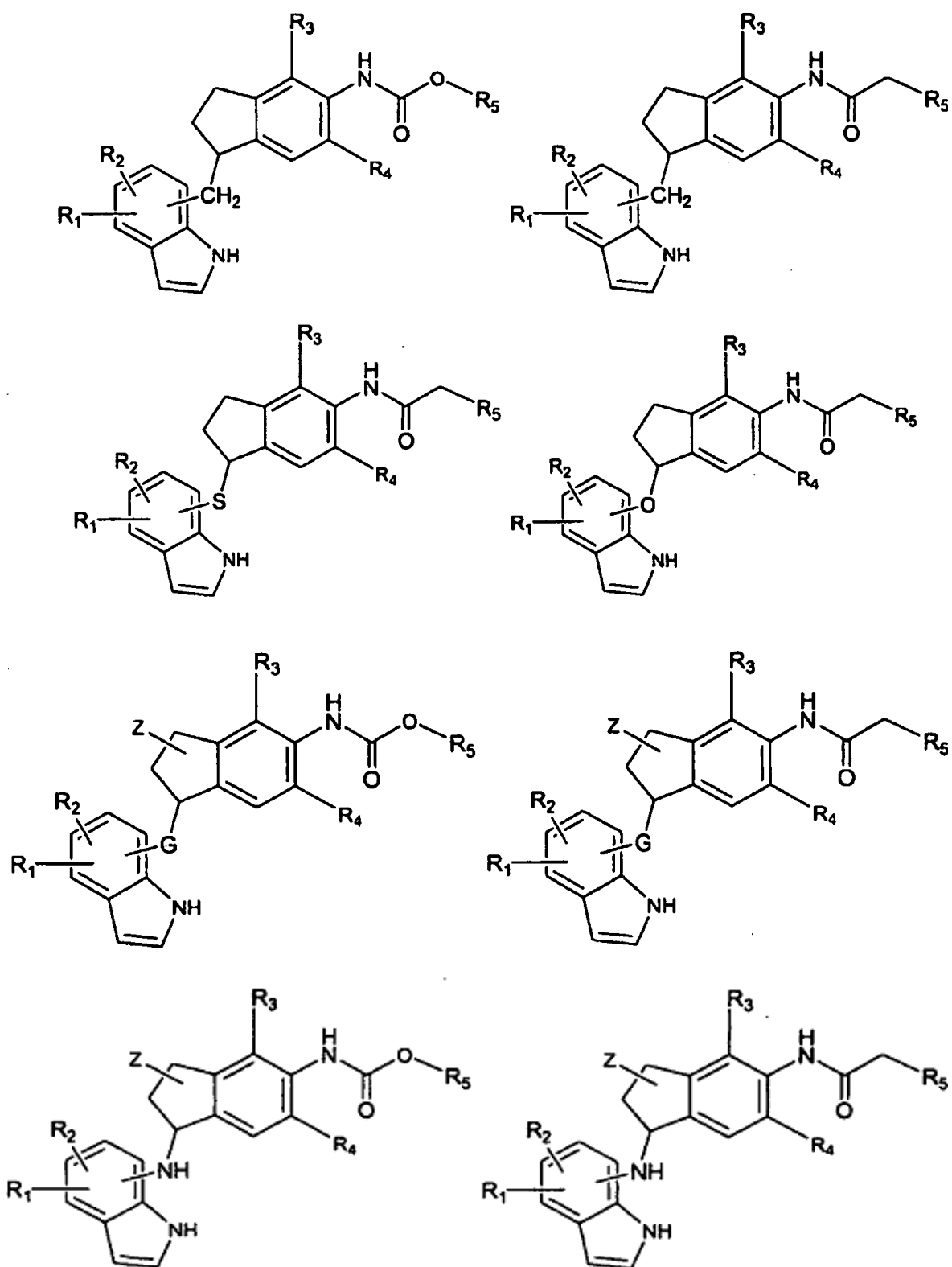
En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IB-1, IB-2, IC-1, IC-2, ID-1, ID-2, IE-1, IE-2, IE-3 y IE-4, en donde X es O; n es 1; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido; R₅ es alquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆ o (CHR₆)_wCH₂-cicloalquilo C₃-C₆; R₁ es F, Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, ciclopropilo, vinilo, CH₃C(=O), CH₃C(=O)O-, CH₃OC(=O), CH₃C(=O)NH-, CH₃NHC(=O), CH₃NHC(=NH)-, o CH₃C(=NH)NH-, y R₂ es H o halógeno.

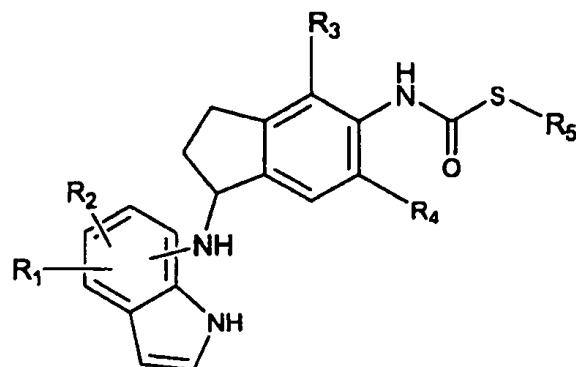
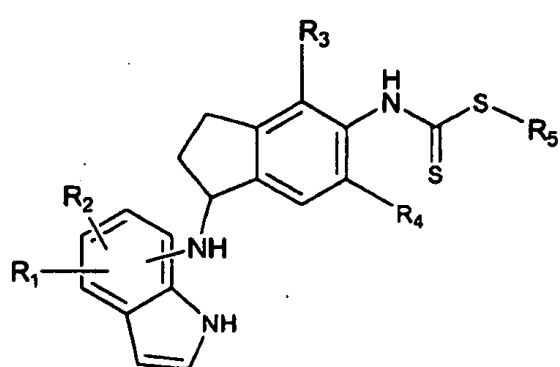
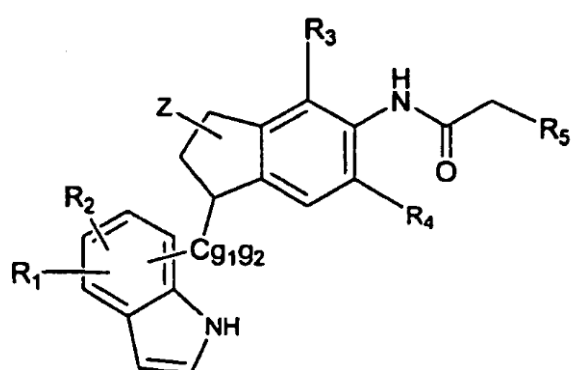
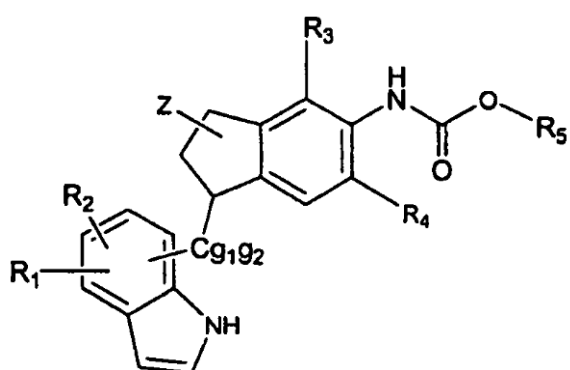
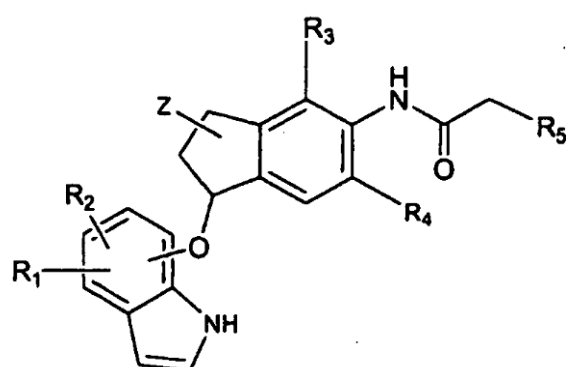
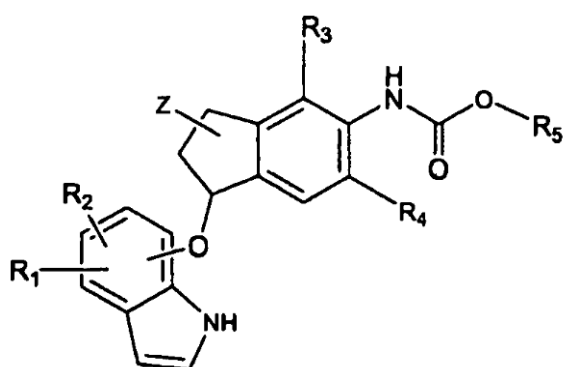
En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IB-1, IB-2, IC-1, IC-2, ID-1, ID-2, IE-1, IE-2, IE-3 y IE-4, en donde X es O; n es 2; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido; R₅ es alquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆ o (CHR₆)_wCH₂-cicloalquilo C₃-C₆; R₁ es F, Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, ciclopropilo, vinilo, CH₃C(=O), CH₃C(=O)O-, CH₃OC(=O), CH₃C(=O)NH-, CH₃NHC(=O), CH₃NHC(=NH)-, o CH₃C(=NH)NH-, y R₂ es H o halógeno.

En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos de las fórmulas IB-1, IB-2, IC-1, IC-2, ID-1, ID-2, IE-1, IE-2, IE-3 y IE-4, en donde X es S; Z es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o monosustituido; R₅ es alquilo C₃-C₆, (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆ o (CHR₆)_wCH₂-cicloalquilo C₃-C₆; R₁ es F, Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, ciclopropilo, vinilo, CH₃C(=O), CH₃C(=O)O-, CH₃OC(=O), CH₃C(=O)NH-, CH₃NHC(=O), CH₃NHC(=NH)-, o CH₃C(=NH)NH-, y R₂ es H o halógeno.

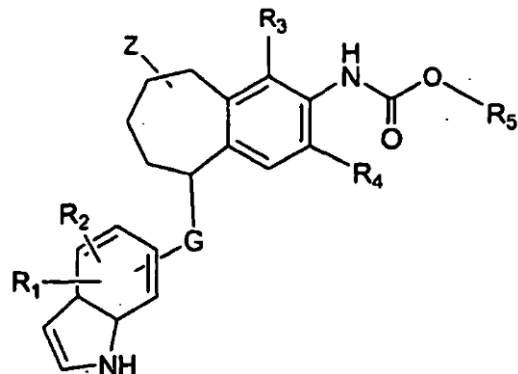
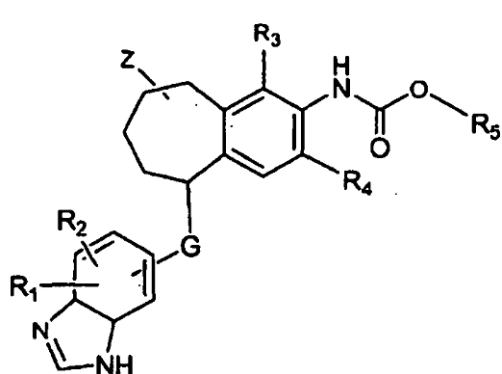
En formas de realización adicionales, la invención proporciona compuestos como los que se muestran a continuación. Se les debe considerar ejemplos específicos de los compuestos descritos anteriormente y no se debe considerar que limiten la invención.

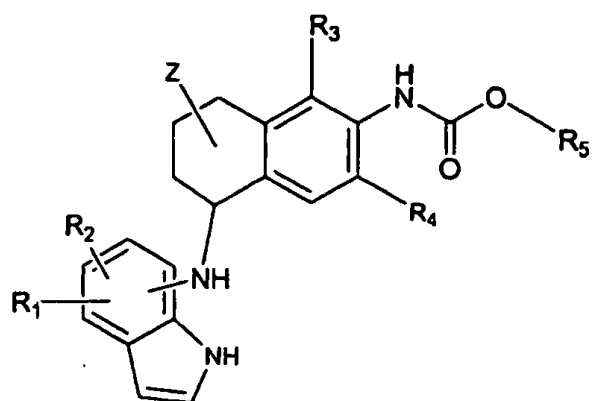
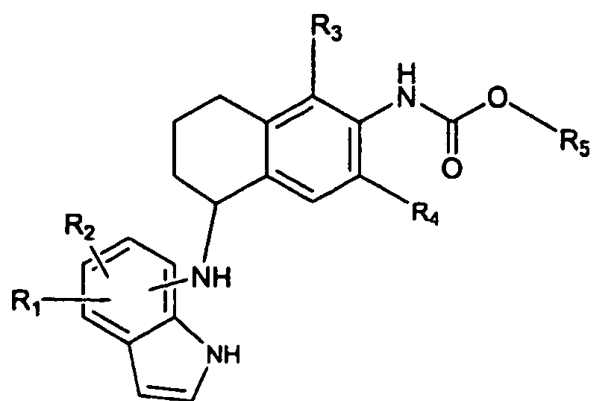
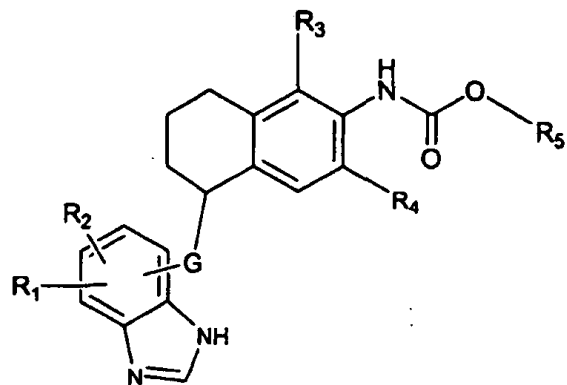
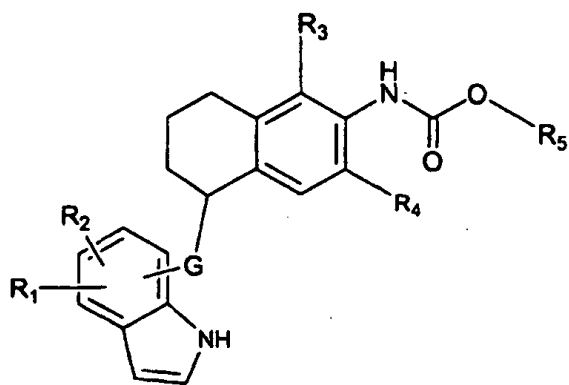
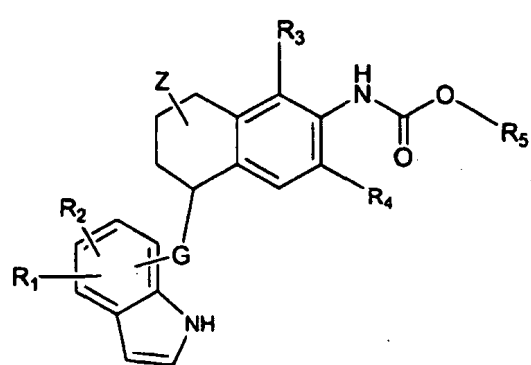
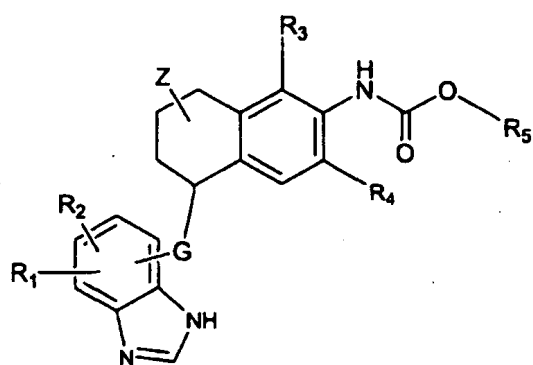
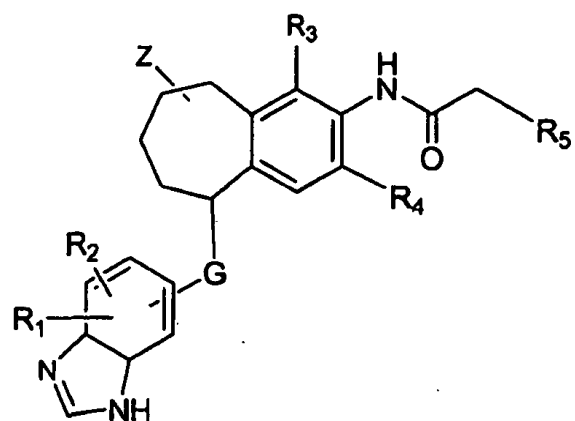
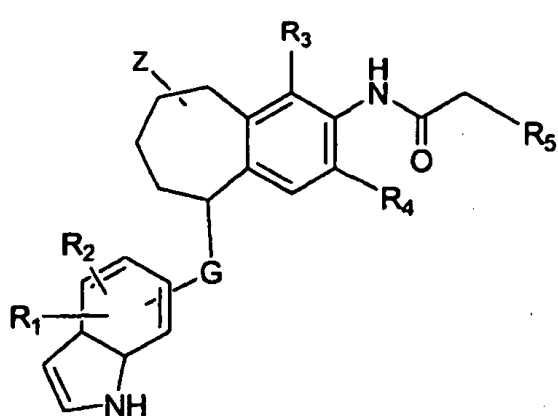


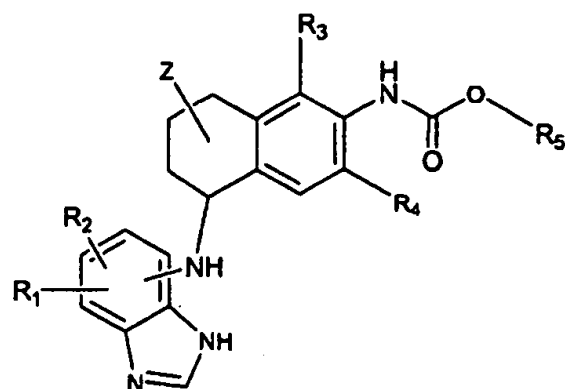
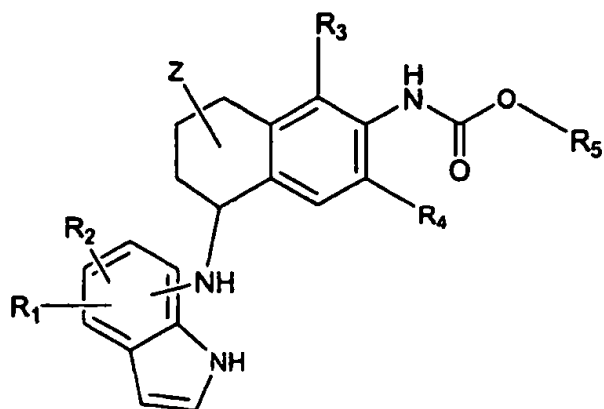
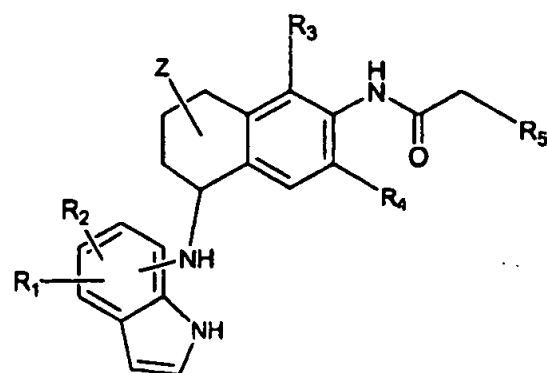
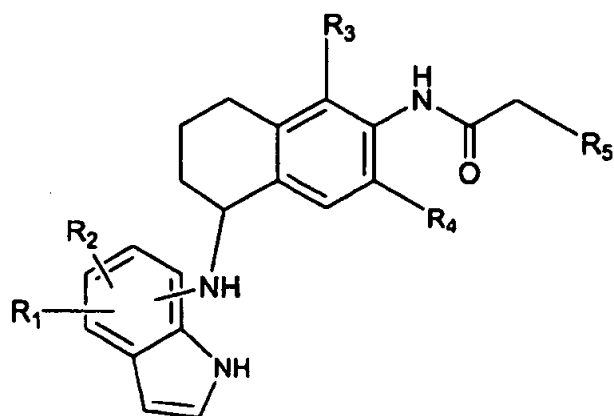
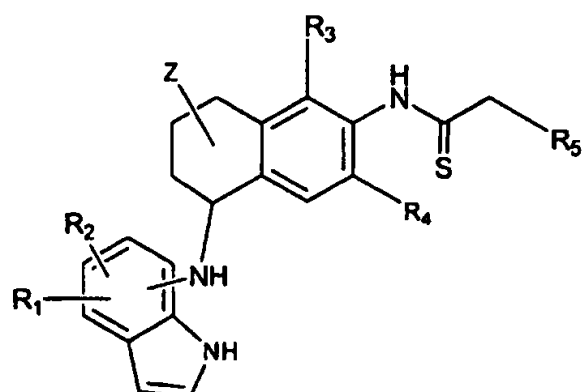
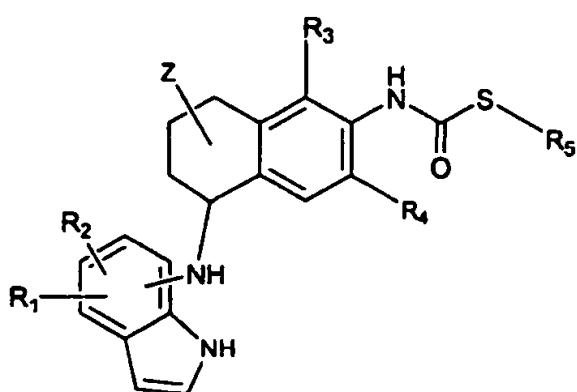
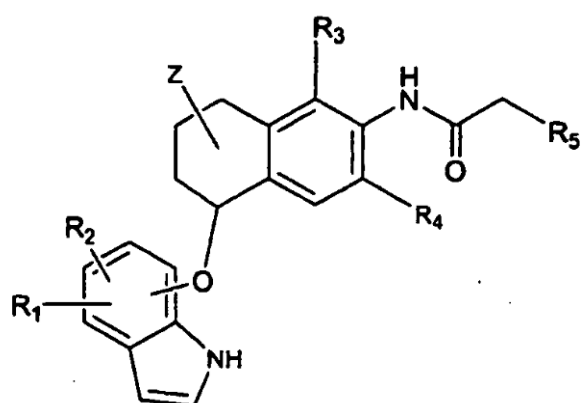
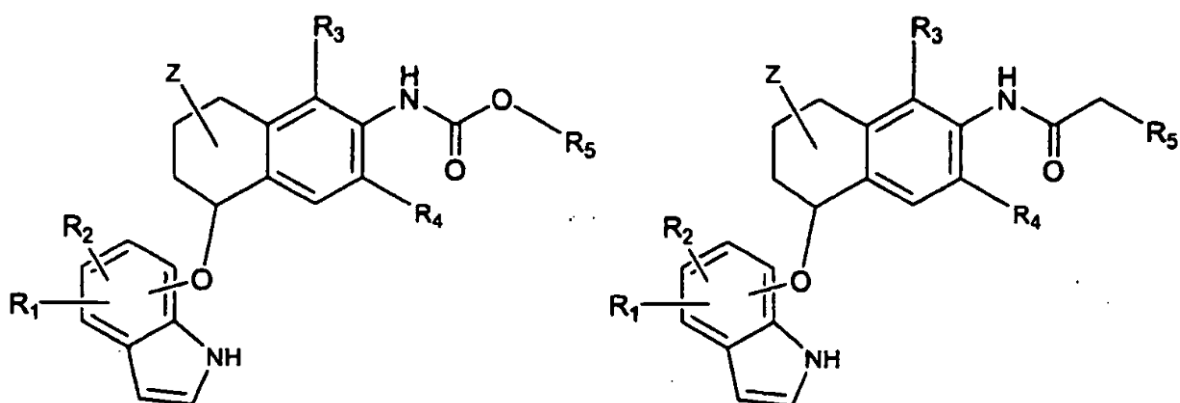


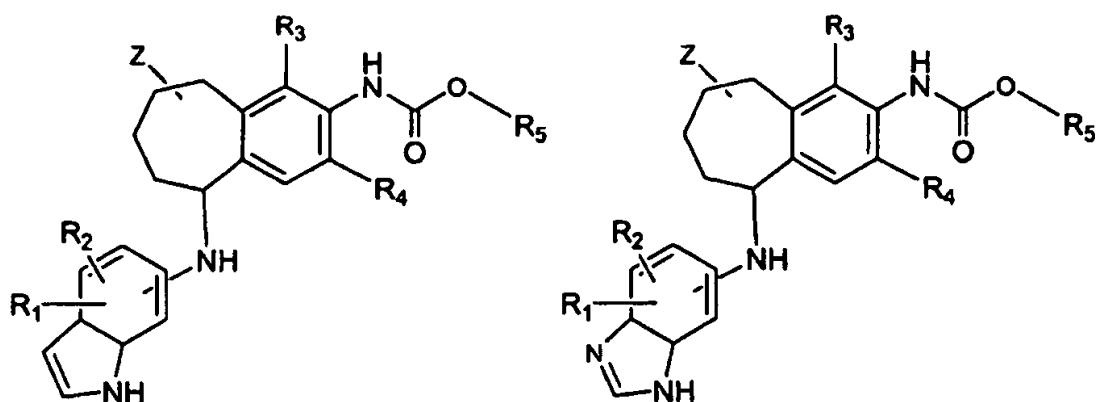


En formas de realización adicionales, la invención proporciona compuestos como los que se muestran a continuación.

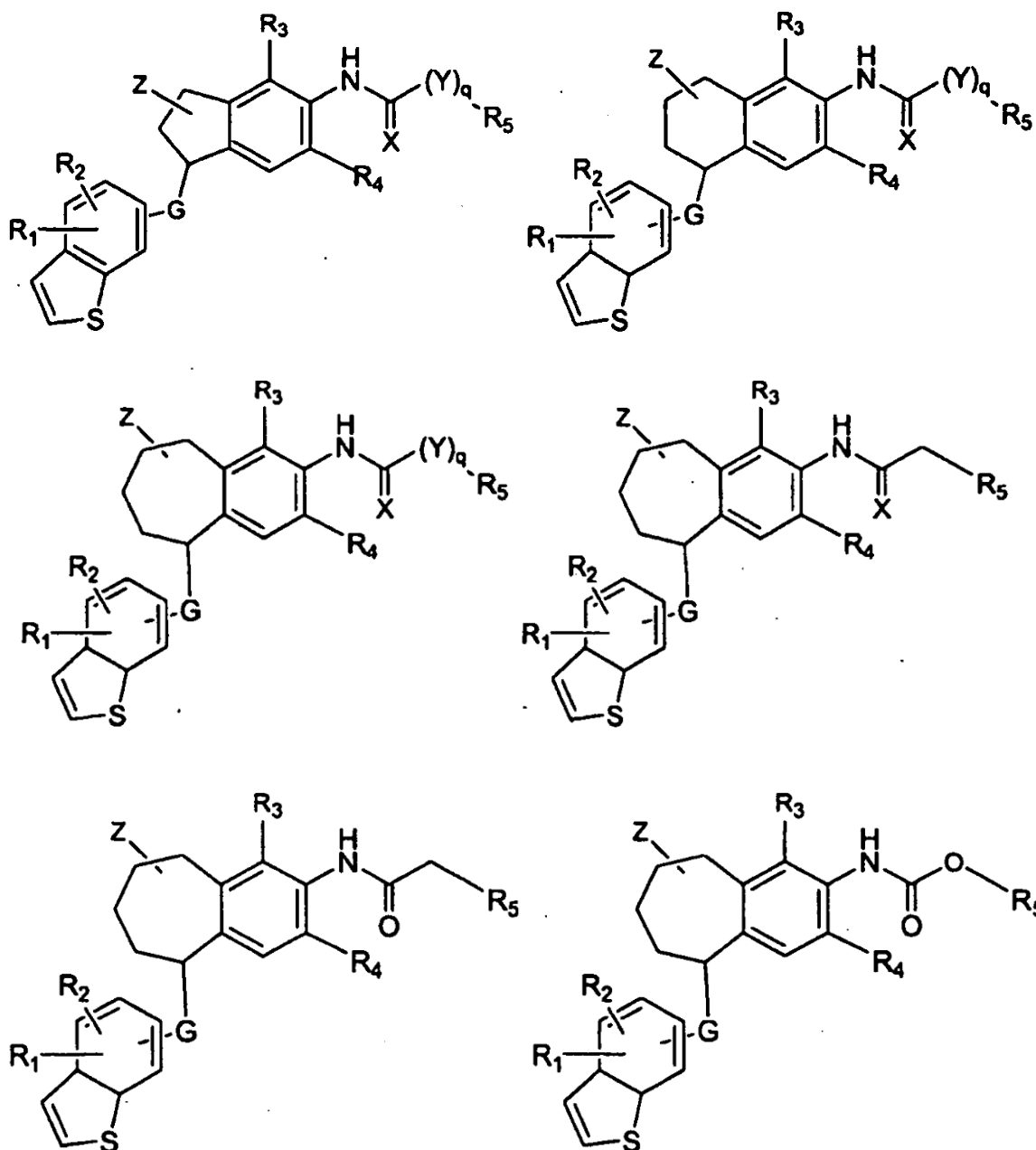


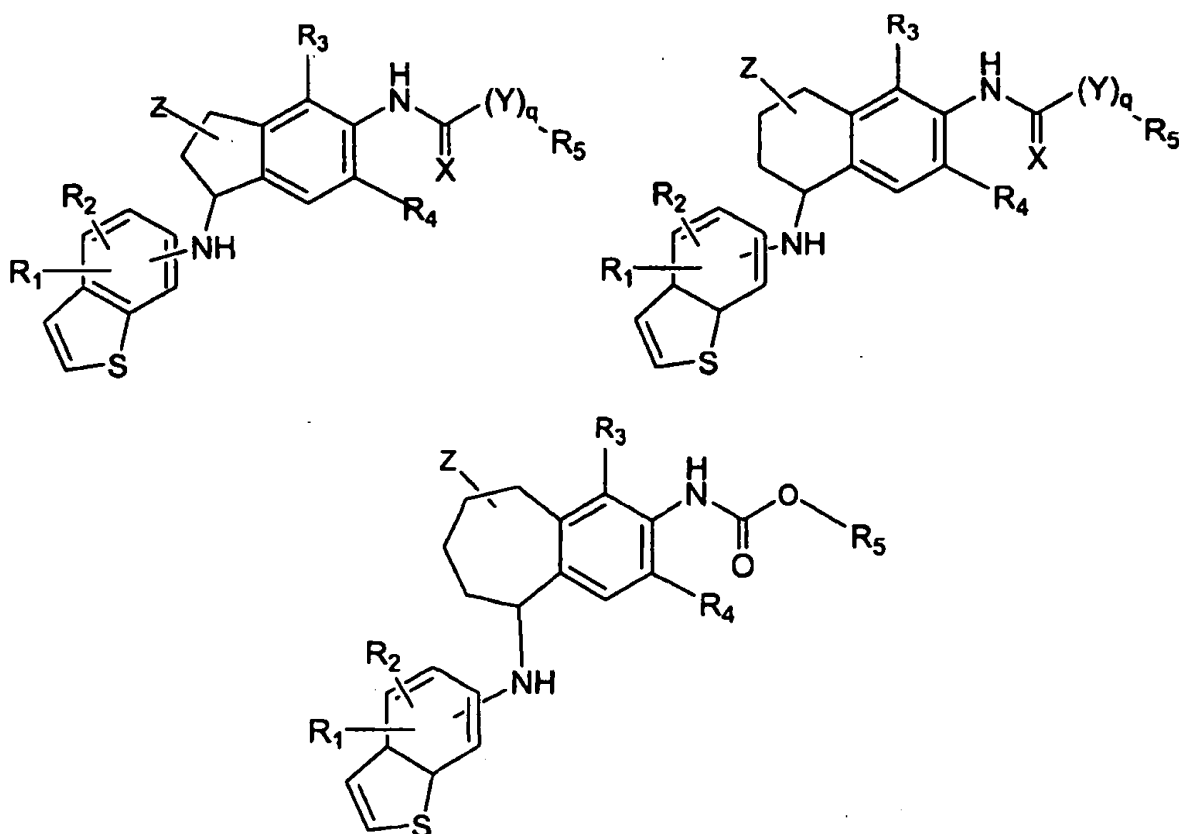






En otras formas de realización, la invención proporciona compuestos como los que se muestran a continuación.





En formas de realización adicionales, todavía más específicas, la invención proporciona compuestos en donde Ar₁ es quinolilo, 2- o 3-tienilo, furanilo, benzotienilo, pirrol o indol.

- 5 En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, fórmula IB, fórmula IC-1 o fórmula IC-2, en donde n es 1, R₁ es F, CH₂F, CHF₂, CF₃ o CF₂CF₃, q es 1, y tanto X como Y son O.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, o fórmula IB, o fórmula IC-1 o IC-2, en donde n es 1, R₁ es NHC-alquilo C₁-C₆ o NHC(=O)-alquilo C₁-C₆, q es 1, y tanto X como Y son O.

- 10 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, o fórmula IB, o fórmula IC-1 o IC-2, en donde n es 1, R₁ es C(O)-NH-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂NH-alquilo C₁-C₆, q es 1, y tanto X como Y son O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, o fórmula IB, o fórmula IC-1 o IC-2, en donde n es 1, R₁ es OH, OMe, OEt, SMe, o SEt, q es 1, y tanto X como Y son O.

- 15 En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, o fórmula IB, o fórmula IC-1 o IC-2, en donde n es 1, R₁ es vinilo, alilo, metiletinilo o feniletinilo.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, o fórmula IB, o fórmula IC-1 o IC-2, en donde n es 1, R₁ es C(=O)O-alquilo C₁-C₆ u OC(=O)-alquilo C₁-C₆, q es 1, y tanto X como Y son O.

- 20 En una forma de realización todavía más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde Ar₁ es fenilo o piridilo, n es 1, R₁ es C(=O)-NH-alquilo C₁-C₄, SO₂NH-alquilo C₁-C₄, q es 1 y tanto X como Y son O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde Ar₁ es fenilo o piridilo, n es 1, R₁ es OH, OMe, OEt, SMe o SEt, q es 1, y tanto X como Y son O.

- 25 En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 1; R₁ es vinilo, alilo, metiletinilo, o feniletinilo; q es 1; y tanto X como Y son O.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 1; R₁ es C(=O)O-alquilo C₁-C₄ u OC(=O)-alquilo C₁-C₄; q es 1; y tanto X como Y son O.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆; n es 1; q es 1; y tanto X como Y son O.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es alquilo C₁-C₄; n es 1; q es 1; y tanto X como Y son O.

- 5 En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es S-alquilo C₁-C₆; n es 1; q es 1; y tanto X como Y son O.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, fórmula IB, fórmula IC-1 o fórmula IC-2, en donde n es 2; R₁ es F, CH₂F, CHF₂, CF₃ o CF₂CF₃; q es 1; y tanto X como Y son O.

- 10 En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, fórmula IB, fórmula IC-1 o IC-2, en donde n es 2; R₁ es NH-alquilo C₁-C₆ o NHC(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y tanto X como Y son O.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, fórmula IB, fórmula IC-1 o IC-2, en donde n es 2; R₁ es C(=O)-NH-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂NH-alquilo C₁-C₆; q es 1; y tanto X como Y son O.

- 15 En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, fórmula IB, fórmula IC-1 o IC-2, en donde n es 2; R₁ es OH, OMe, OEt, SMe o SET; q es 1; y tanto X como Y son O.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, fórmula IB, fórmula IC-1 o IC-2, en donde n es 2; R₁ es vinilo, alilo, metiletilnilo o feniletilnilo.

- 20 En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, fórmula IB, fórmula IC-1 o IC-2, en donde n es 2; R₁ es C(=O)O-alquilo C₁-C₆, u OC(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y tanto X como Y son O.

En otra forma de realización todavía más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 2; R₁ es C(=O)-NH-alquilo C₁-C₄, SO₂-alquilo C₁-C₄, SO₂NH-alquilo C₁-C₄; q es 1; y tanto X como Y son O.

- 25 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 2; R₁ es OH, OMe, OEt, SMe o SET; q es 1; y tanto X como Y son O.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 2; R₁ es vinilo, alilo, metiletilnilo o feniletilnilo; q es 1; y tanto X como Y son O.

- 30 En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 2; R₁ es C(=O)-O-alquilo C₁-C₄, u OC(=O)-alquilo C₁-C₄; q es 1; y tanto X como Y son O.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆; n es 2; q es 1; y tanto X como Y son O.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es alquilo C₁-C₄; n es 2; q es 1; y tanto X como Y son O.

- 35 En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es S-alquilo C₁-C₆; n es 2; q es 1; y tanto X como Y son O.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, fórmula IB, fórmula IC-1 o fórmula IC-2, en donde n es 3; R₁ es F, CH₂F, CHF₂, CF₃ o CF₂CF₃; q es 1; y tanto X como Y son O.

- 40 En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, fórmula IB, fórmula IC-1 o IC-2, en donde n es 3; R₁ es NH-alquilo C₁-C₆ o NHC(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y tanto X como Y son O.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, fórmula IB, fórmula IC-1 o IC-2, en donde n es 3; R₁ es C(=O)-NH-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂NH-alquilo C₁-C₆; q es 1; y tanto X como Y son O.

- 45 En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, fórmula IB, fórmula IC-1 o IC-2, en donde n es 3; R₁ es OH, OMe, OEt, SMe o SET; q es 1; y tanto X como Y son O.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, fórmula IB, fórmula IC-1 o IC-2, en donde n es 3; R₁ es vinilo, alilo, metiletilnilo o feniletilnilo.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, fórmula IB, fórmula IC-1 o IC-2, en donde n es 3; R₁ es C(=O)O-alquilo C₁-C₆, u OC(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y tanto X como Y son O.

- 5 En otra forma de realización todavía más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 3; R₁ es C(=O)-NH-alquilo C₁-C₄, SO₂-alquilo C₁-C₄, SO₂NH-alquilo C₁-C₄; q es 1; y tanto X como Y son O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 3; R₁ es OH, OMe, OEt, SMe o SEt; q es 1; y tanto X como Y son O.

- 10 En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 3; R₁ es vinilo, alilo, metiletinilo o feniletinilo; q es 1; y tanto X como Y son O.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 3; R₁ es C(=O)-O-alquilo C₁-C₄, u OC(=O)-alquilo C₁-C₄; q es 1; y tanto X como Y son O.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆; n es 3; q es 1; y tanto X como Y son O.

- 15 En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es alquilo C₁-C₄; n es cero o 1; q es 1; y tanto X como Y son O.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es S-alquilo C₁-C₆; n es cero o 1; q es 1; y tanto X como Y son O.

- 20 En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo monosustituido; X es O; q es 1; e Y es S.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo monosustituido; X es O; q es 1; e Y es O.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo monosustituido; X es O; y q es cero.

- 25 En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo monosustituido; X es S; q es 1; e Y es S.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo monosustituido; X es S; q es 1; e Y es O.

- 30 En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo monosustituido; X es S; y q es cero.

En otra forma de realización todavía más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo monosustituido; R₁ es alquilo, monofluoro-alquilo, difluoro-alquilo, trifluoro-alquilo, F o Cl; R₃ y R₄ son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; X es O; y q es cero.

- 35 En otra forma de realización todavía más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo monosustituido; R₁ es alquilo, fluoroalquilo, o halo; R₃ y R₄ son H o metilo; X es O; q es 1; e Y es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; n es 1; R₁ es alquilo C₁-C₆; q es 1; y tanto X como Y son O.

- 40 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; n es 1; R₁ es CN, CH₂CN o halógeno; q es 1; y tanto X como Y son O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 1; R₁ es CH₂F, CHF₂, CF₃ o CF₂CF₃; q es 1; y tanto X como Y son O.

- 45 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 1; R₁ es O-alquilo C₁-C₆ o C(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 1; R₁ es C(=O)O-alquilo C₁-C₆ u OC(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; n es cero; R₁ es F, CH₂F, CHF₂, CF₃ o CF₂CF₃; q es 1; y X es O.

5 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es S-alquilo C₁-C₆; n es 1; q es 1; y tanto X como Y son O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; n es 1; R₁ es alquilo C₁-C₆; q es cero y X es O.

10 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; n es 1; R₁ es CN, CH₂CN o halógeno; q es cero y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; n es 1; R₁ es F, CH₂F, CHF₂, CF₃ o CF₂CF₃; q es 1 y X es O.

15 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 1; R₁ es O-alquilo C₁-C₆ o C(-O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 1; R₁ es C(=O)O-alquilo C₁-C₆ u OC(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y X es O.

20 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆; n es 1; q es 1; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es S-alquilo C₁-C₆; n es 1; q es 1; y X es O.

25 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; n es 1; R₁ es alquilo C₁-C₆; q es 1; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; n es 1; R₁ es CN, CH₂CN o halógeno; q es 1; y X es O.

30 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; n es 1; R₁ es F, CH₂F, CHF₂, CF₃ o CF₂CF₃; q es 1 y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 1; R₁ es O-alquilo C₁-C₆ o C(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y X es O.

35 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 1; R₁ es C(=O)O-alquilo C₁-C₆ u OC(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆; n es 1; q es 1; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es S-alquilo C₁-C₆; n es 1; q es 1; y X es O.

40 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; n es 2; R₁ es alquilo C₁-C₆; q es 1; y tanto X como Y son O.

45 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; n es 2; R₁ es CN, CH₂CN o halógeno; q es 1; y tanto X como Y son O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 2; R₁ es CH₂F, CHF₂, CF₃ o CF₂CF₃; q es 1 y tanto X como Y son O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 2; R₁ es O-alquilo C₁-C₆ o C(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y tanto X como Y son O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 2; R₁ es C(=O)O-alquilo C₁-C₆ u OC(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y tanto X como Y son O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆; n es 2; q es 1; y tanto X como Y son O.

- 5 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es S-alquilo C₁-C₆; n es 2; q es 1; y tanto X como Y son O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; n es 2; R₁ es alquilo C₁-C₆; q es cero; y X es O.

- 10 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; n es 2; R₁ es CN, CH₂CN o halógeno; q es cero; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son, independientemente, H, metilo, etilo, trifluorometilo, F o Cl; n es 2; R₁ es F, CH₂F, CHF₂, CF₃ o CF₂CF₃; q es 1 y X es O.

- 15

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 2; R₁ es O-alquilo C₁-C₆ o C(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 2; R₁ es C(=O)O-alquilo C₁-C₆ u OC(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y X es O.

- 20 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆; n es 2; q es 1; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es S-alquilo C₁-C₆; n es 2; q es 1; y X es O.

- 25 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son H o metilo; n es 2; R₁ es alquilo C₁-C₆; q es 1; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son H o metilo; n es 2; R₁ es CN, CH₂CN o halógeno; q es 1; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son H o metilo; n es 2; R₁ es F, CH₂F, CHF₂, CF₃ o CF₂CF₃; q es 1 y X es O.

- 30 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 2; R₁ es O-alquilo C₁-C₆ o C(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 2; R₁ es C(=O)O-alquilo C₁-C₆ u OC(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y X es O.

- 35 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆; n es 2; q es 1; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es S-alquilo C₁-C₆; n es 2; q es 1; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son H o metilo; n es 3; R₁ es alquilo C₁-C₆; q es 1; y tanto X como Y son O.

- 40 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son H o metilo; n es 3; R₁ es CN, CH₂CN o halógeno; q es 1; y tanto X como Y son O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 3; R₁ es CH₂F, CHF₂, CF₃ o CF₂CF₃; q es 1; y tanto X como Y son O.

- 45 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 3; R₁ es O-alquilo C₁-C₆ o C(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y tanto X como Y son O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 3; R₁ es C(=O)O-alquilo C₁-C₆ u OC(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y tanto X como Y son O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆; n es 3; q es 1; y tanto X como Y son O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es S-alquilo C₁-C₆; n es 3; q es 1; y tanto X como Y son O.

- 5 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son H o metilo; n es 3; R₁ es alquilo C₁-C₆; q es cero; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son H o metilo; n es 3; R₁ es CN, CH₂CN o halógeno; q es cero; y X es O.

- 10 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son H o metilo; n es 3; R₁ es F, CH₂F, CHF₂, CF₃ o CF₂CF₃; q es 1 y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 3; R₁ es O-alquilo C₁-C₆ o C(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 3; R₁ es C(=O)O-alquilo C₁-C₆ u OC(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y X es O.

- 15 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆; n es 3; q es 1; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es S-alquilo C₁-C₆; n es 3; q es 1; y X es O.

- 20 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son H o metilo; n es 3; R₁ es alquilo C₁-C₆; q es 1; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son H o metilo; n es 3; R₁ es CN, CH₂CN o halógeno; q es 1; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₃ y R₄ son H o metilo; n es 1; R₁ es F, CH₂F, CHF₂, CF₃ o CF₂CF₃; q es 1 y X es O.

- 25 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 3; R₁ es O-alquilo C₁-C₆ o C(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; n es 3; R₁ es C(=O)O-alquilo C₁-C₆ u OC(=O)-alquilo C₁-C₆; q es 1; y X es O.

- 30 En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆; n es 3; q es 1; y X es O.

En una forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde Ar₁ es fenilo o piridilo; R₁ es S-alquilo C₁-C₆; n es 3; q es 1; y X es O.

En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₅ es alquilo C₁-C₆.

- 35 En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₅ es (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, en donde w es 1 o 2 y R₆ es H o metilo.

En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₅ es (CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, en donde w es 1 o 2 y R₆ es H o metilo.

En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₅ es CH₂(CHR₆)_w-cicloalquilo C₃-C₆, en donde w es 1 o 2 y R₆ es H o metilo.

- 40 En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₅ es (CHR₆)_w-oxicloalquilo C₅-C₆, en donde w es 1 o 2 y R₆ es H o metilo.

En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₅ es (CHR₆)_w-azacicloalquilo C₅-C₆, en donde w es 1 o 2 y R₆ es H o metilo.

- 45 En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₅ es (CHR₆)_w-tiacicloalquilo C₅-C₆, en donde w es 1 o 2 y R₆ es H o metilo.

En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R₅ es (CHR₆)_w-CH₂-azacicloalquilo C₅-C₆, en donde w es 1 o 2 y R₆ es H o metilo.

En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R_5 es $(CHR_6)_w-CH_2$ -azacicloalquilo C_5-C_6 , en donde w es 1 o 2 y R_6 es H o metilo.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R_5 es $(CHR_6)_w-Z$, en donde w es 1 o 2, R_6 es H o metilo, y Z es piperidinilo.

- 5 En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R_5 es $(CHR_6)_w-Z$, en donde w es 1 o 2, R_6 es H o metilo, y Z es 1-pirrolidinilo o 1-piperidinilo.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R_5 es $(CHR_6)_w-Z$, en donde w es 1 o 2, R_6 es H o metilo, y Z es 2-pirrolidinilo o 3-pirrolidinilo.

- 10 En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R_5 es $(CHR_6)_w-Z$, en donde w es 1 o 2, R_6 es H o metilo, y Z es morfolilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo o isoxazolidinilo.

En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R_5 es $(CHR_6)_w-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , en donde w es 1 o 2 y R_6 es H o metilo.

En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R_5 es $CH_2(CHR_6)_w$ -cicloalquilo C_3-C_6 , en donde w es 1 o 2 y R_6 es H o metilo.

- 15 En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R_5 es $(CHR_6)_w$ -cicloalquilo C_3-C_6 , en donde w es 1 o 2 y R_6 es H o metilo.

En otra forma de realización más específica, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, en donde R_5 es $(CHR_6)_w$ -cicloalquilo C_5-C_6 .

- 20 En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, en donde R_5 es $CH=CH$ -cicloalquilo C_3-C_6 , en donde el doble enlace carbono-carbono muestra la configuración E.

En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, en donde R_5 es $CH=CH$ -cicloalquilo C_3-C_6 , en donde el doble enlace carbono-carbono muestra la configuración Z.

En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, en donde R_5 es $CH_2-CH=CH$ -cicloalquilo C_3-C_6 , en donde el doble enlace carbono-carbono muestra la configuración E.

- 25 En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, en donde R_5 es $CH_2-CH=CH$ -cicloalquilo C_3-C_6 , en donde el doble enlace carbono-carbono muestra la configuración Z.

En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R_5 es $CH=CH-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , en donde el doble enlace carbono-carbono muestra la configuración E.

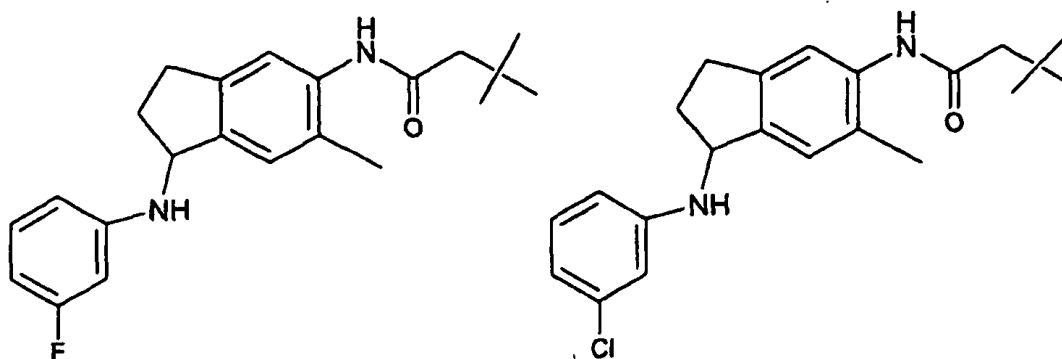
- 30 En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R_5 es $CH=CH-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , en donde el doble enlace carbono-carbono muestra la configuración Z.

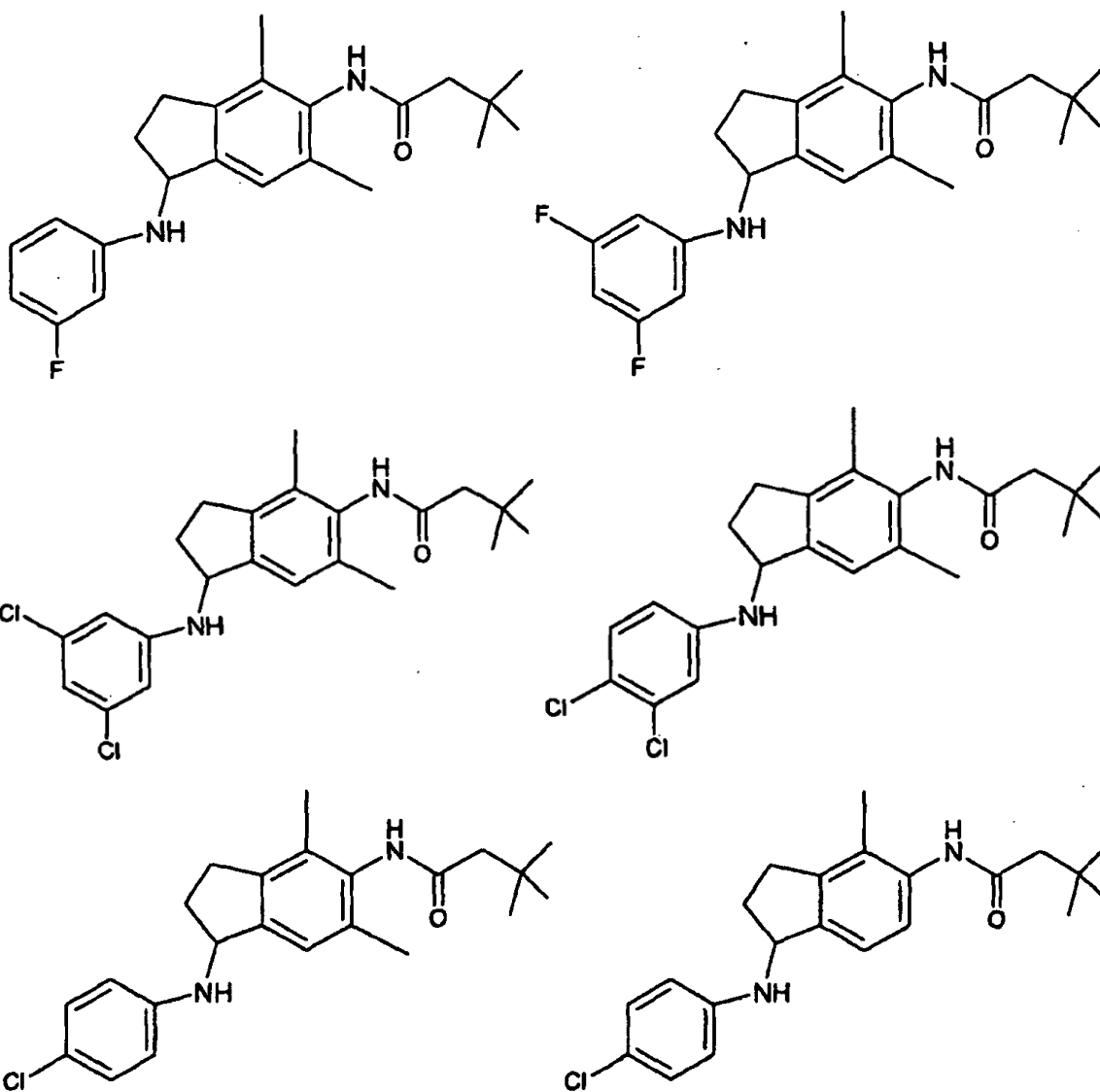
En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R_5 es $(CHR_6)_w$ -cicloalquilo C_3-C_6 , en donde el grupo cicloalquilo está monosustituido.

En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R_5 es $CH=CH-CH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 o $CH=CH$ -cicloalquilo C_3-C_6 , en donde el grupo cicloalquilo está monosustituido.

- 35 En otra forma de realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula IA, en donde R_3 y R_4 son H o metilo, n es 1, q es 1, X es O y R_5 es alquilo C_5-C_6 .

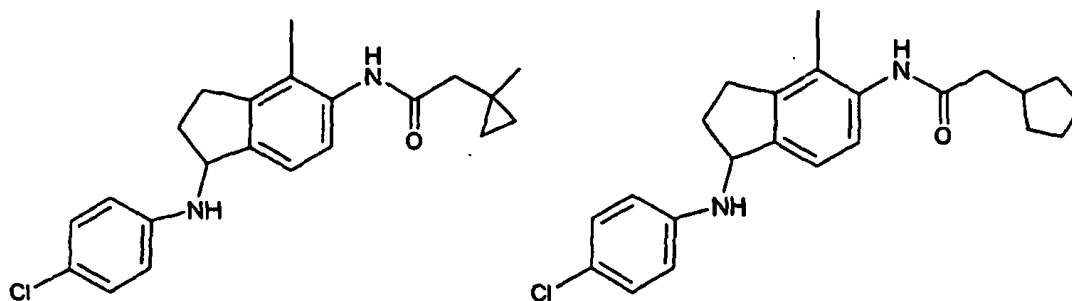
En otro aspecto según la invención, se proporciona un compuesto seleccionado del grupo consistente en:

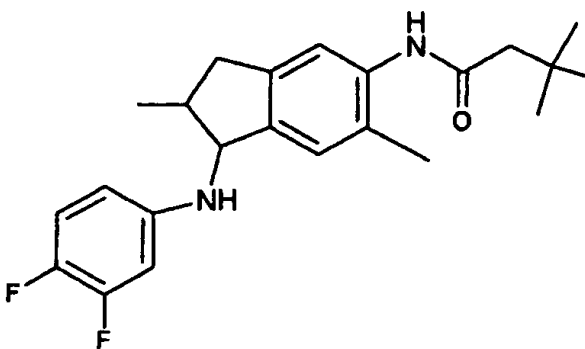
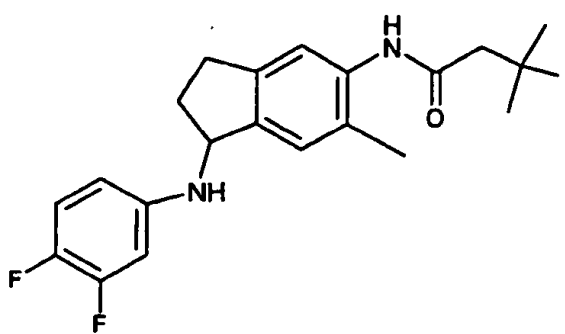
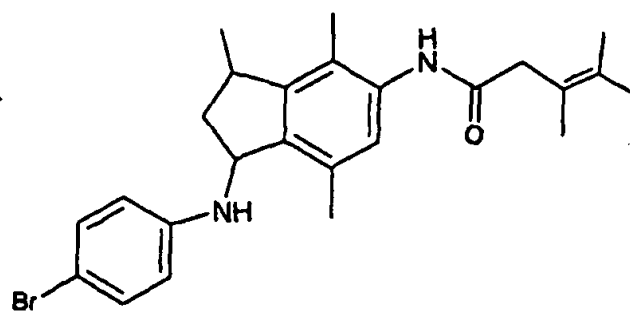
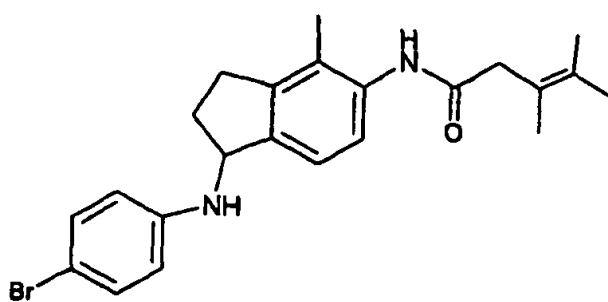
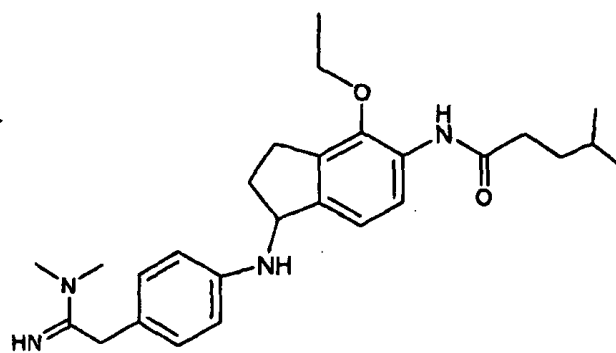
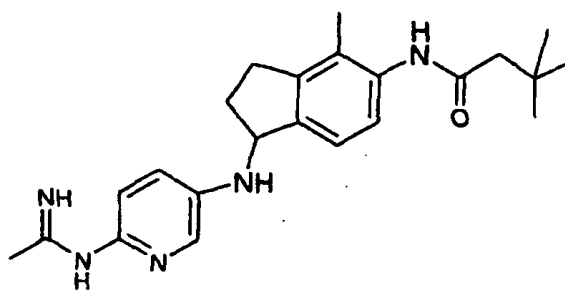
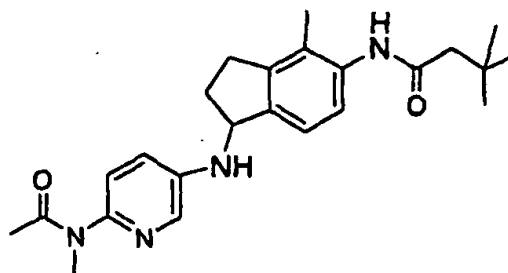
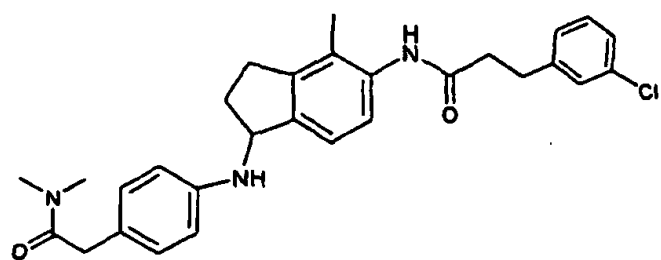
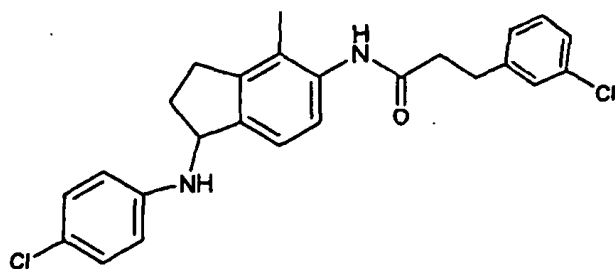
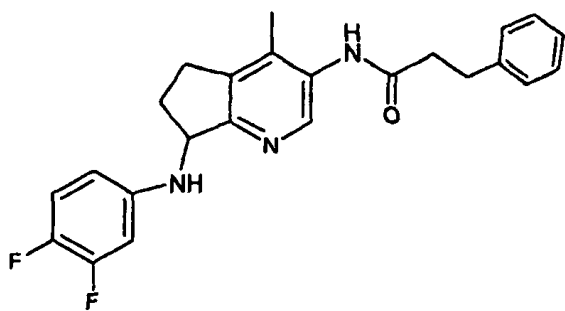


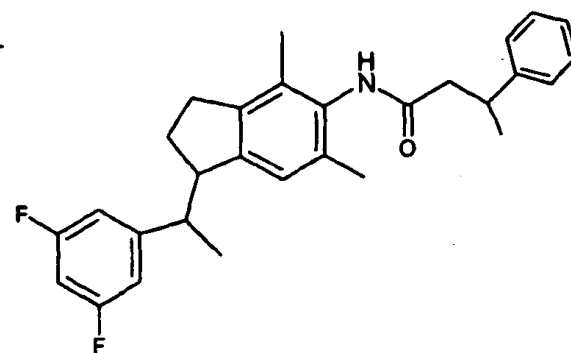
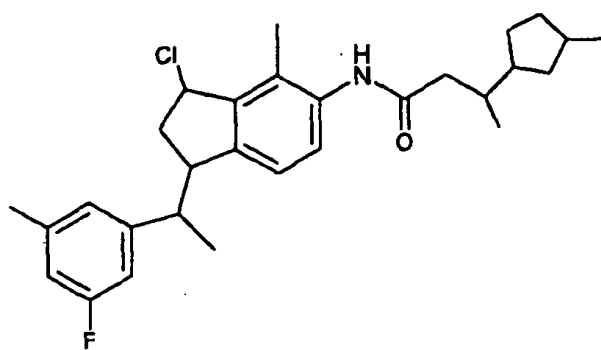
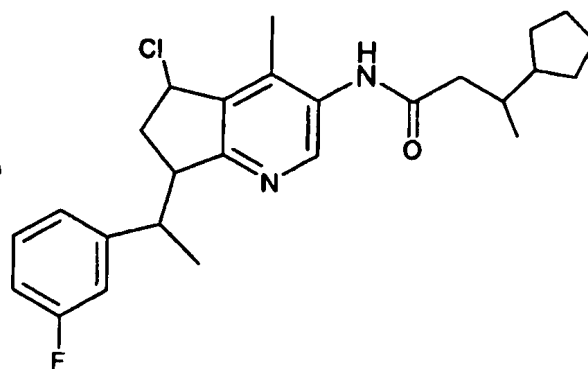
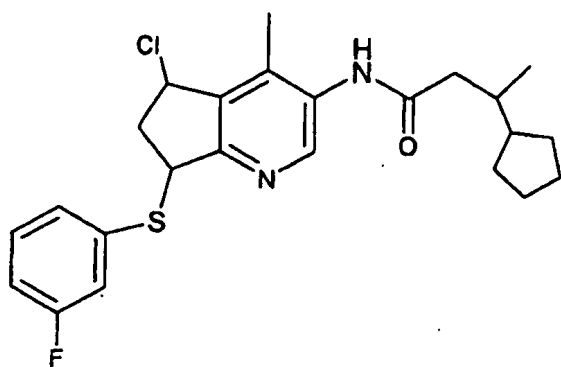
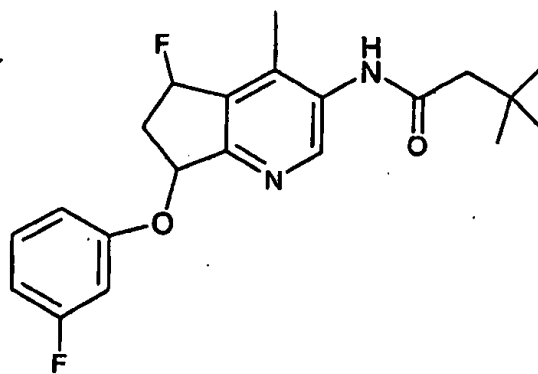
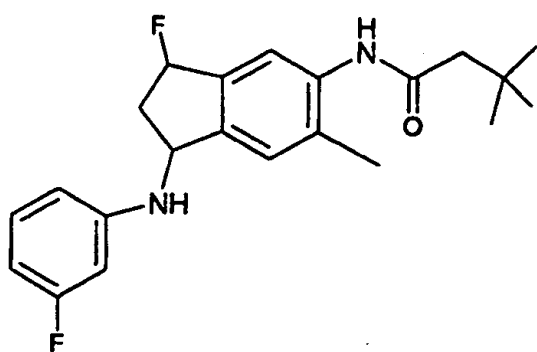
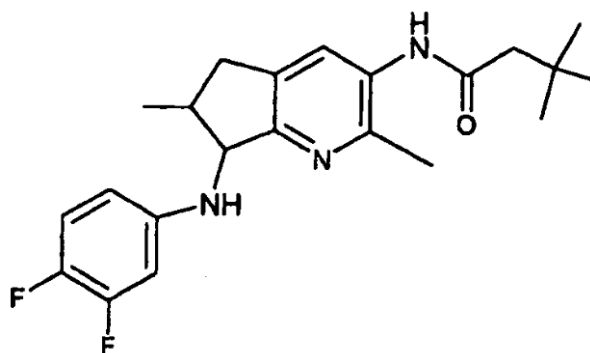


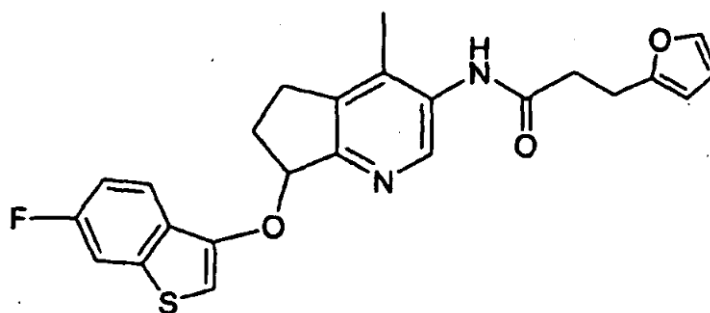
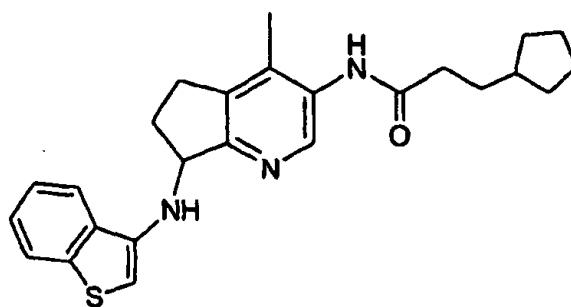
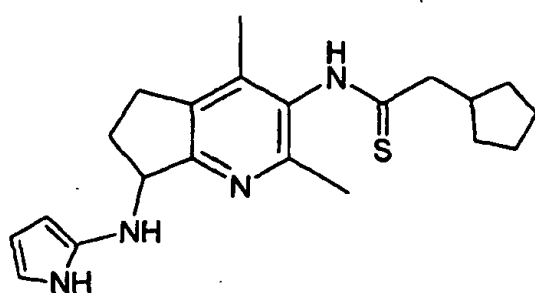
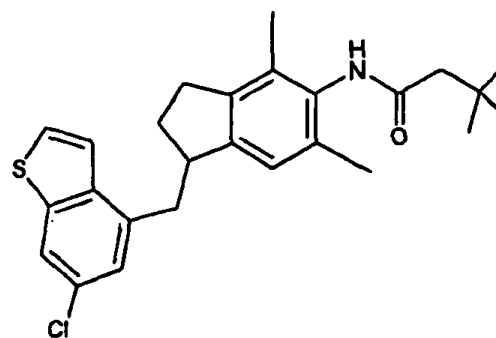
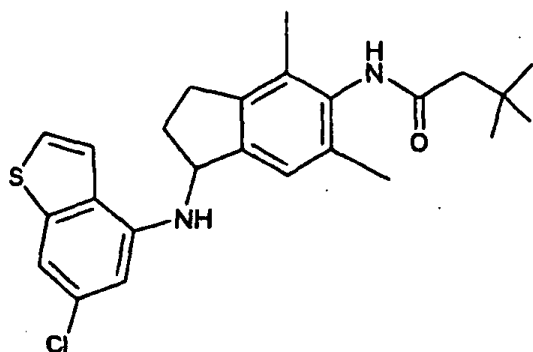
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 En todavía otro aspecto según la invención, se proporciona un compuesto seleccionado del grupo consistente en:



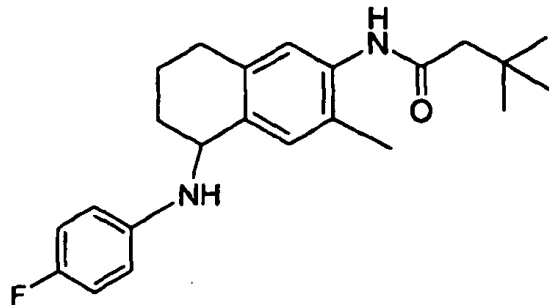
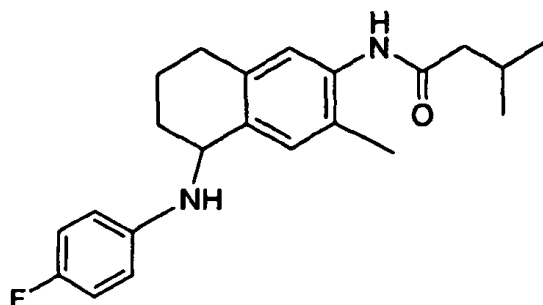


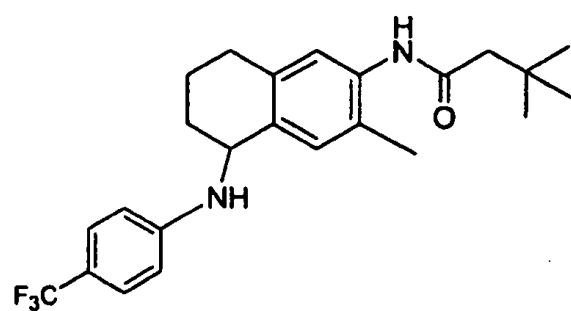
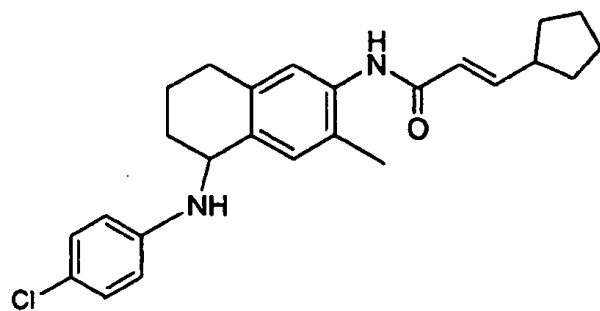
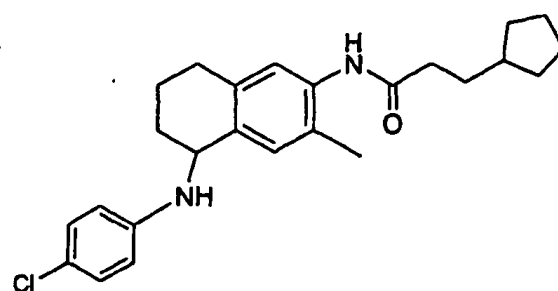
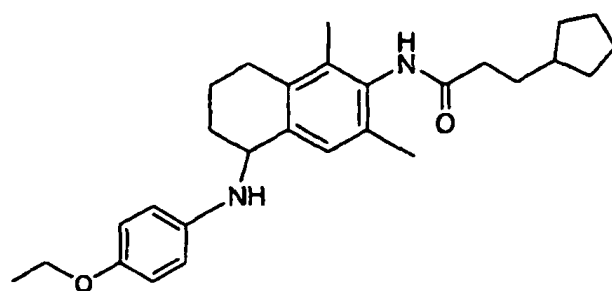
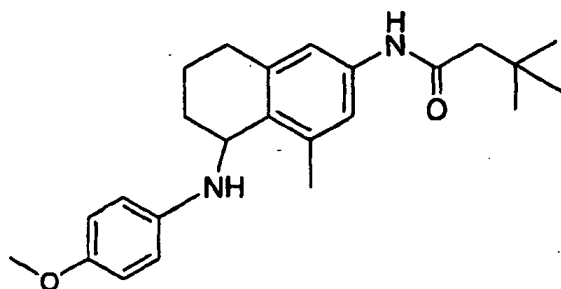
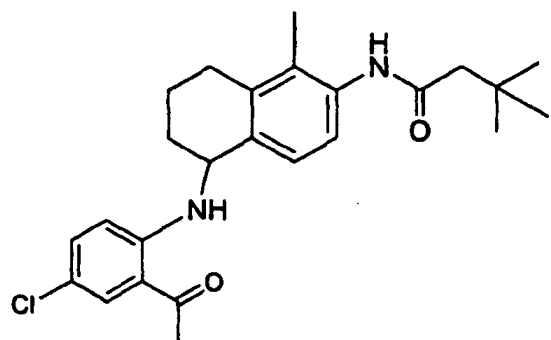
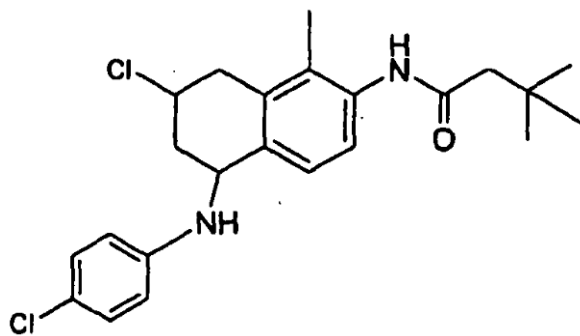
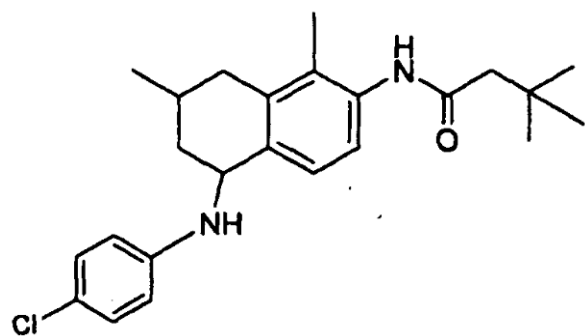
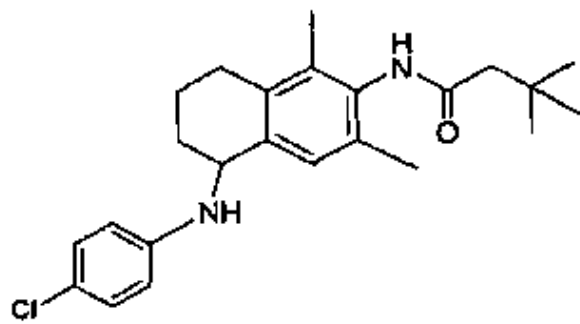
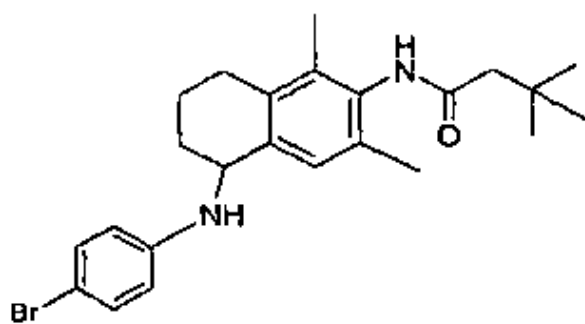


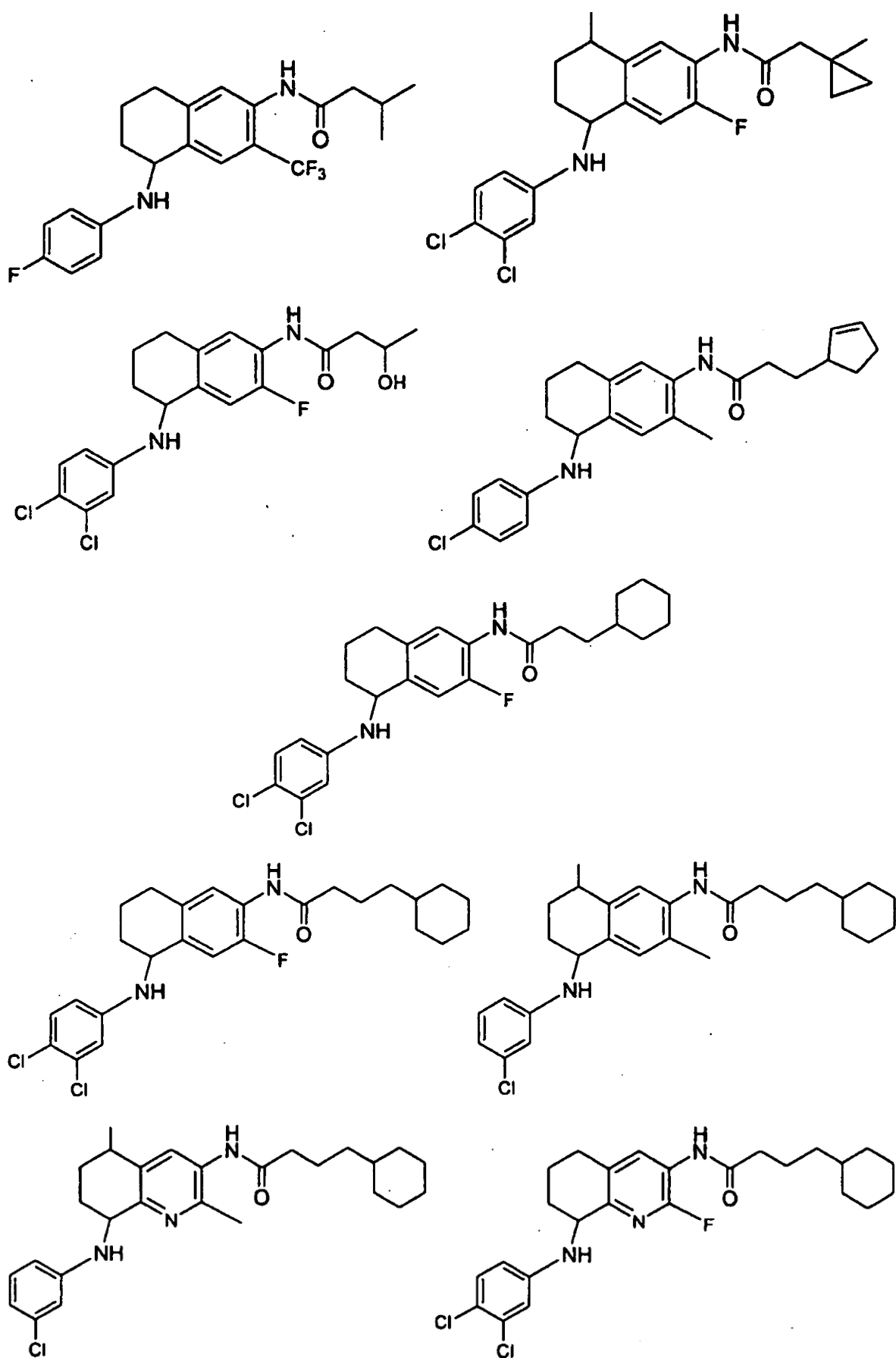


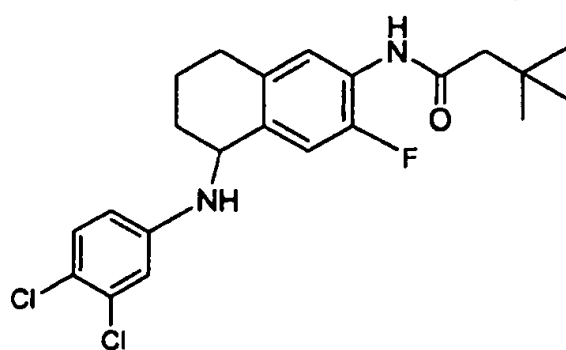
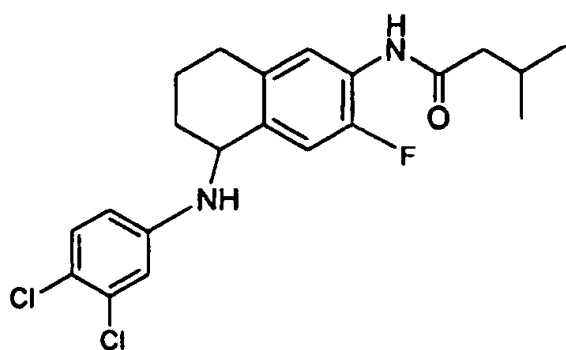
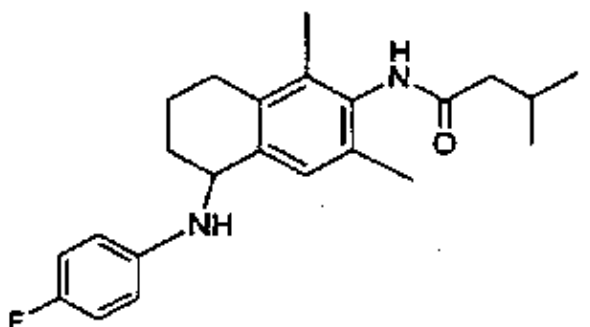
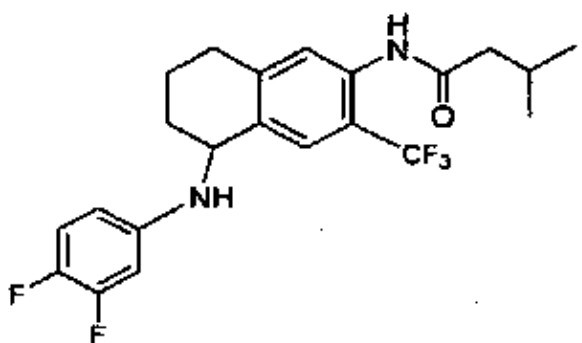
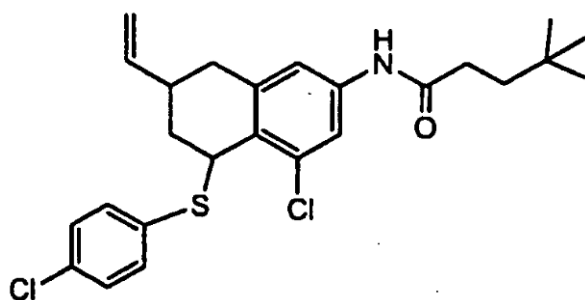
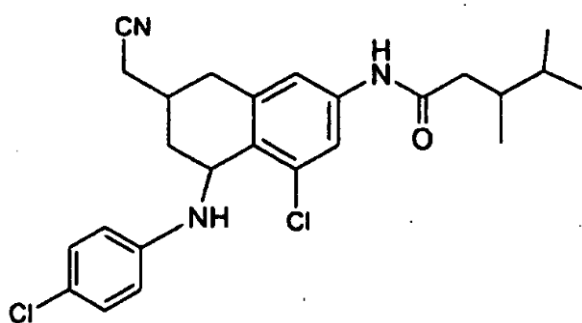
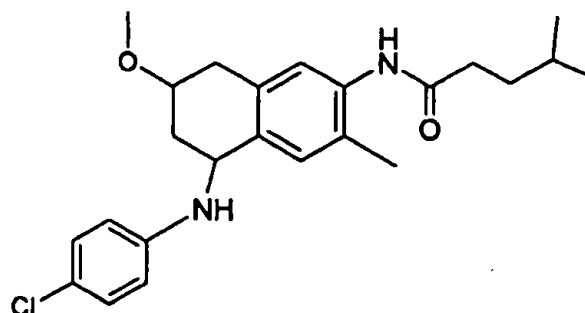
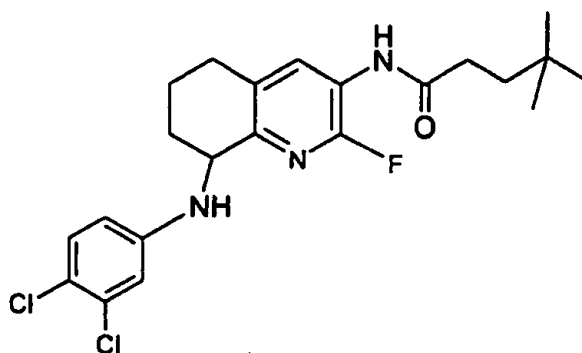
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

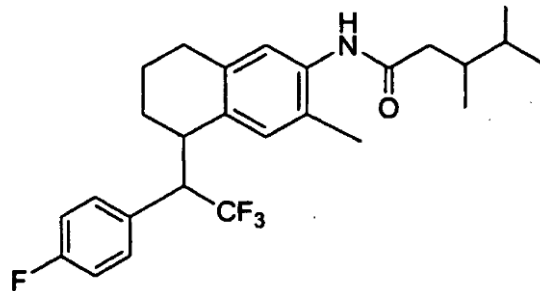
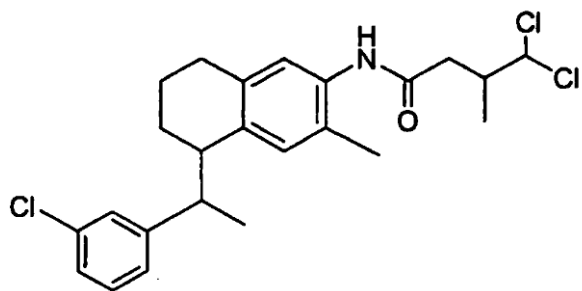
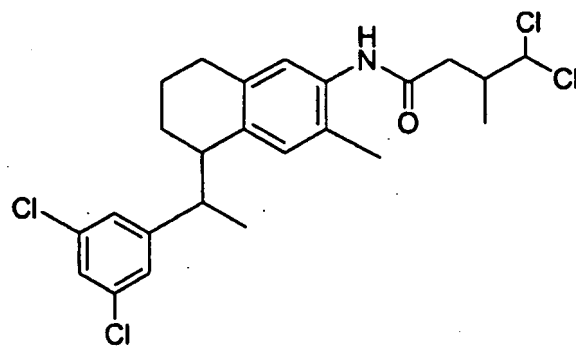
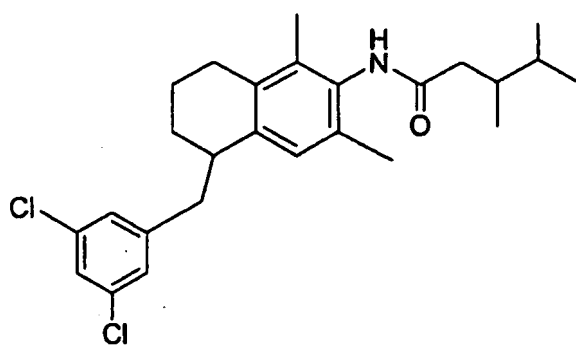
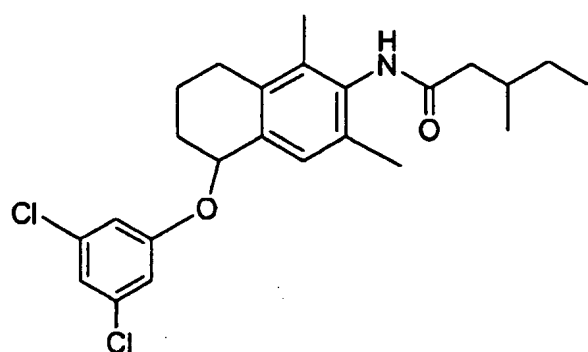
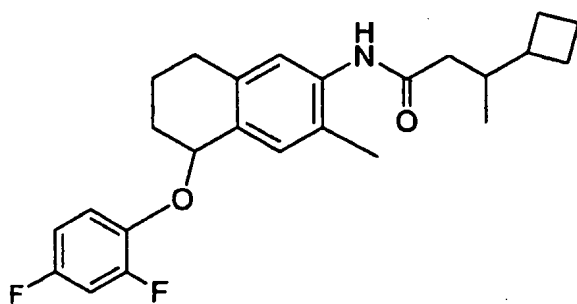
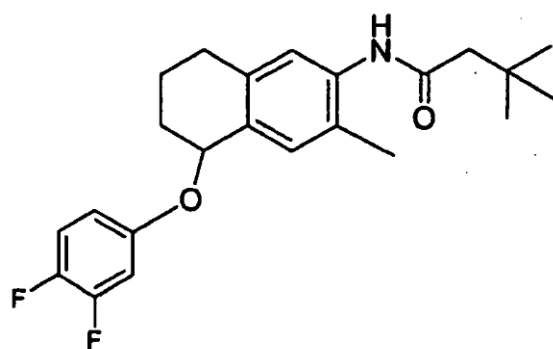
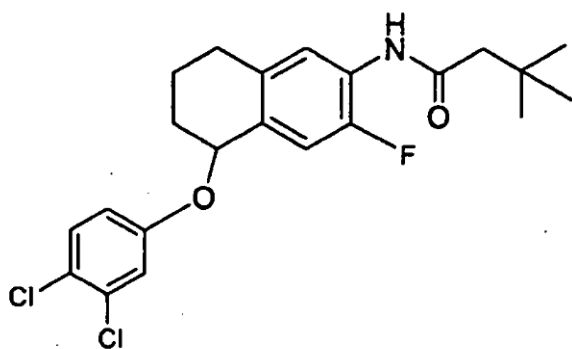
- 5 En todavía un aspecto adicional según la invención, se proporciona un compuesto seleccionado del grupo consistente en:





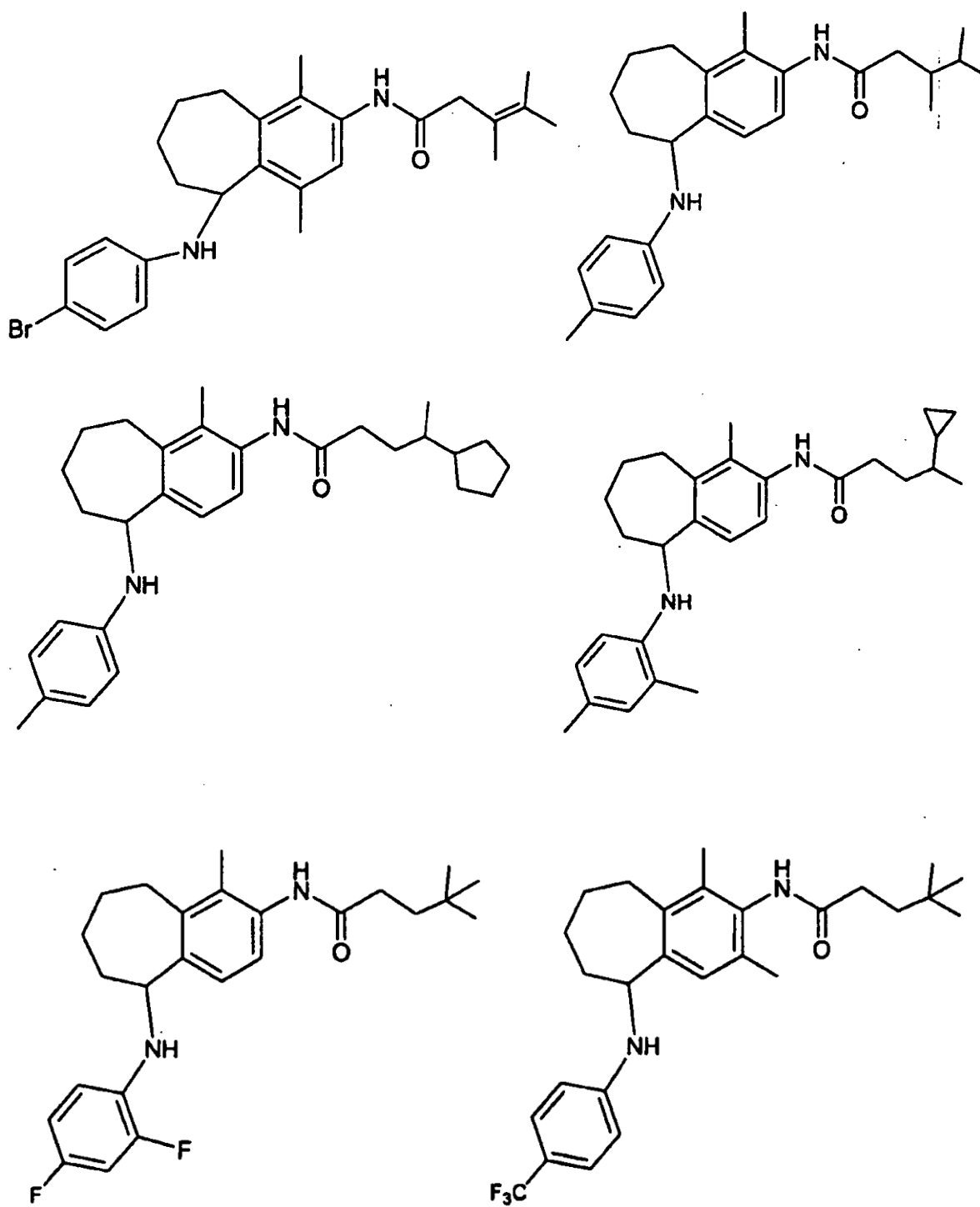


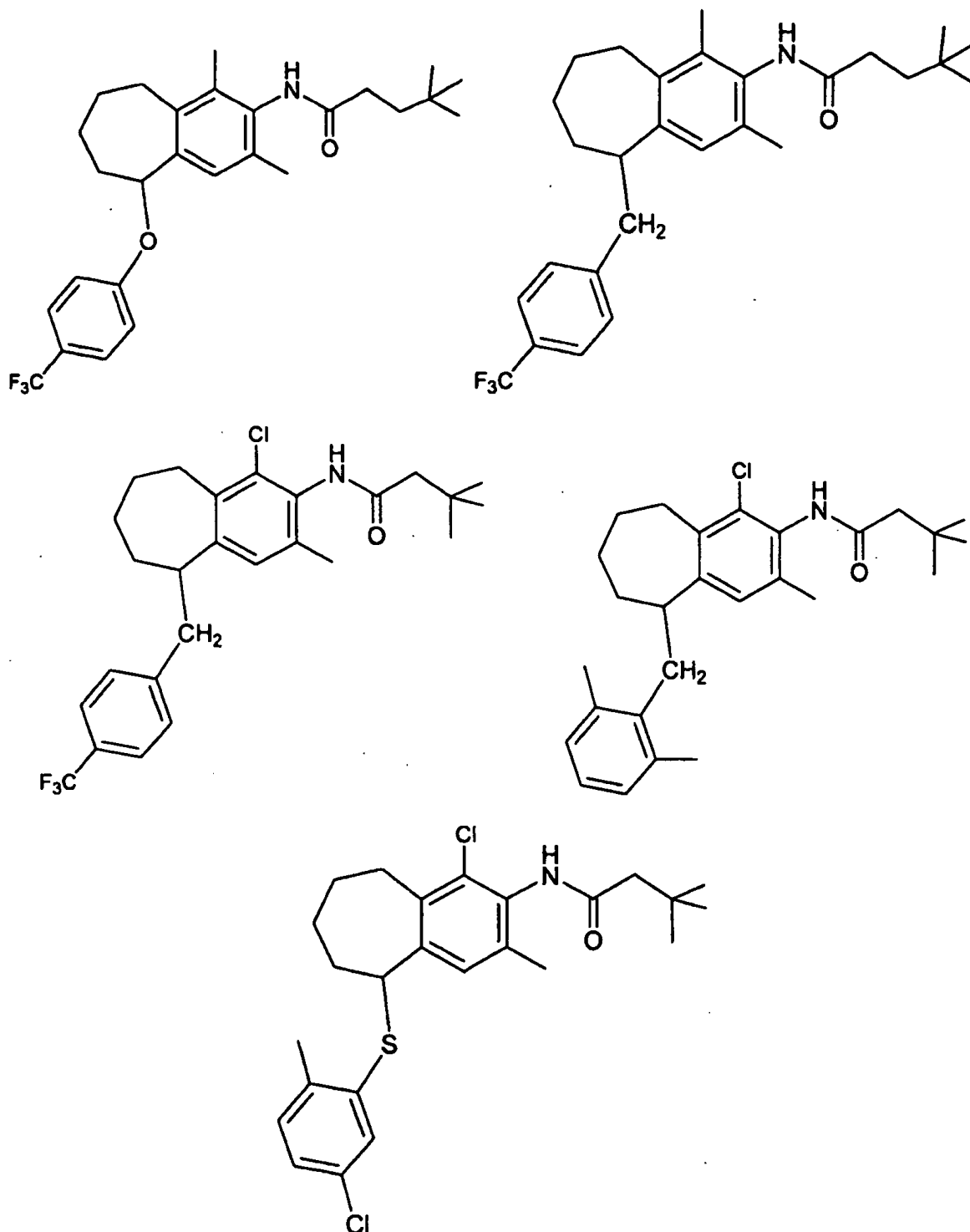




5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

En todavía otro aspecto según la invención, se proporciona un compuesto seleccionado del grupo consistente en:





o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 Se puede preparar fácilmente una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención mezclando entre sí soluciones de un compuesto de la invención y el ácido o base deseados, según sea apropiado. La sal puede precipitar de la solución y ser recogida por filtración, o se puede recuperar por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar desde completamente ionizada hasta prácticamente no ionizada.

- 10 Los compuestos de la invención pueden existir en formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y una o múltiples moléculas de un disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol, agua y similares. El término "hidrato" se incluye en el significado del término "solvato" y, a menudo, se utiliza cuando el disolvente es agua.

Solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen solvatos (hidratos) en donde el disolvente de cristalización puede ser sustituido isotópicamente, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

5 Los compuestos de la invención que son complejos tales como clatratos y complejos de inclusión medicamento-hospedador entran dentro del alcance de la invención. Al contrario que los solvatos anteriormente mencionados, el medicamento y el hospedador se hallan presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen compuestos que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos, que pueden encontrarse en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Consúltense tales complejos en *J Pharm Sci*, 64 (8), 1260-1288, de Haleblan (agosto 1975).

10 Los compuestos de la invención incluyen todos los compuestos de la invención, sus polimorfos e isómeros, incluidos isómeros ópticos, geométricos y tautómeros, tal como se definirán a continuación, y los compuestos marcados isotópicamente.

15 Los compuestos de la invención que contienen uno o múltiples átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto contiene un grupo alquenoil o alquenoileno, es posible obtener isómeros cis/trans (o Z/E) geométricos. Cuando un compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede producirse isomerismo tautómero ('tautomerismo'). Se determina, de este modo, que un único compuesto pueda exhibir más de un tipo de isomerismo.

20 Todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de la invención, incluidos los compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo, así como mezclas de uno o más de ellos. Así mismo, se incluyen las sales de adición de ácido o base en los que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros cis/trans se pueden separar por técnicas convencionales, bien conocidas por los expertos en este campo, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

25 Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor adecuado, ópticamente puro, o resolución de un racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral.

30 De manera alternativa, se puede hacer reaccionar un racemato (o un precursor racémico) con un compuesto ópticamente activo apropiado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en que el compuesto de la invención contiene un resto ácido o básico, un ácido o una base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereoisómera resultante se puede separar por cromatografía y/o cristalización fraccionada, y es posible convertir uno o ambos diastereoisómeros en el (los) correspondiente(s) enantiómero(s) puro(s) por medios que el experto conoce bien.

35 Compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil consistente en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene 0 hasta 50% de isopropanol, típicamente 2 a 20%, y 0 hasta 50% de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato ofrece la mezcla enriquecida.

Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar por técnicas convencionales conocidos por los expertos en el campo [véase, por ejemplo, "*Stereochemistry of Organic Compounds*", de E.L. Eliel (Wiley, Nueva York, 1994)].

40 La invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente y farmacéuticamente aceptables de la invención, en donde uno o múltiples átomos están sustituidos con átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico hallado habitualmente en la naturaleza.

45 Ejemplos de isótopos apropiados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno tales como ²H y ³H, carbono, tales como ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C, cloro, tales como ³⁶Cl, flúor, tales como ¹⁸F, yodo, tales como ¹²³I y ¹²⁵I, nitrógeno, tales como ¹³N y ¹⁵N, oxígeno, tales como ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O, fósforo, tales como ³²P, y azufre, tales como ³⁵S.

50 Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la invención, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de medicamentos y/o de distribución en el tejido de sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ³H, y carbono 14, es decir, ¹⁴C, son especialmente útiles con este objetivo debido a su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ³H, puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida o reducción de la dosificación requerida y, por consiguiente, puede ser preferida en determinadas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N puede ser útil en los estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de sustrato.

Los compuestos de la invención marcados con isótopos se pueden preparar, por lo general, por técnicas convencionales conocidas por los expertos, o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos, usando reactivos apropiados marcados con isótopos, en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Como se usa en este documento, las expresiones “disolvente inerte a la reacción” y “disolvente inerte” hacen referencia a un disolvente que no interacciona con los materiales, reactivos, intermedios o productos de partida de una forma que afecte adversamente al resultado del producto deseado.

El signo positivo o negativo, entre paréntesis, utilizado en la nomenclatura aplicada en este documento indica la dirección con que rota la luz polarizada plana por medio del estereoisómero particular.

El experto en la técnica reconocerá que ciertos compuestos de la invención pueden contener uno o múltiples átomos que pueden encontrarse en una configuración estereoquímica o geométrica particular, dando lugar a estereoisómeros e isómeros configuracionales, todos los cuales, junto con sus mezclas, se incluyen en la invención. También se incluyen solvatos (hidratos) de los compuestos de la invención.

De la especificación y las reivindicaciones que describen la invención resultarán aparentes otras características y ventajas adicionales.

Anteriormente, se han ofrecido ejemplos ilustrativos de compuestos de esta invención, que se ejemplifican adicionalmente más adelante en la sección de Ejemplos. Estos ejemplos ilustrativos se ofrecen con el objetivo de indicar que dentro del alcance de la invención, tal como se describe en este documento, se incluye una amplia gama de compuestos y patrones de sustitución. Este grupo de ejemplos no se debe considerar como un límite al alcance de esta invención.

La invención proporciona, adicionalmente, un método para tratar o prevenir un trastorno que se distingue por la hiperexcitabilidad del sistema nervioso. El método incluye administrar a un sujeto que lo requiere una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato del mismo. En una forma de realización específica, la invención se dirige a un método para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno que resulta afectado por la activación de canales de potasio dependientes del voltaje. El método incluye la administración a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato del mismo.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar para tratar una extensa variedad de trastornos que se distinguen por la hiperexcitabilidad del sistema nervioso por medio de la modulación de la actividad de los canales de K^+ . La modulación de los canales iónicos hace referencia a la activación de canales iónicos, a la actuación sobre la cinética de apertura y cierre de los canales iónicos, o a generar cualquier modificación de la probabilidad de apertura de los canales iónicos. Por ejemplo, los compuestos de la invención son particularmente útiles para incrementar la probabilidad de apertura de canal de los canales KCNQ2/3 en, por ejemplo, un mamífero, incluido un sujeto humano, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva. La capacidad de los compuestos de la invención para modular los canales de potasio se puede medir usando el ensayo que se describe más adelante, así como otros métodos bien conocidos en la técnica.

Por ejemplo, los compuestos de la invención previstos para uso farmacéutico se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos. Se les puede obtener, por ejemplo, como tabletas sólidas, polvos o películas mediante métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, atomización o secado por evaporación. Con este fin se pueden usar el secado por microondas o radiofrecuencia.

Los compuestos de la invención previstos para uso farmacéutico se pueden administrar solos o en combinación con uno o múltiples compuestos adicionales de la invención, o en combinación con uno o múltiples medicamentos adicionales (o como cualquier combinación de los mismos). Por lo general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o múltiples excipientes farmacéuticamente aceptables. El término “excipiente” se utiliza en este documento para describir cualquier ingrediente diferente del o de los compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre solubilidad y estabilidad, y de la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas apropiadas para la administración de compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación resultarán evidentes para los expertos en este campo. Composiciones y métodos de estos tipos se describen, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede comprender la deglución, de manera que el compuesto penetra en el tracto gastrointestinal, o se puede recurrir a la administración bucal o sublingual mediante las que el compuesto accede directamente al torrente sanguíneo desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos; pastillas (incluidas las rellenas de líquido); comprimidos masticables; multi- y nanoparticulados; geles; soluciones sólidas, liposomas, películas (incluidas las mucoadhesivas), óvulos, nebulizadores y formulaciones líquidas.

- 5 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Estas formulaciones se pueden utilizar como relleno de cápsulas blandas o duras y comprenden típicamente un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite apropiado, y uno o múltiples emulgentes y/o agentes de suspensión. Igualmente, se pueden preparar formulaciones líquidas por reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobre.

- 10 Los compuestos de la invención se pueden utilizar también en formas de dosificación de rápida disolución y rápida desintegración tales como las que se describen en la publicación *Expert Opinion in Therapeutic Patents*, 11 (6), 981-986, de Liang y Chen (2001).

- 15 Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el medicamento puede representar desde 1% en peso hasta 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente desde 5% en peso hasta 60% en peso de la forma de dosificación. Además del medicamento, los comprimidos contienen por lo general un desintegrante. Ejemplos de desintegrantes incluyen glicolato sódico de almidón, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa sustituida con un alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Por lo general, el desintegrante representará desde 1% en peso hasta 25% en peso, preferentemente desde 5% en peso hasta 20% en peso de la forma de dosificación.

- 20 Los aglutinantes se utilizan generalmente para impartir capacidad de cohesión a una formulación de comprimido. Aglutinantes apropiados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Los comprimidos pueden contener también diluyentes tales como lactosa (monohidrato, monohidrato atomizado, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidratado.

- 25 Los comprimidos pueden comprender también, de manera opcional, agentes tensioactivos tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los tensioactivos pueden constituir desde 0,2% en peso hasta 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden representar desde 0,2% en peso hasta 1% en peso del comprimido.

- 30 Por lo general, los comprimidos contienen también lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico, y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los lubricantes representan por lo general desde 0,25% en peso hasta 10% en peso, preferentemente desde 0,5% en peso hasta 3% en peso del comprimido.

- 35 Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, aromas, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

- 40 Ejemplos de comprimidos contienen hasta aproximadamente 80% de medicamento, desde aproximadamente 10% en peso hasta aproximadamente 90% en peso de aglutinante, desde aproximadamente 0% en peso hasta aproximadamente 85% en peso de diluyente, desde aproximadamente 2% en peso hasta aproximadamente 10% en peso de desintegrante, y desde aproximadamente 0,25% en peso hasta aproximadamente 10% en peso de lubricante.

- 45 Las mezclas de compresión para formar comprimidos se pueden comprimir directamente o mediante rodillos para formar comprimidos. Las mezclas de compresión o porciones de las mismas se pueden granular alternativamente en húmedo, en seco o por fusión, gelatinizar, o extruir antes de la formación del comprimido. La formulación final puede comprender una o múltiples capas y puede estar recubierta o no; incluso, puede estar encapsulada. La formulación de comprimidos se analiza en "*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1*", de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Las formulaciones mencionadas anteriormente para los diferentes tipos de administración se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen las formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dianizada y programada.

- 50 Los compuestos de la invención se pueden administrar también directamente al torrente sanguíneo, en el músculo, o en un órgano interno. Medios apropiados para la administración parenteral incluyen las vías intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluidas micro-aguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

- 55 Las formulaciones parenterales son, típicamente, soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferentemente, a un pH de 3 a 9), pero, en determinadas aplicacio-

nes, se les puede formular más adecuadamente como solución no acuosa estéril o como una forma desecada que se debe utilizar junto con un vehículo apropiado tal como agua estéril, exenta de pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales bajo condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, se puede lograr fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por el experto en este campo.

- 5 La solubilidad de los compuestos de la invención usados en la preparación de soluciones parenterales se puede incrementar empleando técnicas de formulación apropiadas tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

10 Las formulaciones de administración parenteral se pueden preparar para que sean de liberación inmediata y/o modificada. De este modo, los compuestos de la invención se pueden formular como sólidos, semisólidos o líquidos tixotrópicos para la administración como un depósito implantado, que proporcione una liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de estas formulaciones incluyen dispositivos ('stents') recubiertos de medicamento y microesferas de PLGA [poli(láctido-co-glicólido)].

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar también por vía tópica sobre la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Formulaciones típicas con este objetivo incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos secantes, vendas, espumas, películas, parches cutáneos, láminas implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, aceite de vaselina, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de penetración [véase, por ejemplo, *J Pharm Sci*, 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre 1999)].

- 20 Otros medios de administración tópica incluyen el suministro por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyecciones con micro-agujas o sin aguja (por ejemplo, Powderject®, Bioject®, etc.).

25 Los compuestos de la invención se pueden administrar también por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, combinado en seco con lactosa, o como partículas de componentes mezclados, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos tales como fosfatidil-colina) a partir de un inhalador de polvo seco, o de un inhalador en spray desde un envase, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente, un atomizador que utiliza la electrohidrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador, usando o no un propelente apropiado tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para el uso intranasal, el polvo como comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosan o ciclodextrina.

30 El envase, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador presurizados contiene una solución o suspensión del o de los compuestos de la invención, que incluye, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo apropiado para dispersar, solubilizar o liberar de forma extendida el principio activo, uno o múltiples propelentes como disolvente y un tensioactivo opcional tal como trioleato de sorbitan, ácido oleico o un ácido oligo-láctico.

35 Antes de su empleo en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto medicamentoso se microniza hasta un tamaño apropiado para la administración por inhalación (típicamente, menos de 5 micrómetros). Esto se puede lograr por cualquier método de conminución tal como la molienda por chorro en espiral, molienda por chorro en lecho fluidizado, procesamiento líquido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a presión alta, o atomización.

40 Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, con gelatina o HPMC), blisters y cartuchos utilizados en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base pulverulenta apropiada tal como lactosa o almidón, y un modificador de rendimiento tal como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma de monohidrato, preferentemente este último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

45 Una formulación en solución apropiada para el uso en un atomizador que emplea electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener desde 1 µg hasta 20 mg del compuesto de la invención por pulsación, y el volumen de pulsación puede variar desde aproximadamente 1 µl hasta 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de la invención, propilenglicol, agua esterilizada, etanol y cloruro sódico. Disolventes alternativos que se pueden utilizar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

A estas formulaciones de la invención, previstas para la administración intranasal/por inhalación se pueden agregar aromas adecuados tales como mentol y levomentol, o edulcorantes tales como sacarina o sacarina sódica.

- 50 Las formulaciones para administración por inhalación/intranasal se pueden preparar para que sean de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, ácido poli(DL-láctico-co-glicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dianizada y programada.

55 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorios, pesarios o enemas. La manteca de cacao es una base tradicional de supositorio, pero se pueden emplear diversas alternativas según resulte apropiado.

- Asimismo, los compuestos de la invención se pueden administrar directamente en el ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica estéril, ajustada al pH. Otras formulaciones apropiadas para la administración ocular y ótica incluyen ungüentos, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), láminas, lentes y sistemas particulados o vesiculares tales como niosomas o liposomas; se puede incorporar un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico; un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa; o un polímero hetero-polisacárido, por ejemplo, goma gelán, junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Estas formulaciones se pueden administrar también por iontoforesis.
- Los compuestos de la invención se pueden combinar con elementos macromoleculares solubles tales como ciclodextrina y derivados apropiados de la misma, o polímeros que contienen polietilenglicol, con el objetivo de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, la biodisponibilidad y/o estabilidad para el uso en cualquiera de las formas de administración mencionadas anteriormente.
- Por ejemplo, se ha encontrado que los complejos de medicamento-ciclodextrina son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden utilizar complejos tanto de inclusión como de no inclusión como alternativa a la complejación directa con el medicamento, y la ciclodextrina se puede usar como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizador. Con estos fines, se utilizan con mucha frecuencia alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de las cuales se pueden encontrar en las Solicitudes de Patente Internacional Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.
- Los intervalos de dosificación se basan en un sujeto humano promedio, con un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos. Dependiendo de la enfermedad y estado del paciente, el término "tratamiento" como se usa en este documento puede incluir los conceptos de curativo, paliativo y profiláctico.
- Tal como enseña esta invención y se ha ejemplificado anteriormente, los compuestos de fórmula I están diseñados para ser administrados por vía oral o intravenosa en una dosis de hasta 2.000 mg al día. Sin embargo, la elevada actividad de muchos de estos compuestos permite administrar dosis menores que 1.200 mg al día en seres humanos. Se puede determinar la cantidad o dosis terapéuticamente efectivas de los compuestos de la invención usando los ensayos citados como ejemplos más adelante, así como otros bien conocidos en la técnica.
- De esta forma, esta invención comprende comprimidos, cápsulas, soluciones y suspensiones de compuestos de fórmula I, que han sido formulados para administración oral. De manera similar, la invención comprende también soluciones y suspensiones aptas para la administración oral en pediatría que comprenden, además de compuestos de fórmula I, un jarabe tal como sorbitol o propilenglicol, entre otros muchos ejemplos. Más específicamente, la invención también comprende soluciones y suspensiones que incluyen, además de compuestos de fórmula I, un jarabe tal como sorbitol o propilenglicol, junto con colorantes y aromas adecuados para la administración oral en pediatría. Adicionalmente, se incluyen también en la invención comprimidos tanto masticables como no masticables que comprenden compuestos de fórmula I, junto con agentes farmacéuticamente aceptables para formar comprimidos y otros vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- Por lo tanto, en una forma de realización la invención se dirige a un método para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o alteración que esté afectada por la modulación de los canales iónicos de potasio en un paciente, que comprende la administración de un compuesto de fórmula I en una cantidad de hasta 2.000 mg al día.
- En otra forma de realización, esta invención se dirige a un método para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o alteración que esté afectada por la modulación de los canales iónicos de potasio en un paciente, que comprende la administración de un compuesto de fórmula I en una cantidad de aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 2.000 mg al día.
- En una forma de realización más específica, esta invención se dirige a un método para tratar o prevenir un trastorno convulsivante en un paciente, que comprende la administración de un compuesto de fórmula I en una cantidad de hasta aproximadamente 2.000 mg al día.
- En otra forma de realización, esta invención se dirige a un método para tratar o prevenir un trastorno convulsivante en un paciente, que comprende la administración de un compuesto de fórmula I en una cantidad de aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 2.000 mg al día.
- En otra forma de realización, esta invención se dirige a un método para tratar o prevenir un trastorno convulsivante en un paciente, que comprende la administración de un compuesto de fórmula I en una cantidad de aproximadamente 300 mg hasta aproximadamente 2.000 mg al día.
- En otra forma de realización, esta invención se dirige a un método para tratar o prevenir un trastorno convulsivante en un paciente, que comprende la administración de un compuesto de fórmula I en una cantidad de aproximadamente 300 mg hasta aproximadamente 1.200 mg al día.

EJEMPLOS

En los ejemplos que se describen a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso. Los reactivos se pueden adquirir en proveedores comerciales tales como Sigma-Aldrich Chemical Company, Acros Organics o Lancaster Synthesis Ltd., y pueden ser utilizados sin purificación ulterior, a menos que se indique lo contrario. Tetrahidrofurano (THF), cloruro de metileno (CH_2Cl_2 o DCM), N,N-dimetilacetamida (DMA), acetonitrilo (MeCN), y N,N-dimetilformamida (DMF) se pueden adquirir en Aldrich en envases *Sure-Seal*, usándolos tal como se reciben. Todos los disolventes se pueden purificar usando métodos convencionales conocidos por el experto, a menos que se indique lo contrario. Éter dietílico se abrevia Et₂O. Acetato etílico se abrevia EtOAc. Ácido trifluoroacético se abrevia TFA. Ácido acético se abrevia como HOAc o AcOH. Del mismo modo, cloruro de acetilo se abrevia AcCl. El reactivo de acoplamiento hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metil-uronio se abrevia HATU. Trifluoro-metanosulfonato, o triflato, se abrevia "OTf". T-butil-dimetilsililo se abrevia TBS. *Terc*-butoxicarbonilo se abrevia BOC. N,N-di-isopropil-N-etilamina se abrevia como i-Pr₂Net. 4-(N,N-dimetilamino)piridina se abrevia DMAP.

Las reacciones que se presentan a continuación se llevaron a cabo, por lo general, bajo una presión positiva de argón o nitrógeno, o con un tubo de secado, a temperatura ambiente (a menos que se indique lo contrario), en disolventes anhidros, y los matraces de reacción estuvieron equipados con membranas de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. El utillaje de vidrio se secó en el horno y/o con calor. Se llevó a cabo cromatografía analítica de capa fina (TLC) usando placas pre-recubiertas con gel de sílice con soporte de vidrio 60 F254 (Merck Art. 5719), y se eluyeron con proporciones adecuadas de disolventes (v/v). Las reacciones se analizaron por TLC o LCMS y se finalizaron en función del consumo del material de partida. La visualización de las placas de TLC se efectuó con luz UV (longitud de onda de 254 nm) o con un disolvente de visualización TLC apropiado, activado con calor. La HPLC analítica se llevó a cabo con instrumentos Waters o Agilent. La cromatografía de columna instantánea (Still et al., *J. Org. Chem.*, **1978**, **43**, 2923) se realizó usando gel de sílice 60 (Merck Art. 9385) o diversos sistemas MPLC tales como el sistema de purificación Biotage o ISCO. La HPLC de preparación se llevó a cabo de manera rutinaria con el sistema Prep LC 4000 de Waters, con una columna C8 Ultra 120 10 mm de Peeke Scientific para compuestos únicos; las muestras combinadas, basadas en soluciones, se describen de forma detallada en este documento. Se llevó a cabo químico de microondas usando un Optimizador Emrys® EXP de Personal Chemistry, Inc. (ahora, Biotage).

Las estructuras de los compuestos en los ejemplos siguientes se confirmaron por uno o más de los métodos siguientes: espectrometría de resonancia magnética de protones, espectroscopia de masa, y microanálisis elemental. Los espectros de resonancia magnética de protones (¹H RMN) se determinaron usando un espectrómetro Bruker operando con una potencia de campo de 300 o 400 megahertzios (MHz). Los desvíos químicos se expresan en partes por millón (ppm, δ) campo abajo desde un estándar interno de tetrametilsilano. De manera alternativa, los espectros de ¹H RMN se referenciaron con respecto a señales de protones residuales de disolventes tratados con deuterio de la forma siguiente: CDCl₃ = 7,25 ppm; DMSO-d₆ = 2,49 ppm; CD₃CN = 1,94 ppm; CD₃OD o metanol-d₄ = 3,30 ppm; C₆D₆ = 7,16 ppm. Las multiplicidades pico se designan del modo siguiente: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete; dt, doblete de tripletes; q, cuarteto; br, ensanchado; m, multiplete. Las constantes de acoplamiento se expresan en hertzios (Hz). Los datos de espectro de masa (MS) se obtuvieron usando espectrómetros de masa Shimadzu SCL-10A y Waters LC con ionización APCI o ESI. Atlantic Microlabs, Inc. llevó a cabo los microanálisis elementales y proporcionó resultados para los elementos indicados con un margen de $\pm 0,04\%$ de los valores teóricos.

Los compuestos preferidos según la invención se pueden preparar de maneras análogas a las descritas específicamente a continuación.

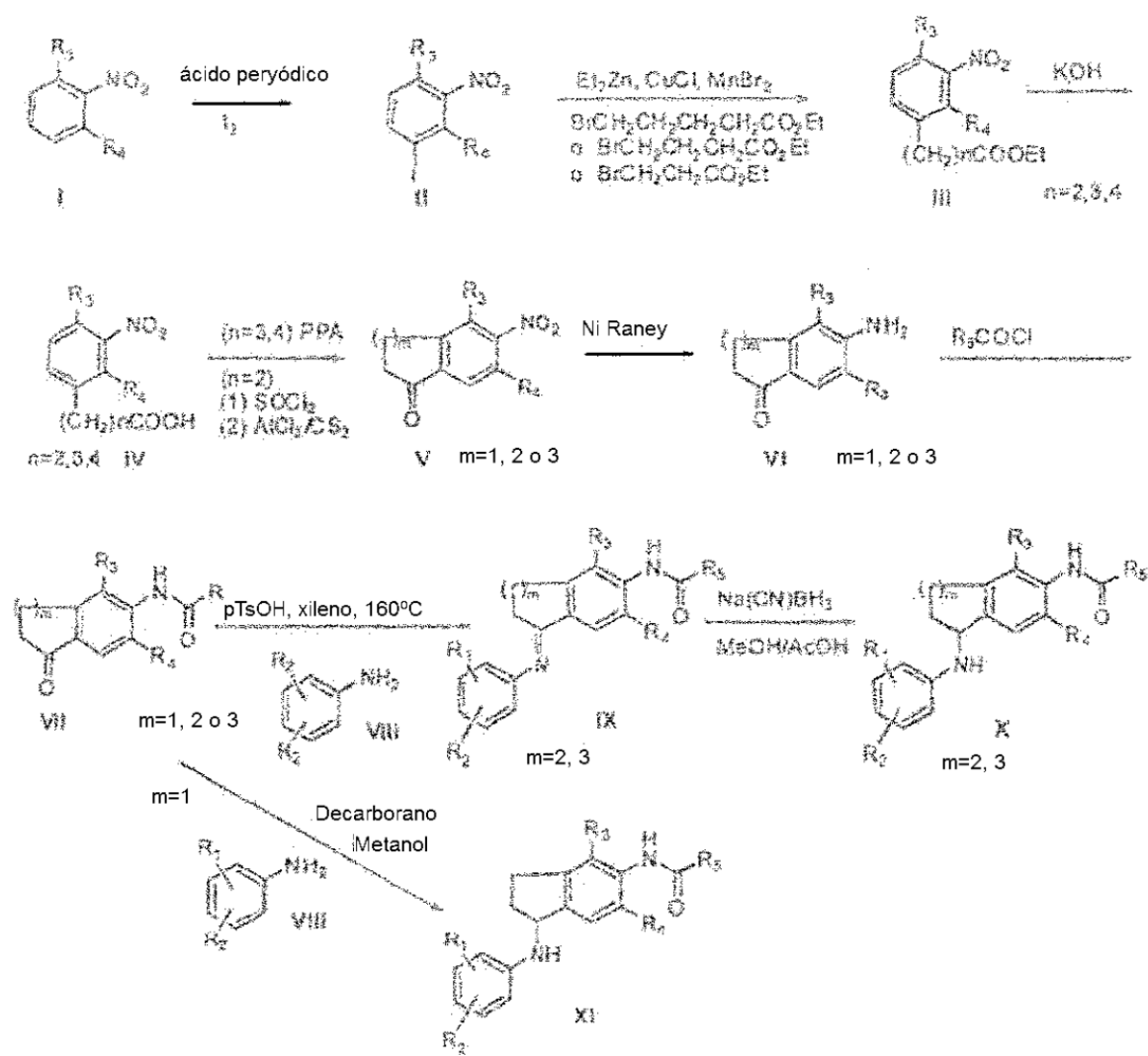
Los ejemplos y preparaciones que se ofrecen a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los métodos para preparar tales compuestos. Se debe entender que el alcance de la presente invención no se limita de forma alguna por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. El experto en la técnica reconocerá que los diferentes ácidos, aminas, haluros de alquilo, haluros de rilo, reactivos de acoplamiento y heterociclos se pueden sustituir en las descripciones siguientes para adaptar las preparaciones a una forma de realización deseada. La escala de los métodos siguientes se puede aumentar o disminuir para adaptarlos a la cantidad de material deseado.

EJEMPLO 1

Este Ejemplo ilustra la síntesis química de compuestos de las fórmulas XI, XVI, XXI y XXII.

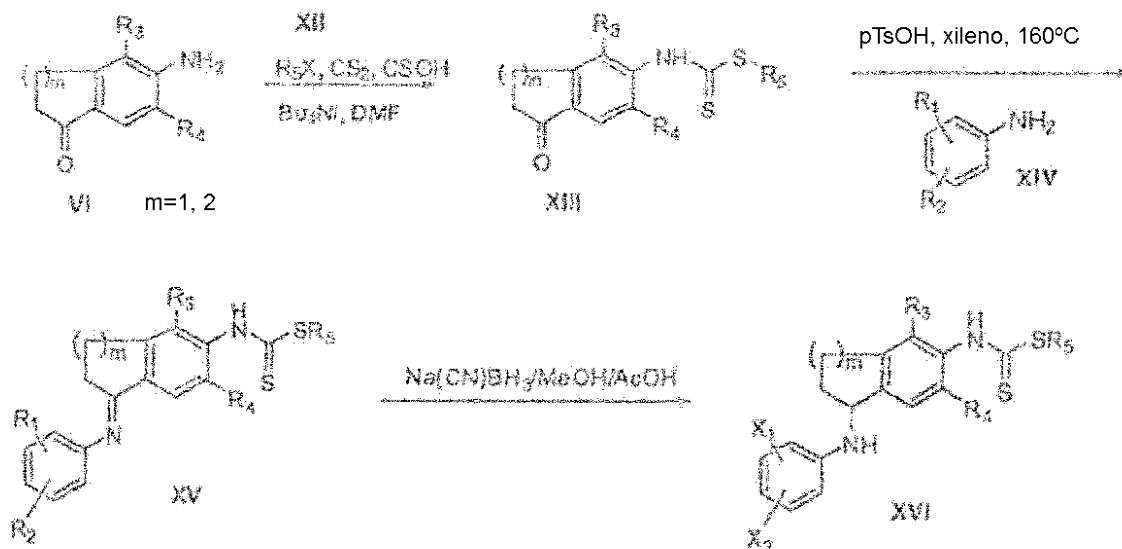
Sección I. La preparación de compuestos de fórmula XI se esboza en el Esquema 1.

Esquema 1:



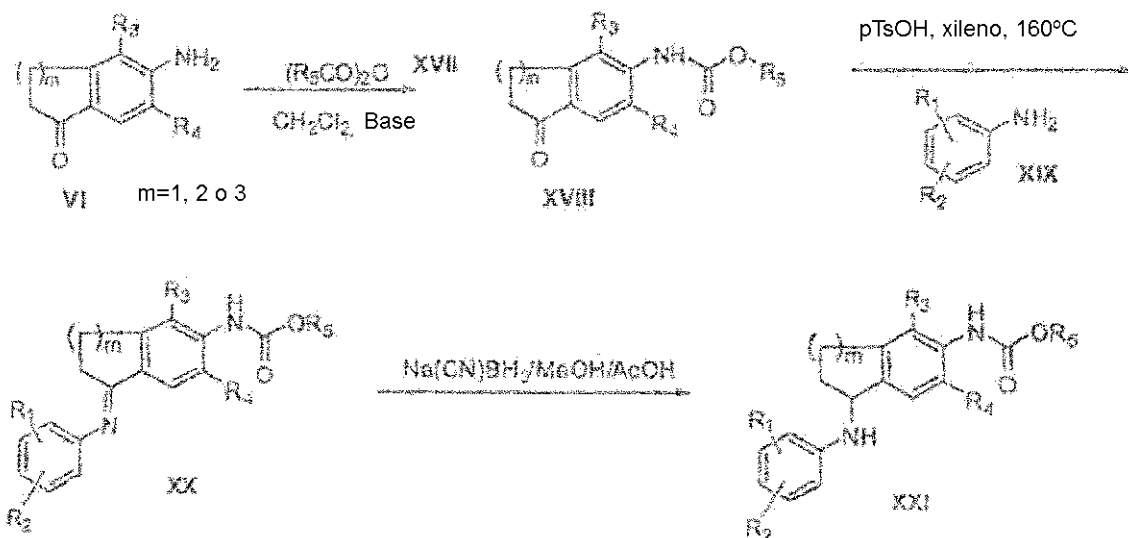
Sección II: La preparación de compuestos de fórmula XVI se esboza en el Esquema 2.

Esquema 2:



Sección III: La preparación de compuestos de fórmula XXI se esboza en el Esquema 3.

Esquema 3:



Sección IV: La preparación de compuestos de fórmula XXII se esboza en el Esquema 4.

Esquema 4:



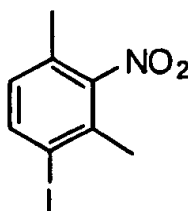
Los compuestos de esta invención se pueden preparar por una variedad de métodos. Los procedimientos siguientes pretenden ilustrar estos métodos, y los ejemplos ofrecidos pretenden ilustrar el alcance de esta invención. Ni los métodos ni los ejemplos se deben considerar como limitantes de la invención en modo alguno.

EJEMPLO 2

Los Ejemplos 2 a 19 ilustran los datos de RMN de diversas funcionalidades pertenecientes al compuesto de fórmula I.

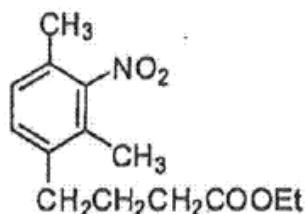
N-(5-(4-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,3-dimetil-butanamida:

Etapa A: 5-yodo-1,3-dimetil-2-nitrobenceno:



A una mezcla de 2,6-dimetil-nitrobenceno (151 g, 1,0 mol), ácido acético (1200 ml) y H₂SO₄ conc. (60 ml) se agregó yodo (102 g, 0,4 mol) y ácido peryódico deshidratado (205 g, 0,9 mol). La solución resultante se calentó a 90°C durante 4 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (2000 ml). Se filtraron los cristales amarillos y se lavaron con agua para dar 220 g de producto puro (79%). ¹H-RMN δ (DMSO-d₆, 300 MHz): 7,95 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J=7,8 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

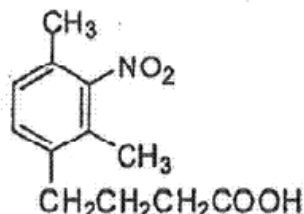
Etapa B: 4-(2,4-dimetil-1,3-nitrofenil)butanoato etílico:



En un matraz de tres cuellos equipado con un termómetro, una entrada de gas y una varilla de agitación magnética se cargó, bajo argón, MnBr₂ (320 mg, 1,5 mmol) en DMPU (25 ml). Sucesivamente se agregaron CuCl (85 mg, 1 mmol), 4-bromobutirato etílico (5,85 g, 30 mmol) y Et₂Zn (2,7 ml, 27 mmol). La mezcla de reacción adquirió un color rojo oscuro y se agitó durante 4 h a 25°C. Después de enfriar a -30°C, se agregó lentamente una solución de Cl₂Pd (dppf) (0,925 g, 10 mmol) y 2,4-dimetil-3-nitro-yodo-benceno (6,93 g, 25 mmol) en THF anhidro (25 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 25°C durante 30 min y, a continuación, se agitó a 65°C durante la noche, y se extinguió con una solución acuosa de HCl 2N (100 ml). Esta mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces y se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro. Se retiró el disolvente bajo presión reducida, y se purificó el residuo bruto obtenido por Biotage (hexano/EtOAc, 0-30%, 40 min) para dar 4,5 g de productos oleosos de color amarillo (68%). ¹H-RMN δ

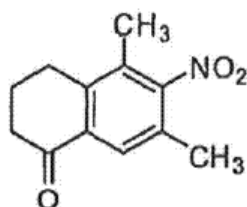
(CDCl₃, 300 MHz): 7,13 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,12 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,64 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,34 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,86 (m, J=7,8 Hz, 2H), 1,24 (t, J=7,8 Hz, 3H).

Etapa C: Ácido 4-(2,4-dimetil-3-nitrofenil)butanoico:



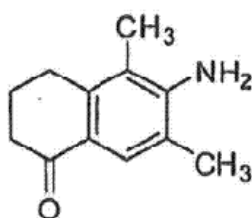
- 5 Durante 4 horas, se sometió a reflujo a 120°C una suspensión de éster etílico del ácido 4-(2,4-dimetil-3-nitrofenil)-butírico (4 g, 16,9 mmol) en 100 ml de KOH al 5%. Seguidamente, esta reacción se enfrió a 0°C y se neutralizó con HCl al 10% a pH 3-4. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua. Después de secar bajo presión reducida a 40°C, se obtuvieron 3,19 g (80%) de producto puro en forma de sólido blanco. ¹H-RMN δ (DMSO-*d*₆, 300 MHz): 12,12 (brs, 1H, intercambiable con D₂O), 7,26 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J=7,8 Hz, 1H), 2,61 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,25 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,70 (m, J=7,8 Hz, 2H).
- 10

Etapa D: 5,7-dimetil-6-nitro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona:



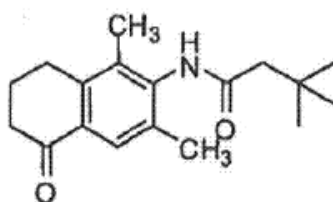
- 15 Se calentó PPA (100 g) a 110°C y se agregó ácido 4-(2,4-dimetil-3-nitrofenil)butanoico (3,04 g, 12,8 mmol). El sólido resultante se transformó lentamente en una solución de color pardo. La reacción se agitó a 110°C durante 4 horas, se vertió seguidamente en 200 ml de agua con agitación vigorosa. Se extrajo la mezcla con diclorometano (x3) y la solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. Se purificó el residuo por Biotage (hexano/EtOAc, 0-30%, 40 min) para dar compuestos puros en forma de sólidos amarillos (2 g, 71%).

Etapa E: 6-amino-5,7-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona:



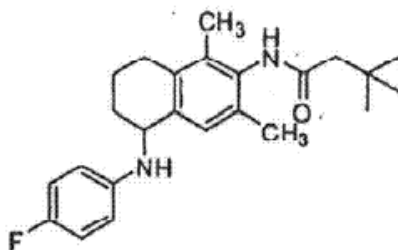
- 20 A una solución de 5,7-dimetil-6-nitro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (1 g, 4,56 mmol) en 50 ml de metanol se agregó una cantidad catalítica de Níquel Raney. Se hidrogenó la mezcla bajo presión regular a temperatura ambiente durante 4 horas, se filtró a través de Celite, y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida y se secó al vacío para dar el producto crudo, que es suficientemente puro para la etapa siguiente. ¹H-RMN δ (CDCl₃, 300 MHz): 7,77 (s, 1H), 4,09 (brs, 2H, intercambiable con D₂O), 2,85 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,54 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,10 (m, 2H).
- 25

Etapa F: N-(1,3-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,3-dimetilbutan-amida:



A una solución de 6-amino-5,7-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (1 g, 5,3 mmol) y trietilamina (1,07 g, 10,6 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se agregó, gota a gota a temperatura ambiente, cloruro de terc-butil-acetilo (0,78 g, 5,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas adicionales a esta temperatura. Se retiró el disolvente bajo presión reducida, y se purificó el residuo por Biotage (hexano/EtOAc, 0-40%, 40 min) para dar un sólido de color blanco (1,4 g, 92%). ¹H-RMN δ (CDCl₃, 300 MHz): 7,82 (s, 1H), 6,73 (brs, 1H, intercambiable con D₂O), 2,85 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,60 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (m, J=6,0 Hz, 2H), 1,16 (s, 9H). MS: 288 (M+1).

Etapas G: N-(5-(4-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,3-dimetilbutanamida:



Una mezcla de N-(1,3-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,3-dimetilbutan-amida (150 mg, 0,52 mmol), 4-fluoroanilina (116 mg, 1,04 mmol) y pTSA (20 mg) en 230 ml de m-xileno se calentó a 160°C durante 6 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en una mezcla de metanol (10 ml) y ácido acético (2 ml). Se agregó cianoborohidruro sódico (49 mg, 0,78 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de neutralizar con bicarbonato sódico saturado, la mezcla se extrajo con cloroformo (x3). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a sequedad al vacío. Se purificó el residuo por Biotage (hexano/EtOAc, 0-30%, 40 min) para dar un sólido de color blanco (75 mg, 38%). ¹H-RMN δ (DMSO-d₆, 500 MHz): 9,09 (brs, 1H, intercambiable con D₂O), 7,00 (s, 1H), 6,89 (t, J=7,5 Hz, 2H), 6,65 (dd, J=5,7 Hz y 7,5 Hz, 2H), 5,70 (brs, 1H, intercambiable con D₂O), 4,45 (m, 1H), 2,61 ((m, 1H), 2,20 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,73 (m, 3H), 1,04 (s, 9H). MS: 383 (M+1).

Ejemplo 3

(-)N-(5-(4-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,3-dimetil-butanamida:

Se obtuvo (-)N-(5-(4-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,3-dimetil-butanamida por HPLC quiral usando las condiciones siguientes: columna: CHIRALCEL®AD-H® (250 x 20 mm); eluyente: hexano/isopropanol (95/5); caudal: 12 ml/min; temperatura: temperatura ambiente; detección UV: 254 nm; duración del ciclo: 60 min.

[α]_D -11,51 (metanol, 25°C). Tiempo de retención: 24,6 min.

Ejemplo 4

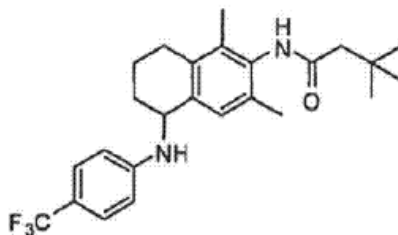
(+)N-(5-(4-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,3-dimetil-butanamida:

Se obtuvo (+)N-(5-(4-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-3,3-dimetil-butanamida por HPLC quiral usando las condiciones descritas anteriormente.

[α]_D +10,67 (metanol, 25°C). Tiempo de retención: 28,0 min.

Ejemplo 5

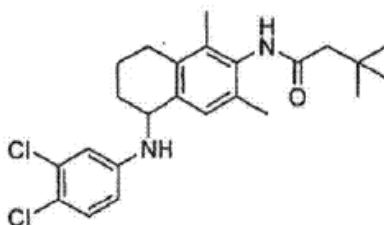
N-(1,3-dimetil-5-(4-trifluorometil)fenilamino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,3-dimetilbutanamida:



Este compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente (Ejemplo 2). ^1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 9,11 (brs, 1H, intercambiable con D_2O), 7,35 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,77 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,64 (d, $J=6,9$ Hz, 1H, intercambiable con D_2O), 4,58 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,20 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,77 (m, 3H), 1,04 (s, 9H). MS: 433 (M+1).

5 Ejemplo 6

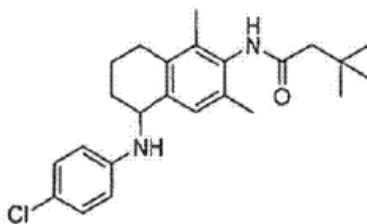
N-(1,3-dimetil-5-(3,4-diclorofenilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,3-dimetil-butanamida:



10 Este compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente (Ejemplo 2). ^1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 9,11 (brs, 1H, intercambiable con D_2O), 7,25 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,88 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J=2,5$ Hz y $9,0$ Hz., 1H), 6,37 (d, $J=6,9$ Hz, 1H, intercambiable con D_2O), 4,58 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,75 (m, 3H), 1,06 (s, 9H). MS: 433 (M+1).

Ejemplo 7

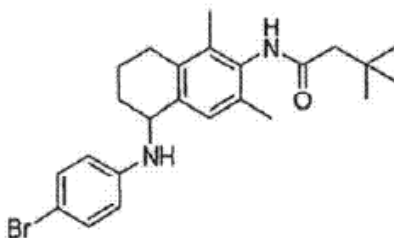
N-(1,3-dimetil-5-(4-clorofenilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,3-dimetil-butanamida:



15 Este compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente (Ejemplo 2). ^1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,10 (brs, 1H, intercambiable con D_2O), 7,08 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,68 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,52 (brs, 1H, intercambiable con D_2O), 4,50 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,75 (m, 3H), 1,06 (s, 9H). MS: 399 (M+1).

Ejemplo 8

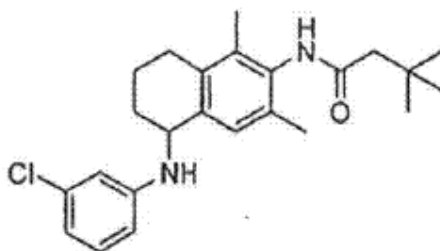
20 **N-(1,3-dimetil-5-(4-bromofenilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,3-dimetil-butanamida:**



25 Este compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente (Ejemplo 2). ^1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,10 (brs, 1H, intercambiable con D_2O), 7,19 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,65 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,51 (d, $J=6,9$ Hz, 1H, intercambiable con D_2O), 4,50 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,75 (m, 3H), 1,06 (s, 9H). MS: 443 (M+1).

Ejemplo 9

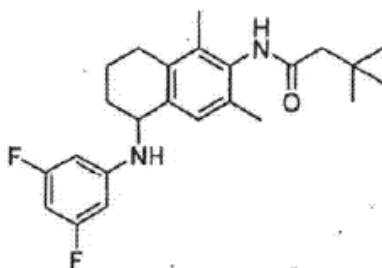
N-(1,3-dimetil-5-(3-clorofenilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,3-dimetil-butanamida:



5 Este compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente (Ejemplo 2). ^1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,11 (brs, 1H, intercambiable con D_2O), 7,07 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,71 (t, $J=1,8$ Hz y 8,0 Hz, 1H), 6,64 (dd, $J=1,8$ Hz y 8,0 Hz, 1H), 6,51 (dd, $J=1,8$ Hz y 8,0 Hz, 1H), 6,15 (brs, 1H, intercambiable con D_2O), 4,54 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,76 (m, 3H), 1,07 (s, 9H). MS: 399 (M+1).

Ejemplo 10

N-(1,3-dimetil-5-(3,5difluorofenilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,3-dimetil-butanamida:

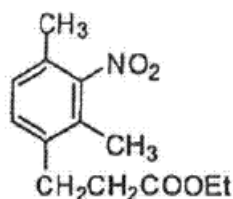


10 Este compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente (Ejemplo 2). ^1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,12 (brs, 1H, intercambiable con D_2O), 6,97 (s, 1H), 6,56 (brs, 1H, intercambiable con D_2O), 6,34 (dd, $J=2,0$ Hz y 10,8 Hz, 2H), 6,18 (tt, $J=2,0$ Hz y 8,0 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,76 (m, 3H), 1,07 (s, 9H). MS: 401 (M+1).

Ejemplo 11

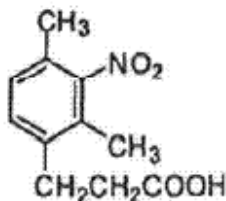
15 **N-(1-(4-fluorofenilamino)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutan-amida:**

Etapas A: 3-(2,4-dimetil-3-nitrofenil)propanoato etílico:

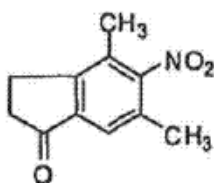


20 Método A: A una solución de 2,4-dimetil-3-nitrobenzoceno (140 g, 0,51 mol), dietilacetal de acroleína (229 ml, 1,5 mol), $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ (139 g, 0,5 mol), $n\text{-Bu}_3\text{N}$ (238 ml, 1,0 mol), en 2000 ml de DMF, se agregó $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,4 g, 0,015 mol). La mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar, se diluyó la mezcla de reacción con HCl 2N y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional. Se obtuvo una muestra analíticamente pura por cromatografía (ISCO, hexano/acetato etílico, 0-30%, 40 min). ^1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 7,27 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,03 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,57 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,14 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

25 Método B: Este compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, etapa B, a partir de 5-yodo-1,3-dimetil-2-nitrobenzoceno (véase el Ejemplo 2) y 3-bromopropanoato etílico.

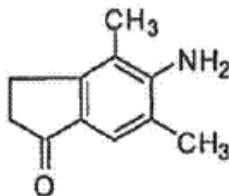
Etapla B: Ácido 3-(2,4-dimetil-3-nitrofenil)propanoico:

Este compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, etapa C. $^1\text{H-RMN } \delta$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 12,21 (brs, 1H, intercambiable con D $_2$ O), 7,29 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J=7,8 Hz, 1H), 2,84 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,49 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

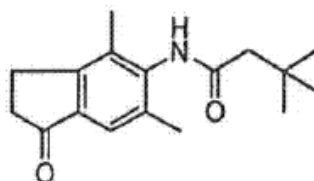
Etapla C: 4,6-dimetil-5-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona:

Una solución agitada de ácido 5-(2,4-dimetil-3-nitrofenil)-propiónico (115 g, 0,52 mol) y cloruro de tionilo (74,2 g, 0,63 mol) en 350 ml de cloruro de metileno anhidro se calentó a reflujo durante 16 horas, bajo argón. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, que se disolvió en 150 ml de cloruro de metileno anhidro. La solución se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a alto vacío para dar cloruro de 5-(2,4-dimetil-3-nitrofenil)-propionilo en forma de un aceite amarillo.

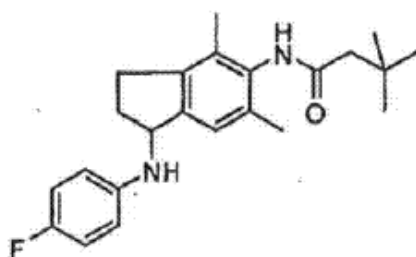
Una solución agitada de cloruro de aluminio anhidro (86,7 g, 0,65 mol) y 400 ml de disulfuro de carbono se enfrió a 5°C y se agregó, gota a gota, una solución de cloruro de 5-(2,4-dimetil-3-nitrofenil)-propionilo, procedente del procedimiento anterior, en 150 ml de disulfuro de carbono. Durante la adición, la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo en 5-10°C. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 15 min, a temperatura ambiente durante 30 min, a continuación, a reflujo durante 4 horas y, finalmente, a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en 150 ml de agua helada y la mezcla se agitó durante una hora y se extrajo con cuatro porciones de sendos 400 ml de éter dietílico. Los extractos etéricos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo sólido. El residuo cristalizó en metanol después del tratamiento con carbono decolorante para dar 5-nitro-4,6-dimetil-indan-1-ona en forma de sólidos amarillos (90 g, 84%). $^1\text{H-RMN } \delta$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 7,56 (s, 1H), 3,04 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,69 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Etapla D: 5-amino-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona:

Este compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, etapa E. $^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl $_3$, 300 MHz): 7,11 (s, 1H), 5,59 (brs, 2H, intercambiable con D $_2$ O), 2,82 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,42 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Etapla E: 3,3-dimetil-N-(4-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-yl)butanamida:

Este compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, etapa F. ^1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 7,47 (s, 1H), 3,01 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,67 (T, J=5,7 Hz, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

5 **Etapla F: N-(1-(4-fluorofenilamino)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-yl)-3,3-dimetilbutanamida.**

Una mezcla de N-(4,6-dimetil-1-oxo-indan-5-yl)-3,3-dimetil-butiramida (5 g, 19 mmol), 4-fluoroanilina (5 g, 45 mmol) y decarborano (4,5 g, 36,8 mmol) en 100 ml de metanol anhidro se agitó durante 2 días a temperatura ambiente, en un equipo de reacción de alta presión. La mezcla de reacción se vertió en 500 ml de agua helada con agitación vigorosa y se filtraron los precipitados, que se lavaron con agua. El sólido seco cristalizó en hexano/acetato etílico (5:1) para dar cristales de color blanco (6 g, 86%). Este compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, etapa C. ^1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,08 (brs, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 6,98 (s, 1H), 6,92 (t, J=8,8 Hz, 2H), 6,69 (dd, J=4,8 Hz y 8,8 Hz, 2H), 5,76 (d, J=8,0 Hz, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 4,86 (q, J=8,0 Hz, 1H), 2,86 (ddd, J=4,8, 8,7 y 16,2 Hz, 1H), 2,70 (quint, J=8,1 Hz, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,07 (s, 9H). MS: 369 (M+1).

Ejemplo 12**(-)-N-(1-(4-fluorofenilamino)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-yl)-3,3-dimetil-butanamida:**

Se obtuvo (-)-N-(1-(4-fluorofenilamino)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-yl)-3,3-dimetil-butanamida por resolución de HPLC quiral: Columna, CHIRALPAK®AY®; eluyente, 100% acetonitrilo; temperatura, temperatura ambiente; detección UV, 260 nm.

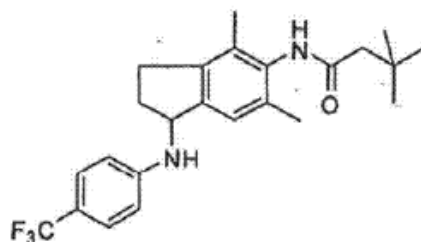
$[\alpha]_D -34,47$ (metanol, 25°C). 99,9% ee. Tiempo de retención: 4,0 min.

Ejemplo 13**(+)-N-(1-(4-fluorofenilamino)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-yl)-3,3-dimetil-butanamida:**

Se obtuvo (+)-N-(1-(4-fluorofenilamino)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-yl)-3,3-dimetil-butanamida por resolución de HPLC quiral, empleando las condiciones descritas anteriormente.

$[\alpha]_D +29,27$ (metanol, 25°C). 99,0% ee. Tiempo de retención: 6,1 min.

Ejemplo 14**N-(4,6-dimetil-1-(4-(trifluorometil)fenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-yl)-3,3-dimetilbutanamida:**



Este compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente (Ejemplo 11). ^1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,10 (brs, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 7,39 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,81 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,67 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 4,99 (q, $J=8,0$ Hz, 1H), 2,88 (ddd, $J=4,8$, 8,7 y 16,2 Hz, 1H), 2,74 (quint, $J=8,1$ Hz, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,07 (s, 9H). MS: 417 (M-1).

Ejemplo 15

(-)-N-(4,6-dimetil-1-(4-(trifluorometil(fenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida:

(-)-N-(4,6-dimetil-1-(4-(trifluorometil(fenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetil-butanamida se preparó por HPLC quiral: Columna: CHIRALCEL®AD-H® (250 x 20 mm); eluyente: hexano/isopropanol (96/4); caudal: 12 ml/min; temperatura, temperatura ambiente; detección UV: 254 nm; duración del ciclo: 85 min.

$[\alpha]_D$ -4,18 (metanol, 25°C). Tiempo de retención: 44 min.

Ejemplo 16

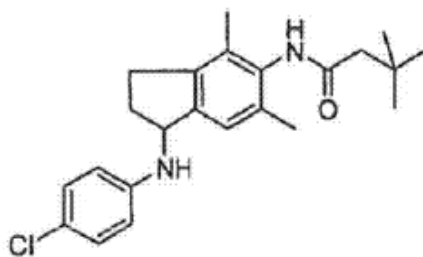
(+)-N-(4,6-dimetil-1-(4-(trifluorometil(fenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida:

(+)-N-(4,6-dimetil-1-(4-(trifluorometil(fenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetil-butanamida se preparó por HPLC quiral, usando las condiciones descritas anteriormente.

$[\alpha]_D$ +4,92 (metanol, 25°C). Tiempo de retención: 59 min.

Ejemplo 17

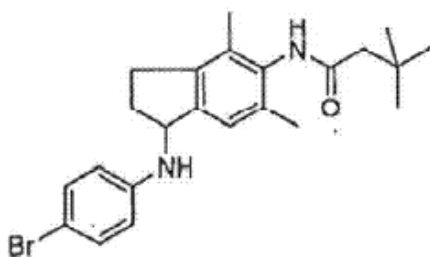
N-(4,6-dimetil-1-(4-clorofenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutan-amida:



Este compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente (Ejemplo 11). ^1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,09 (brs, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 7,10 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,71 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,08 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 4,88 (q, $J=8,0$ Hz, 1H), 2,87 (ddd, $J=4,8$, 8,7 y 16,2 Hz, 1H), 2,71 (quint, $J=8,1$ Hz, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,07 (s, 9H). MS: 383 (M-1).

Ejemplo 18

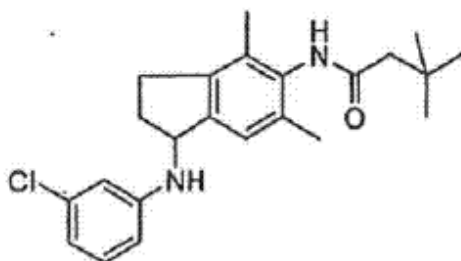
N-(4,6-dimetil-1-(4-bromofenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutan-amida:



5 Este compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente (Ejemplo 11). ^1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,09 (brs, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 7,21 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,67 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,11 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 4,88 (q, $J=8,0$ Hz, 1H), 2,86 (ddd, $J=4,8$, 8,7 y 16,2 Hz, 1H), 2,71 (quint, $J=8,1$ Hz, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,07 (s, 9H). MS: 427 (M-1).

Ejemplo 19

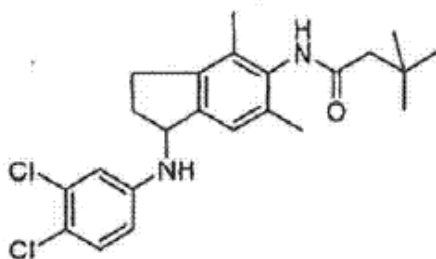
N-(4,6-dimetil-1-(3-clorofenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutan-amida:



10 Este compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente (Ejemplo 11). ^1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,09 (brs, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 7,08 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,72 (t, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J=1,8$ y 8,0 Hz, 1H), 6,53 (dd, $J=1,8$ y 8,0 Hz, 1H), 6,22 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 4,91 (q, $J=8,0$ Hz, 1H), 2,87 (ddd, $J=4,8$, 8,7 y 16,2 Hz, 1H), 2,72 (quint, $J=8,1$ Hz, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,07 (s, 9H). MS: 383 (M-1).

15 Ejemplo 20

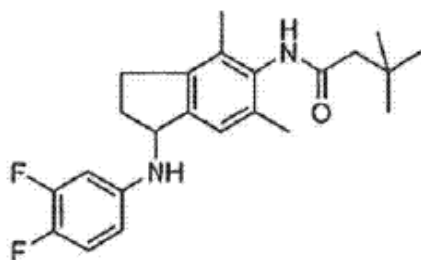
N-(4,6-dimetil-1-(3,4-diclorofenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutan-amida:



20 Este compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente (Ejemplo 11). ^1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,10 (brs, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 7,27 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,90 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J=2,0$ y 8,0 Hz, 1H), 6,40 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 4,92 (q, $J=8,0$ Hz, 1H), 2,87 (ddd, $J=4,8$, 8,7 y 16,2 Hz, 1H), 2,71 (quint, $J=8,1$ Hz, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,07 (s, 9H). MS: 417 (M-1).

Ejemplo 21

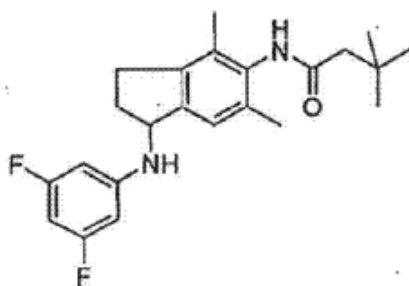
N-(4,6-dimetil-1-(3,4-difluorofenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutan-amida:



5 Este compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente (Ejemplo 11). ^1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,09 (brs, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 7,11 (q, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,67 (dq, $J=2,0$ y $8,8$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 6,10 (m, 1H), 4,88 (q, $J=8,0$ Hz, 1H), 2,87 (ddd, $J=4,8$, $8,7$ y $16,2$ Hz, 1H), 2,72 (quint, $J=8,1$ Hz, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,06 (s, 9H). MS: 385 (M-1).

Ejemplo 22

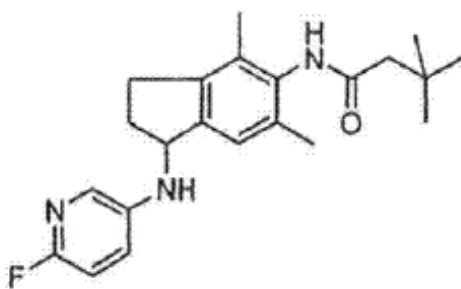
N-(4,6-dimetil-1-(3,5-difluorofenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetil-butanamida:



10 Este compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente (Ejemplo 11). ^1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,10 (brs, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 6,97 (s, 1H), 6,59 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 6,35 (dd, $J=2,0$ y $10,8$ Hz, 2H), 6,22 (tt, $J=2,0$ y $8,0$ Hz, 1H), 4,92 (q, $J=8,0$ Hz, 1H), 2,87 (ddd, $J=4,8$, $8,7$ y $16,2$ Hz, 1H), 2,72 (quint, $J=8,1$ Hz, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,07 (s, 9H). MS: 385 (M-1).

15 Ejemplo 23

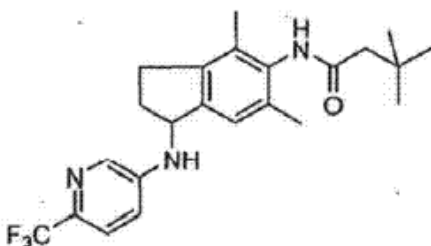
N-(1-(6-fluoropiridin-3-il-amino)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H- inden-5-il)-3,3-dimetil-butanamida:



20 Este compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente (Ejemplo 11). ^1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,07 (brs, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 7,60 (m, 1H), 7,27 (ddd, $J=3,0$, $7,0$ y $8,6$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,89 (dd, $J=3,0$ y $8,6$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 4,91 (q, $J=7,4$ Hz, 1H), 2,88 (ddd, $J=4,8$, $8,7$ y $16,2$ Hz, 1H), 2,72 (quint, $J=8,1$ Hz, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,07 (s, 9H). MS: 368 (M-1).

Ejemplo 24

N-(1-(6-trifluorometilpiridin-3-il-amino)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H- inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida:

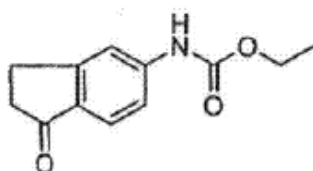


Este compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente (Ejemplo 11). ^1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,09 (brs, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 8,16 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J=2,6$ y 8,4 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,95 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, intercambiable con D_2O , NH), 5,04 (q, $J=8,0$ Hz, 1H), 2,87 (ddd, $J=4,8$, 8,7 y 16,2 Hz, 1H), 2,72 (quint, $J=8,1$ Hz, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,07 (s, 9H). MS: 418 (M-1).

Ejemplo 25

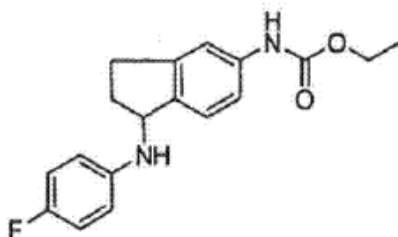
1-(4-fluorofenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il-carbamato etílico

Etapa A: 1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il-carbamato etílico



Se disolvió 5-amino-indan-1-ona (0,15 g, 1 mmol) en 8 ml de etanol anhidro y se agregó, gota a gota, pirocarbonato dietílico (0,20 g, 1,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se concentró seguidamente a sequedad bajo presión reducida para dar el producto crudo, que se utiliza en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa B: 1-(4-fluorofenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il-carbamato etílico



Este compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 11, etapa F. ^1H -RMN δ (CDCl_3 , 300 MHz): 7,39 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J=1,5$ y 8,4 Hz, 1H), 6,91 (t, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,63 (dd, $J=4,8$ y 8,8 Hz, 2H), 4,89 (t, $J=6,6$ Hz, 1H), 4,23 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,98 (ddd, $J=4,8$, 8,7 y 16,2 Hz, 1H), 2,85 (quint, $J=8,1$ Hz, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,31 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). MS: 313 (M-1).

Ejemplo 26

Resultados biológicos

La actividad de los compuestos de la fórmula de esta invención se evaluó frente a los canales de potasio en un ensayo de flujo de Rb^+ de base celular. Se cree que este bioensayo celular representa fielmente las actividades del canal M identificadas con heteromultímeros de KCNQ2/3. Los compuestos más activos de esta invención tienen una CE_{50} en el intervalo de nM de un único dígito, lo que representa una mejora de 40 a 400 veces sobre retigabina. Adicionalmente, se evaluó la actividad anticonvulsivante *in vivo* en un modelo de convulsión máxima inducida por electroshock (MES, por sus siglas en inglés) en el ratón, determinándose las neurotoxicidades a partir de un modelo de alteración motora neurocognitiva por rotarod y la observación de campo abierto.

Métodos:**Ensayo de Flujo de Rubidio**

Se cultivaron células PC-12 a 37°C y 5% de CO₂ en Medio DMEM/F12 (Medio de Eagle Modificado por Dulbecco con Mezcla F-12 de Nutrientes, disponible en Invitrogen de Carlsbad, CA, EE.UU.), suplementado con 10% de suero equino, 5% de suero de feto bovino, glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina y 100 U/ml de estreptomicina. Las células se sembraron en microplacas de cultivo de 96 pocillos recubiertas con D-lisina, con una densidad de 40.000 células/pocillo, y la diferenciación se indujo con 100 ng/ml de NGF-7s durante 2-5 días. Para llevar a cabo el ensayo, el medio se aspiró y se lavaron las células una vez con 0,2 ml de tampón de lavado (HEPES 25 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, MgCl₂ 1 mM, NaH₂PO₄ 0,8 mM, CaCl₂ 2 mM). A continuación, la células se cargaron con 0,2 ml de tampón de carga de Rb⁺ (tampón de lavado más RbCl₂ 5,4 mM, glucosa 5 mM), y se incubaron a 37°C durante 2 h. Las células unidas se lavaron rápidamente tres veces con tampón (idéntico al tampón de carga de Rb⁺, pero que contiene KCl 5,4 mM en lugar de RbCl₂) para eliminar el rubidio extracelular. Inmediatamente después del lavado, se agregaron 0,2 ml de tampón de despolarización (tampón de lavado más solución de KCl 15 mM), con o sin compuestos, para activar el flujo a partir de los canales iónicos de potasio. Después de incubación durante 10 min a temperatura ambiente, se retiró con cuidado el sobrenadante, que se recogió. Se lisaron las células mediante la adición de 0,2 ml de tampón de lisis (tampón de despolarización más 0,1% de Tritón X-100), y también se recogieron los lisados celulares. Si el contenido en rubidio en las muestras recolectadas no se analizó de inmediato por espectroscopia de absorción atómica (véase más adelante), se almacenaron a 4°C sin ningún efecto negativo para los subsiguientes análisis de rubidio.

La concentración de Rb⁺ en el sobrenadante (Rb⁺_{sup}) y en los lisados celulares (Rb⁺_{lis}) se cuantificó usando un espectrómetro de absorción atómica con llama ICR8000 (Aurora Biomed, Inc., Vancouver, B.C.) bajo las condiciones definidas por el fabricante. Las muestras con un volumen de 0,05 ml se procesaron automáticamente a partir de las placas de microtitulación por dilución con un volumen igual de tampón de análisis de muestra de Rb⁺ e inyección en una llama de aire-acetileno. La cantidad de Rb⁺ en la muestra se midió por absorción a 780 nm usando una lámpara de cátodo hueco como fuente de luz y un detector PMT. Con cada conjunto de placas, se generó una curva de calibración que abarcó el intervalo de 0-5 mg/l de Rb⁺ en tampón de análisis de muestra. El flujo porcentual de Rb⁺ (*F*) se definió como

$$F = [\text{Rb}^+_{\text{sup}} / (\text{Rb}^+_{\text{sup}} + \text{Rb}^+_{\text{lis}})] \times 100\%$$

en donde *F_c* es el flujo en presencia de compuesto en el tampón de despolarización, *F_b* es el flujo en el tampón basal, y *F_s* es el flujo en el tampón de despolarización y *F_c* es el flujo en presencia de compuesto en el tampón de despolarización. Se trazó la relación entre flujo (*F*) y concentración del compuesto para calcular un calor de CE₅₀, es decir, una concentración de compuesto de 50% para el flujo máximo de Rb⁺.

Los resultados se muestran más adelante.

Ensayos en Modelos de Convulsión**Ensayo de Convulsión Máxima inducida por Electroshock (MES, por sus siglas en inglés)**

El protocolo de ensayo de MES se basa en procedimientos establecidos en el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos e Ictus, en asociación con el Programa de Rastreo de Anticonvulsivantes (ASP) en la Universidad de Utah (White, H.S., Woodhead, J.H., Wilcox, K.S., Stables, J.P., Kupferberg, H.J. y Wolf, H.H., 2002. "General Principles: Discovery and Preclinical Development of Antiepileptic Drugs", en "*Antiepileptic Drugs*", 5ª edición, R.H. Levy, editor; R.H. Mattson, B.S. Meldrum y E. Perucca, Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins). El objetivo del ensayo es identificar y caracterizar rápidamente la actividad anticonvulsivante *in vivo* de cualquier compuesto que haya demostrado ser activo en el ensayo de flujo de Rb⁺ basado en células PC-12.

En el rastreo MES de compuestos se utilizan exclusivamente ratones albinos CF-1 machos adultos (18-25 g, Charles River Laboratories). Asimismo, se usan ratas albinas machos Sprague-Dawley (100-125 g, Charles River Laboratories) para analizar los compuestos anticonvulsivantes. Los animales tienen oportunidad de descansar y recuperarse del traslado durante al menos 48 horas antes de la experimentación. Los animales se utilizan una sola vez en los ensayos de medicamentos antiepilépticos (AED por sus siglas en inglés). En algunos casos, los animales pueden ser anestesiados antes de la extracción de sangre o la extracción total del cerebro para ensayos farmacocinéticos. Todos los animales se conservan y tratan de acuerdo con lo establecido en las directrices convencionales del cuidado de animales.

En los experimentos, los compuestos de ensayo se preparan en forma de suspensiones en 0,5% de metil celulosa (Sigma, n° de catálogo M0512, viscosidad 4000 cP a 20°C) en agua, independientemente de la solubilidad. Los compuestos en polvo seco se trituran inicialmente con una varilla de vidrio en un tubo de ensayos, en varias gotas de metil celulosa, para formar una pasta y degradar los grumos importantes. Después de triturar durante varios minutos, se aumenta el volumen de la suspensión hasta la concentración final deseada. A continuación, la suspensión se somete a sonicación usando un sonicador Branson, modelo 3510, en un baño de agua a temperatura ambiente durante 15 min. Las suspensiones de compuesto se tratan con vórtices adicionales antes de la administración a los

animales. En algunos de los casos, se usa DMSO para solubilizar inicialmente los compuestos en volúmenes pequeños y, seguidamente, se agrega esta solución a la solución de metil celulosa al 0,5% con el fin de crear suspensiones de compuesto más uniformes y menos agregadas. La concentración final de DMSO es de 3,75%, una cantidad exenta de toxicidad o efectos neuroprotectores aparentes en los ensayos de rotarod y MES habituales, llevados a cabo por los presentes inventores. Las suspensiones del compuesto en metil celulosa/DMSO se preparan de manera idéntica para la administración intraperitoneal (i.p.) a ratones o por vía oral (p.o.) a ratas.

Inicialmente, los animales se pesan con una balanza electrónica y, a continuación, se les marca. Se generan hojas de registro de datos para cada evaluación de compuesto. Los ratones o ratas reciben la suspensión del compuesto a una dosis de 0,01 ml/g de peso corporal. El volumen de inyección típico está comprendido dentro del intervalo de 180 a 250 μ l para los ratones. Los compuestos se administran a los ratones por vía i.p., usando una aguja de calibre 25 o 22, dependiendo de la viscosidad de la suspensión. Las ratas reciben la dosis por vía oral (p.o.), usando una sonda de alimentación flexible, comenzando típicamente con una dosis de compuesto de 5 mg/kg.

Para el ensayo MES se utiliza un Estimulador Electro-convulsivo para Roedores (Modelo 200, Hamit-Darvin-Freesh, Snow Canyon Clinic, Ivins, UT, EE.UU.). Se aplica una corriente alterna de 60 Hz (50 mA para ratones; 150 mA en ratas) durante 0,2 segundos a través de electrodos corneales al ratón. Se coloca una gota de solución al 0,5% de tetracaína (Sigma, n° de catálogo T-7508) en el ojo antes de aplicar la corriente. Subsiguientemente, los electrodos se aplican suavemente sobre los ojos del animal y se inicia la descarga eléctrica que se activa a través de un pedal. Los animales se mantienen retenidos a mano y se les libera suavemente al aplicar la descarga y comenzar la convulsión. Como variable principal de este ensayo, se monitoriza la extensión tónica de la extremidad trasera. El suministro de corriente se registra como medida del potencial global de inducción de la convulsión. El suministro de corriente puede variar desde aproximadamente 30-55 mA (ratones) o 90-160 mA (ratas), en función de la impedancia en el animal y de la calidad del suministro de corriente (es decir, colocación correcta de los electrodos sobre la córnea). Mediante el intervalo de corriente indicado, se inducen convulsiones apropiadas en los animales de control. Se considera que la extensión tónica se ha abolido si las extremidades traseras no llegan a extenderse por completo con respecto al plano del cuerpo en 180°. La ausencia de extensión tónica sugiere que el compuesto de ensayo ha impedido la difusión de la descarga de la convulsión a través del tejido natural. Aunque no es necesario hacerlo en el ratón, en la rata se analiza previamente el potencial de inducción de convulsiones usando el ensayo MES en ausencia del compuesto de ensayo, 24 horas antes de la administración del compuesto y el ensayo MES subsiguiente. Se ha determinado una tasa de éxito de 92-100% para el potencial de inducción de convulsiones en la rata. Las ratas que no desarrollan convulsiones tónicas/clónicas durante el análisis previo no se utilizan en el ensayo de medicamentos.

Para el ensayo de un compuesto, se llevan a cabo inicialmente estudios del tiempo hasta (alcanzar) el efecto máximo, utilizando periodos de 0,5 1, 2, 4, 8 y 24 horas, empleando típicamente una única dosis de 5 o 25 mg/kg. Se usa el valor del tiempo hasta el efecto máximo para la titulación adicional de la potencia de un compuesto (DE_{50} , la dosis de un medicamento que protege a 50% de los animales contra la convulsión inducida eléctricamente) en los modelos tanto de ratón como de rata. Para las titulaciones, se usan 8 animales por concentración, y se varía la dosis (normalmente 5 concentraciones) hasta obtener una curva completa de respuesta a la dosis. Para el cálculo del valor de DE_{50} para el compuesto de ensayo se utiliza el análisis Probit (método ASP) o un análisis de regresión no lineal sobre Graph Pad (limitando el valor de a dosis mínima/efecto).

Ensayo de Toxicidad Aguda

Ensayo 'Rotarod'

Antes del ensayo MES, en los ratones a los que se ha administrado el compuesto se monitoriza la existencia de un estado neurológico anormal, definido por la alteración motora en un dispositivo de rotación lenta (6 rpm) rotarod (Modelo 755, Serie 8, HTC Life Sciences, Woodland Hills, CA, EE.UU.). La incapacidad del ratón para mantener el equilibrio en el rotarod durante el periodo de un minuto (tres caídas = fracaso) significa alteración motora y, por lo tanto, toxicidad aguda. Estas mediciones se llevan a cabo en los mismos periodos de tiempo que en el ensayo MES. El ratón normal no tratado es capaz de mantener el equilibrio en el rotarod durante al menos un minuto sin caerse. Se determina la toxicidad mediana de un compuesto (DT_{50} , la dosis de un medicamento que da como resultado alteraciones motoras en 50% de los animales).

Ensayo en Campo Abierto

Antes del ensayo MES, en las ratas tratadas con el compuesto se estudian visualmente signos de toxicidad aguda durante aproximadamente un minuto en el ensayo en campo abierto. En este caso, las ratas se depositan suavemente en un cercamiento de plexiglás y se estudia su comportamiento compatible con toxicidad, incluidos ataxia, temblores, hipoactividad (incluida la incapacidad para buscar las paredes), hipersensibilidad, ausencia de comportamiento exploratorio y ausencia de evitación de la zona abierta. Típicamente, si la rata muestra dos o más de estos comportamientos anómalos se le califica como tóxica. De los tres pares de estereoisómeros de compuestos estudiados, el estereoisómero (+) exhibió constantemente una toxicidad aguda significativamente menor en este ensayo de campo abierto que su homólogo (-).

TABLA 1

ACTIVIDADES DE EJEMPLOS DE COMPUESTOS

Leyendas:

Para el ensayo celular de flujo de RB^+ : A: $CE_{50} \leq 1 \text{ nM}$; B: $1 \text{ nM} < CE_{50} \leq 10 \text{ nM}$

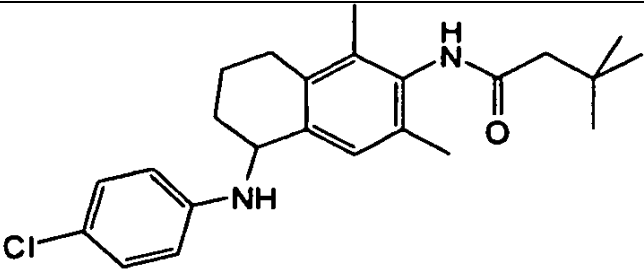
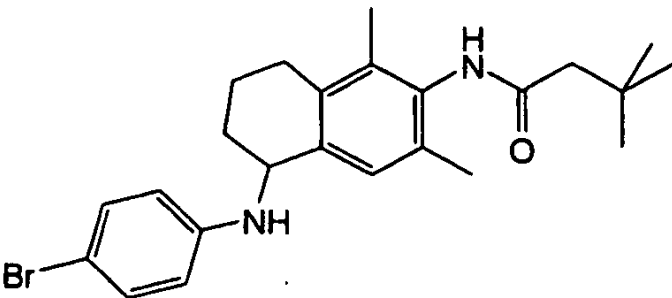
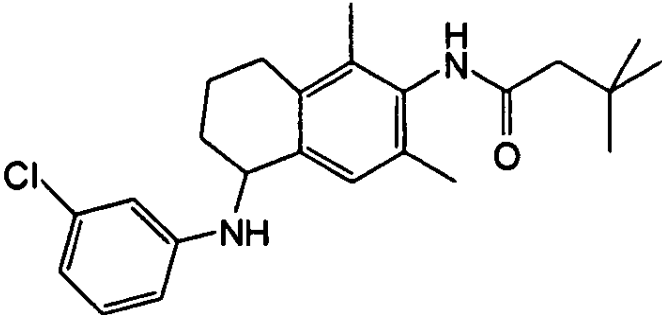
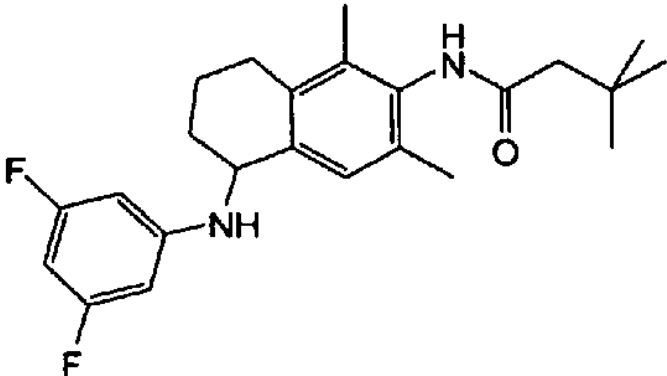
5 C: $10 \text{ nM} < CE_{50} \leq 50 \text{ nM}$; D: $50 \text{ nM} < CE_{50} \leq 500 \text{ nM}$; E: $> 500 \text{ nM}$.

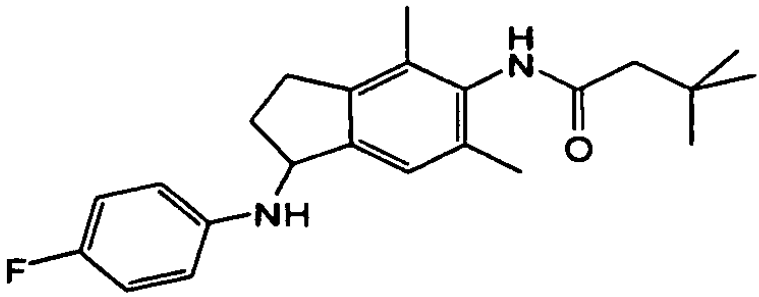
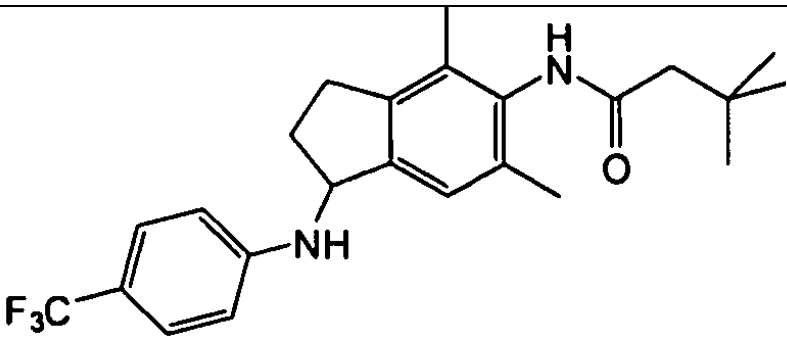
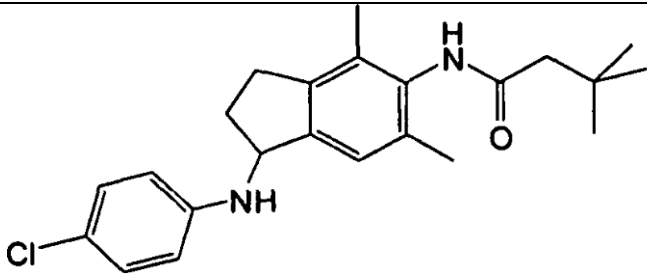
Para el ensayo MES en ratones a dosis i.p. de 12,5 mg/kg: A: activo; B: inactivo;

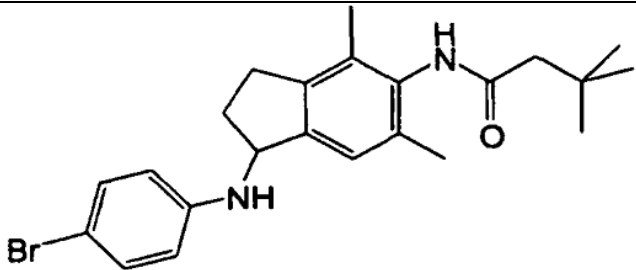
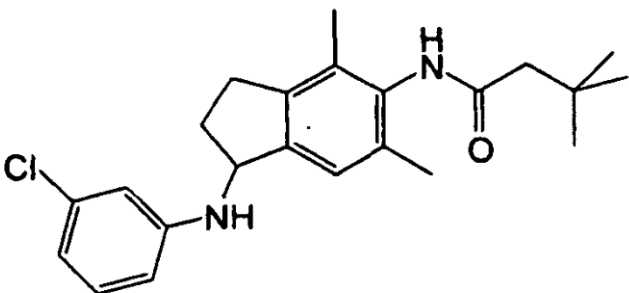
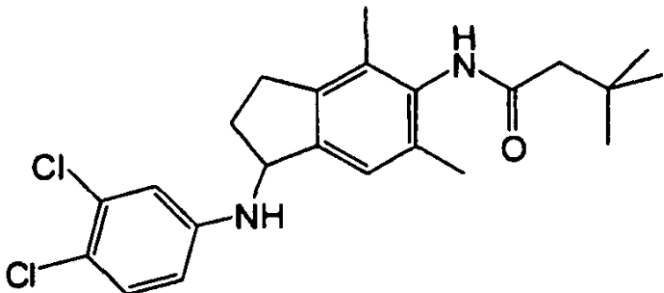
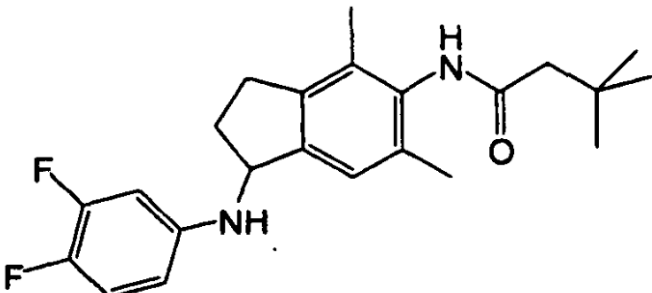
Para el ensayo MES en ratas: $DE_{50} < 20 \text{ mg/kg}$; B: $DE_{50} > 20 \text{ mg/kg}$;

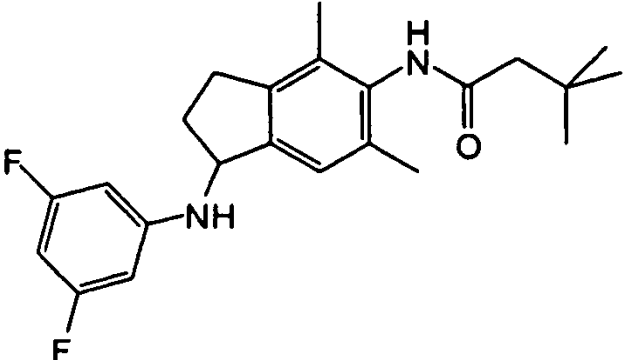
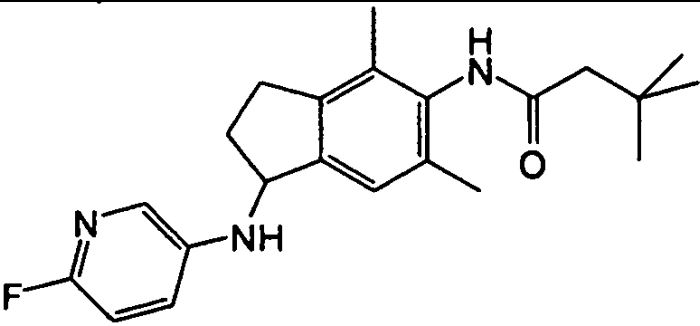
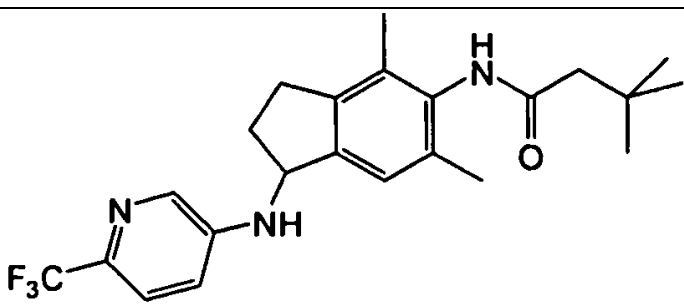
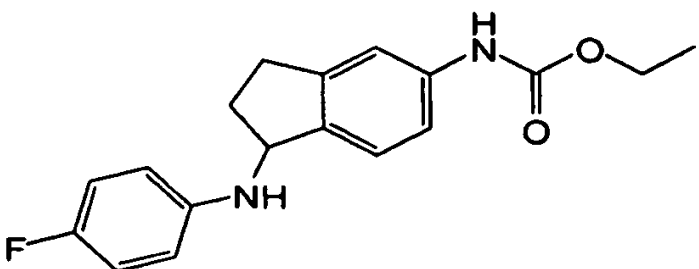
ND: no determinado

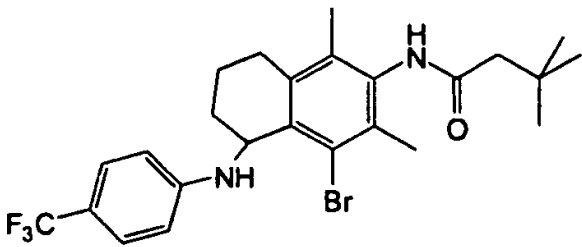
COMPUESTO	Ensayo MES ratón	DE_{50} rata	ACTIVIDAD CE
	A	ND	C
(-)-N-(5-(4-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,3-dimetilbutanamida	A	ND	B
(+)-N-(5-(4-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,3-dimetilbutanamida	A	ND	C
	A	ND	B
	B	ND	B

COMPUESTO	Ensayo MES ratón	DE ₅₀ rata	ACTIVIDAD CE
	A	ND	B
	ND	ND	B
	A	ND	B
	A	ND	B

COMPUESTO	Ensayo MES ratón	DE ₅₀ rata	ACTIVIDAD CE
	A	A	B
(-)-N-(1-(4-fluorofenilamino)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida	A	A	A
(+)-N-(1-(4-fluorofenilamino)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida	A	A	B
	A	A	B
(-)-N-(4,6-dimetil-1-(4-(trifluorometil)-fenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida	A	A	A
(+)-N-(4,6-dimetil-1-(4-(trifluorometil)-fenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida	A	A	B
	A	ND	A

COMPUESTO	Ensayo MES ratón	DE ₅₀ rata	ACTIVIDAD CE
	A	ND	A
	A	ND	B
	A	ND	A
	A	ND	B

COMPUESTO	Ensayo MES ratón	DE ₅₀ rata	ACTIVIDAD CE
	A	ND	B
	A	ND	D
	A	ND	C
	ND	ND	E

COMPUESTO	Ensayo MES ratón	DE ₅₀ rata	ACTIVIDAD CE
	ND	ND	E

Estudios de la actividad del compuesto sobre la apertura de KCNQ2/3 y la selectividad del subtipo de KCNQ usando la técnica electrofisiológica de fijación de membrana en ovocitos de *Xenopus*.

Expresión en ovocitos de *Xenopus laevis*

En eNASCO (LM00935MX, eNASCO, Fort Atkinson, WI, EE.UU.) se adquirieron ovarios extraídos de *Xenopus laevis* hembras. Tras la disección manual de los ovocitos en grupos más pequeños, se eliminaron los folículos de los ovocitos por tratamiento enzimático con colagenasa tipo 2 (LS004177, Worthington, Lakewood, NJ, EE.UU.) durante 1-1/2 hora en presencia de solución de Baño de Cultivo exento de calcio (NaCl 88 mM, KCl 1 mM, MgSO₄ 0,82 mM, NaHCO₃ 2,4 mM, y HEPES 5 mM, pH 7,5). A continuación, los ovocitos se mantuvieron en una solución suplementada de Baño De Cultivo (NaCl 88 mM, KCl 1 mM, MgSO₄ 0,82 mM, CaCl₂ 0,9 mM, NaHCO₃ 2,4 mM, piruvato sódico 1 mM, 0,05 mg/ml de geneticina, 100 U/ml de penicilina, 0,1 mg/ml de estreptomicina y HEPES 5 mM, pH 7,5) a 19°C durante 24 horas antes de la inyección de ARNc. Se inyectaron aproximadamente 50 nl de ARNc (aprox. 50 ng) para KCNQ1, KCNQ4 y KCNQ5, usando un microinyector Nanoject (Drummond, Broomall, PA, EE.UU.). Para la co-expresión de KCNQ2 y KCNQ3, así como de KCNQ1 y KCNE1, se mezclaron los ARNc en proporciones molares iguales antes de la inyección de aproximadamente 50 nl. Las mezclas contuvieron aproximadamente 10 + 10 ng y 12,5 + 2,5 ng de ARNc, respectivamente. Las cantidades más pequeñas son necesarias porque se producen corrientes más grandes cuando se co-expresan KCNQ2/KCNQ3 y KCNQ1/KCNE1. Los ovocitos se mantuvieron en la solución de Baño de Cultivo a 19°C, que se renovó diariamente, y las corrientes se registraron después de 3 a 5 días.

Electrofisiología

Las corrientes en los canales KCNQ, expresadas en ovocitos de *Xenopus laevis*, se registraron usando una técnica de pinzamiento de voltaje de dos electrodos. Los registros se llevaron a cabo a temperatura ambiente, en solución de registro (NaCl 96 mM, KCl 2 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 1,8 mM, y HEPES 5 mM, pH 7,5) empleando un amplificador de pinzamiento de voltaje de dos electrodos (OC-725C, Warner Instruments, Hamden, CT, EE.UU.). Los ovocitos se depositaron en cámaras de perfusión fabricadas por encargo conectadas a un sistema de flujo continuo, insertando un electrodo de corriente y un electrodo de pinzamiento de voltaje extraído desde el vidrio de borosilicato sobre un dispositivo Extractor de Micropipeta de Llama/Brown (Sutter Instruments Co., Novato, CA, EE.UU.). Los electrodos de registro se rellenaron con KCl 3M y tuvieron una resistencia de 0,5 a 2,5 MΩ.

Compuestos

Todos los compuestos se disolvieron en DMSO para obtener soluciones estándar concentradas. El día de los experimentos electrofisiológicos, las soluciones estándares se descongelaron y se diluyeron en solución de registro hasta sus concentraciones finales. La concentración final en DMSO nunca fue superior a 0,1%. La administración de los compuestos se llevó a cabo usando un dispositivo multi-barril fabricado de encargo, conectado al sistema de flujo.

Cálculos

Los datos se recopilaron por medio del software Axograph X (Axograph Scientific) y se analizaron usando Graph Pad Prism (GraphPad Software Inc., CA, EE.UU.).

Se generaron curvas de respuesta a la concentración trazando el incremento de la corriente en estado constante, expresada en porcentajes, como función de la concentración del medicamento. En el transcurso del experimento, mientras se administraban diversas concentraciones del medicamento, el voltaje en reposo se mantuvo en -90 mV y se pulsó a -60 mV, -40 mV y -50 mV durante 5 seg para los canales KCNQ2/KCNQ3, KCNQ4 y KCNQ5, respectivamente. Seguidamente, se ajustó el trazado a una función de Hill:

Respuesta = $R_2 + (R_1 - R_2) / [1 + C / CE_{50}]^n$

en donde R1 es la respuesta inicial, R2 es la respuesta máxima, C es la concentración de medicamento y nH es la pendiente (coeficiente de Hill) de la curva.

- 5 Se determinó la eficacia de los compuestos de esta invención en comparación con retigabina (como control positivo) registrando la corriente constante, mediante el uso del protocolo de voltaje anterior para los canales en presencia de la CE₇₅ de los medicamentos. Después de registrar la corriente constante de canal en presencia de retigabina a su CE₇₅, el ovocito analizado se lavó con la solución de registro hasta que su corriente constante retornó a su nivel normal, sin presencia de ningún medicamento. A continuación, se registró la corriente constante de canal en presencia del compuesto de ensayo a su CE₇₅. Entonces, la eficacia porcentual se expresó como:

$$\text{Eficacia \%} = (C2/C1) \times 100\%$$

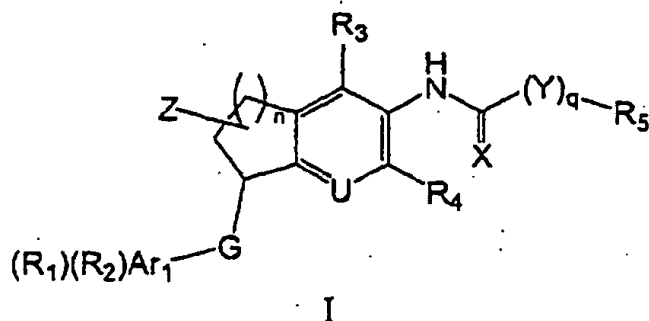
- 10 en donde C2 es la corriente constante registrada en presencia de un compuesto a su CE₇₅, y C1 es la corriente constante registrada en presencia de Retigabina a su CE₇₅.

Resultados

Los ejemplos representativos de compuestos no mostraron actividad de modulación sobre el canal KCNQ1 cardiaco, en tanto que exhibieron un efecto significativo en la activación de los restantes canales KCNQ.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en la que G es $-O-$, $-S-$, $-C(g_1)(g_2)-$ o $-NH-$, en donde g_1 y g_2 son, independientemente, H, fenilo, halógeno, metoxi, halometilo, metoximetilo, o alquilo C_1-C_3 ; $n = 1, 2$ o 3 ;

cada Ar_1 es, independientemente, un grupo aromático mono- o bíciclico de 5 a 10 miembros, que contiene opcionalmente 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S;

R_1 y R_2 se seleccionan, independientemente, de H, CN, halógeno, CH_2CN , OH, NO_2 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , alquilo C_1-C_6 , OR_8 , $C(=O)R_9$, $C(=O)OR_{10}$, $OC(=O)R_{11}$, SR_{12} , $NR_{13}C(=O)R_{14}$, $NR_{13}C(=NH)R_{14}$, $C(=O)NR_{15}R_{16}$, $CH_2C(=O)NR_{15}R_{16}$, $CH_3NHC(=NH)-$, $CH_3C(=NH)NH-$, $CH_2C(=NH)NH_2$, $NR_{17}R_{18}$, SO_2R_{19} , $N(R_{20})SO_2R_{21}$, $SO_2NR_{22}R_{23}$, cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalqueno C_5-C_6 , alqueno C_2-C_6 , o alquino C_2-C_6 ; U es N o CR' ;

R' , R_3 y R_4 son, independientemente, H, halógeno, trifluorometilo, alquilo C_1-6 , en donde dicho grupo alquilo C_1-6 está sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados, independientemente, de OH, halógeno, alquilo C_1-C_3 , O-alquilo C_1-C_3 , o trifluorometilo;

X = O o S; Y es O o S; Z es H, halógeno, OH, CN, CH_2CN , alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , O-alquilo C_1-C_6 , (CH_2) -cicloalquilo C_3-C_6 , O-cicloalquilo C_3-C_6 , O- $(CH_2)_w$ -cicloalquilo C_3-C_6 , q = 1 o 0;

R_5 es alquilo C_1-C_6 , (CHR_6) -cicloalquilo C_3-C_6 , $(CHR_6)_wCH_2$ -cicloalquilo C_3-C_6 , $CH_2(CHR_6)_w$ -cicloalquilo C_3-C_6 , $(CHR_6)_w$ -cicloalqueno C_3-C_6 , $CH_2(CHR_6)$ -cicloalqueno C_5-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , Ar_2 , $(CHR_6)_wAr_2$, o $(CHR_6)_wCH_2Ar_2$, en donde w = 0 a 3;

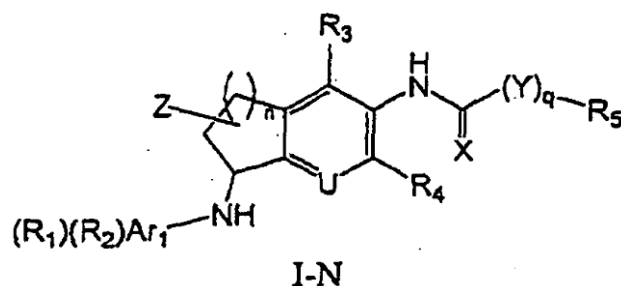
cada Ar_2 es, independientemente, un grupo aromático mono- o bíciclico de 5 a 10 miembros, que contiene opcionalmente 1 a 4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S;

R_6 es H o alquilo C_1-C_3 ; y

R_8-R_{23} son, independientemente, H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $(CHR_6)_w$ -cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , en donde todos los grupos alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados, independientemente, de alquilo C_1-C_3 , halógeno, OH, OMe, CN, CH_2F y trifluorometilo; en donde, además, los grupos alqueno y alquino están sustituidos opcionalmente con fenilo o cicloalquilo C_3-C_6 ; y en donde todos los grupos cicloalquilo contienen, opcionalmente, uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S;

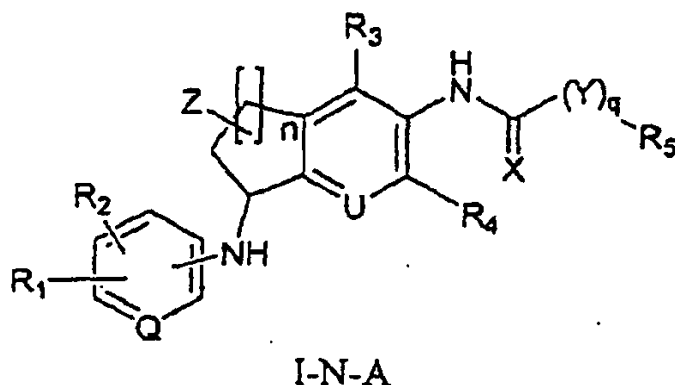
en donde, cuando q es 0, X es O, R_3 es H, Z es H, G es NH, Ar_1 es fenilo, R_1 es t-butoxicarbonilo, y R_2 es H, R_4 no es Br, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula I-N



en donde todas las variables son como se han definido en la reivindicación 1.

3. El compuesto según la reivindicación 2, que es un compuesto de fórmula 1-N-A



en donde todas las variables son como se han definido en la reivindicación 1.

- 5 4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Ar_1 es fenilo o piridilo, y n es 1, 2 o 3.
5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R_1 es H, CH_3 , CF_3 , Cl o F; Ar_1 es fenilo; y n es 1, 2 o 3.
6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R_1 es H, CH_3 , CF_3 , Cl o F; Z es H, halógeno, o metilo; R_3 es H, CH_3 , Cl o F; Ar_1 es fenilo; y n es 1, 2 o 3.
- 10 7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R_1 es H, CH_3 , CF_3 , Cl o F; R_2 es H, F o Cl; Z es H; R_3 es H, CH_3 , Cl o F; R_4 es H o CH_3 ; Ar_1 es fenilo; X es O; y n es 1.
8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R_1 es H, CH_3 , CF_3 , Cl o F; Z es H, halógeno o metilo; R_3 es H, CH_3 , Cl o F; Ar_1 es fenilo; X es O; y n es 2 o 3.
- 15 9. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde R_1 es H, CH_3 , CF_3 , Cl o F; R_2 es H, F o Cl; Z es H; R_3 es H, CH_3 , Cl o F; R_4 es H o CH_3 ; Ar_1 es fenilo; X es O; U es CH; q es cero; R_5 es alquilo C_5-C_6 o $(CHR_6)_w$ -cicloalquilo C_3-C_6 ; y n es 1, 2 o 3.
10. El compuesto según la reivindicación 3, en donde R_1 es H, CH_3 , CF_3 , Cl o F; R_2 es H, F o Cl; Z es H; R_3 es H, CH_3 , Cl o F; R_4 es H o CH_3 ; Ar_1 es fenilo; X es O; U es CH; q es cero; R_5 es alquilo C_5-C_6 o $(CHR_6)_w$ -cicloalquilo C_3-C_6 ; y n es 1, 2 o 3.
- 20 11. Una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más de los elementos siguientes:
- (i) un compuesto de fórmula I;
 - (ii) un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I; o
 - (iii) una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.
- 25 12. La composición según la reivindicación 11, en donde el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula I-N o I-N-A.
13. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de uno de los siguientes:
- i) N-(5-(4-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,3-dimetilbutanamida;
 - ii) N-(1,3-dimetil-5-(4-(trifluorometil)fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,3-dimetilbutanamida;
 - 30 iii) N-(1,3-dimetil-5-(3,4-diclorofenilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,3-dimetilbutanamida;
 - iv) N-(1,3-dimetil-5-(4-clorofenilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,3-dimetilbutanamida;
 - v) N-(1,3-dimetil-5-(4-bromofenilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,3-dimetilbutanamida;
 - vi) N-(1,3-dimetil-5-(3-clorofenilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,3-dimetilbutanamida;

- vii) N-(1,3-dimetil-5-(3,5-difluorofenilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,3-dimetilbutanamida;
- viii) N-(1,4-fluorofenilamino)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida;
- ix) N-(4,6-dimetil-1-(4-(trifluorometil)fenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida;
- x) N-(4,6-dimetil-1-(4-clorofenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida;
- 5 xi) N-(4,6-dimetil-1-(4-bromofenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida;
- xii) N-(4,6-dimetil-1-(3-clorofenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida;
- xiii) N-(4,6-dimetil-1-(3,4-diclorofenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida;
- xxiv) N-(4,6-dimetil-1-(3,4-difluorofenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida;
- xxv) N-(4,6-dimetil-1-(3,5-difluorofenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida;
- 10 xxvi) N-(1-(6-fluoropiridin-3-il-amino)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida;
- xxvii) N-(1-(6-trifluorometilpiridin-3-il-amino)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida;
- xxviii) 1-(4-fluorofenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il-carbamato etílico; o
- xxix) N-[4-bromo-1,3-dimetil-5-(4-trifluorometil-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-3,3-dimetilbutiramida.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de uno de los siguientes:

- 15 i) (-)N-(5-(4-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,3-dimetilbutanamida;
- ii) (+)N-(5-(4-fluorofenilamino)-1,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3,3-dimetilbutanamida;
- iii) (-)N-(1-(4-fluorofenilamino)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida;
- iv) (+)N-(1-(4-fluorofenilamino)-4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida;
- v) (-)N-(4,6-dimetil-1-(4-(trifluorometil)fenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida, o
- 20 vi) (+)N-(4,6-dimetil-1-(4-(trifluorometil)fenilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3,3-dimetilbutanamida.

15. Una composición que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un jarabe de uso pediátrico y, al menos, uno de los siguientes elementos: una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, y un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

- 25 16. Un comprimido que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, al menos, uno de los elementos siguientes: una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, y un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

- 30 17. Un compuesto de fórmula I o una sal o solvato del mismo, para prevenir un trastorno caracterizado por la hiperexcitabilidad del sistema nervioso.

18. El compuesto según la reivindicación 17, en donde dicho trastorno es dolor neuropático y crónico, un trastorno bipolar, migraña, epilepsia, una convulsión o un trastorno caracterizado por una convulsión.

19. El compuesto según la reivindicación 17, en donde el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula I-N o I-N-A.