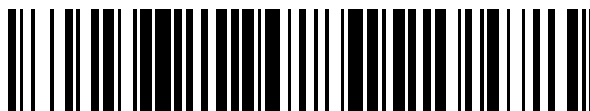


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 090**

51 Int. Cl.:
C07D 275/02 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06816908 .5**
96 Fecha de presentación: **12.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1934191**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.06.2008**

54 Título: **Derivados de bifenilo como moduladores de los canales iónicos dependientes de voltaje**

30 Prioridad:
12.10.2005 US 725686 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.06.2012

73 Titular/es:
VERTEX PHARMACEUTICALS, INC.
130 WAVERLY STREET
CAMBRIDGE, MA 02139, US

72 Inventor/es:
MARTINBOROUGH, Esther;
LEHSTEN, Danielle;
NEUBERT, Timothy;
KAWATKAR, Aarti, Sameer;
ZIMMERMANN, Nicole y
TERMIN, Andreas

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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 2 383 090 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de bifenilo como moduladores de los canales iónicos dependientes de voltaje

La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de los canales iónicos. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la presente invención y procedimientos para el uso de las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

Antecedentes de la invención

Los canales de sodio son fundamentales en la generación de potenciales de acción en todas las células excitables tales como las neuronas y los miocitos. Desempeñan papeles clave en tejidos excitables que incluyen el cerebro, los músculos lisos del tracto gastrointestinal, el músculo esquelético, el sistema nervioso periférico, la médula espinal y las vías aéreas. Como tales desempeñan papeles clave en diversos estados patológicos tales como epilepsia (véase, Moulard, B. y D. Bertrand (2002) "Epilepsy and sodium channel blockers" Expert Opin. Ther. Patents 12(1): 85-91), dolor (véase, Waxman, S. G., S. Dib-Hajj, et al. (1999) "Sodium channels and pain" Proc Natl Acad Sci U S A 96(14): 7635-9 y Waxman, S. G., T. R. Cummins, et al. (2000) "Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review" J Rehabil Res Dev 37(5): 517-28), miotonía (véase, Meola, G. y V. Sansone (2000) "Therapy en myotonic disorders and in muscle channelopathies" Neurol Sci 21(5): S953-61 y Mankodi, A. y C. A. Thornton (2002) "Myotonic syndromes" Curr Opin Neurol 15(5): 545-52), ataxia (véase, Meisler, M. H., J. A. Kearney, et al. (2002) "Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy" Novartis Found Symp 241: 72-81), esclerosis múltiple (véase, Black, J. A., S. Dib-Hajj, et al. (2000) "Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis" Proc Natl Acad Sci U S A 97(21): 11598-602, y Renganathan, M., M. Gelderblom, et al. (2003) "Expression of Na(v)1.8 sodium channels perturbs the firing patterns of cerebellar purkinje cells" Brain Res 959(2): 235-42), colon irritable (véase, Su, X., R. E. Wachtel, et al. (1999) "Capsaicin sensitivity and voltage-gated sodium currents in colon sensory neurons from rat dorsal root ganglia" Am J Physiol 277(6 Pt 1): G1180-8, y Laird, J. M., V. Souslova, et al. (2002) "Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in Nav 1.8 (SNS/PN3)- null mice" J Neurosci 22(19): 8352-6), incontinencia urinaria y dolor visceral (véase, Yoshimura, N., S. Seki, et al. (2001) "The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v) 1.8 (PN3/SNS) in a rat model of visceral pain" J Neurosci 21(21): 8690-6), así como en diversas disfunciones psiquiátricas tales como ansiedad y depresión (véase, Hurley, S. C. (2002) "Lamotrigine update and its use in mood disorders" Ann Pharmacother 36(5): 860-73).

Los canales de sodio dependientes de voltaje comprenden una familia génica que consiste en nueve subtipos diferentes (Nav1.1 - Nav1.9). Como se muestra en la Tabla A, estos subtipos muestran una localización tisular específica y diferencias funcionales (véase, Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" Annu Rev Physiol 63: 871-94). Tres miembros del género familiar (Nav1.8, 1.9, 1.5) son resistentes al bloqueo mediante el bien conocido bloqueante del canal de sodio TTX, que demuestra una especificidad de subtipo con esta familia génica. Los análisis mutacionales han identificado al glutamato 387 como un residuo crítico para la unión del TTX (véase, Noda, M., H. Suzuki, et al. (1989) "A single point mutation confers tetrodotoxin and saxitoxin insensitivity on the sodium channel IT" FEBS Lett 259(1): 213-6).

Tabla A (Abreviaturas: SNC = sistema nervioso central, SNP = sistema nervioso periférico, GRD = ganglio de las raíces dorsales, GT = ganglio trigémino):

Isoforma de Na	Tejido	IC50 TTX	Indicaciones
Nav1.1	SNC, SNP soma de neuronas	10 nM	Dolor, Epilepsia, Neurodegeneración
Nav1.2	SNC, elevada en axones	10 nM	Neurodegeneración Epilepsia
Nav1.3	SNC, embrionario, nervios lesionados	15 nM	Dolor
Nav1.4	Músculo esquelético	25 nM	Miotonía
Nav1.5	Corazón	2 µM	Arritmia, QT largo
Nav1.6	Generalizados en el SNC, los más abundantes	6 nM	Dolor, trastornos del movimiento
Nav1.7	SNP, GRD, terminales neuroendocrinas	25 nM	Dolor, trastornos neuroendocrinos
Nav1.8	SNP, neuronas pequeñas en GRD y GT	>50 µM	Dolor
Nav1.9	SNP, neuronas pequeñas en GRD y GT	1 µM	Dolor

En general, los canales de sodio dependientes de voltaje (Navs) son responsables del inicio de la rápida carrera ascendente de los potenciales de acción en los tejidos excitables en el sistema nervioso, que transmiten las señales eléctricas que componen y codifican las sensaciones de dolor normales y anómalas. Los antagonistas de los canales

de NaV pueden atenuar estas señales de dolor y son útiles para el tratamiento de diversas afecciones del dolor, que incluyen pero no se limitan a dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático. Los antagonistas conocidos de los canales de NaV, tales como TTX, lidocaína (véase, Mao, J. y L. L. Chen (2000) "Systemic lidocaine for neuropathic pain relief" *Pain* 87(1): 7-17.), bupivacaína, fenitoína (véase, Jensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" *Eur J Pain* 6 (Suppl A): 61-8), lamotrigina (véase, Rozen, T. D. (2001) "Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia" *Headache* 41 Suppl 1: S25-32 y Jensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" *Bur J Pain* 6 (Suppl A): 61-8.) y carbamazepina (véase, Backonja, M. M. (2002) "Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain" *Neurology* 59 (5 Suppl 2): S14-7), han mostrado ser útiles para atenuar el dolor en modelos humanos y animales.

La hiperalgesia (la sensibilidad extrema a algo doloroso) que se desarrolla en presencia de una lesión tisular o una inflamación refleja, al menos en parte, un aumento en la excitabilidad de las neuronas aferentes primarias de alto umbral que invierten el lugar de la lesión. La activación de los canales de sodio sensibles al voltaje es fundamental para la generación y la propagación de los potenciales de acción neuronales. Hay un número cada vez mayor de evidencias que indican que la modulación de las corrientes de los canales de NaV es un mecanismo endógeno usado para controlar la excitabilidad neuronal (véase, Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" *Annu Rev Physiol* 63: 871-94.). Se encuentran varios canales de sodio dependientes del voltaje distintos cinética y farmacológicamente en las neuronas del ganglio de las raíces dorsales (GRD). La corriente resistente a TTX es insensible a concentraciones micromolares de tetrodotoxina, y muestra cinéticas lentas de activación y de inactivación y un umbral de activación más despolarizado cuando se compara con otros canales de sodio dependientes de voltaje. Las corrientes de sodio resistentes a TTX se restringen de forma primaria a una subpoblación de neuronas sensoriales que están involucradas probablemente en la nocicepción. De forma específica, las corrientes de sodio resistentes a TTX se expresan de forma casi exclusiva en neuronas que poseen un pequeño diámetro del cuerpo celular y dan lugar a axones de pequeño diámetro y baja conductividad y que son sensibles a la capsaicina. Un gran número de evidencias experimentales demuestran que los canales de sodio resistentes a TTX se expresan en fibras C y son importantes en la transmisión de la información nociceptiva a la médula espinal.

La administración intratecal de oligo-desoxinucleótidos de sentido contrario (antisentido) dirigidos a una región única del canal de sodio resistente a TTX (NaV1.8) dieron como resultado una reducción significativa en la hiperalgesia inducida por PGE₂ (véase, Khasar, S. G., M. S. Gold, et al. (1998) "A tetrodotoxin-resistant sodium current mediates inflammatory pain in the rat" *Neurosci Lett* 256(1): 17-20). De manera más reciente, se generó una línea de ratones knockout por Wood y colaboradores, que carece de canales NaV1.8 funcionales. La mutación tiene un efecto analgésico en los ensayos que evalúan la respuesta de los animales al agente inflamatorio carragenano (véase, Akopian, A. N., V. Souslova, et al. (1999) "The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways" *Nat Neurosci* 2(6): 541-8.). Además, se observó un déficit tanto de la mecanorecepción como de la termorecepción en estos animales. La analgesia mostrada por los mutantes knockout de canales NaV1.8 es consistente con las observaciones del papel de las corrientes resistentes a TTX en la nocicepción.

Los experimentos de inmunohistoquímica, hibridación *in-situ* y electrofisiología *in-vitro* han mostrado todos ellos que el canal de sodio NaV1.8 se localiza de forma selectiva en las neuronas sensoriales pequeñas del ganglio de las raíces dorsales y del ganglio trigémino (véase, Akopian, A. N., L. Sivilotti, et al. (1996) "A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons" *Nature* 379(6562): 257-62.). El papel principal de estas neuronas es la detección y la transmisión de los estímulos nociceptivos. Las evidencias inmunohistoquímicas y antisentido también sostienen un papel para el canal NaV1.8 en el dolor neuropático (véase Lai, J., M. S. Gold, et al. (2002) "Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8" *Pain* 95(1-2): 143-52, y Lai, J., J. C. Hunter, et al. (2000) "Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin-resistant sodium channels in sensory neurons" *Methods Enzymol* 314: 201-13.). La proteína del canal NaV1.8 se regula al alza a lo largo de las fibras C no lesionadas adyacentes a la lesión nerviosa. Los tratamientos antisentido previenen de la redistribución de los canales NaV1.8 a lo largo del nervio y revierten el dolor neuropático. Tomados de forma conjunta los datos de knockout génico y de tratamiento antisentido apoyan un papel para los canales NaV1.8 en la detección y la transmisión del dolor inflamatorio y neuropático.

En patologías de dolor neuropático, se produce una remodelación de la distribución y el subtipo de los canales de sodio. En los nervios lesionados, la expresión de los canales NaV1.8 y NaV1.9 se reduce enormemente mientras que la expresión de las subunidades NaV1.3 sensibles a TTX se regula al alza de 5 a 10 veces (véase, Dib-Hajj, S. D., J. Fjell, et al. (1999) "Plasticity of sodium channel expression in GRD neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain." *Pain* 83(3): 591-600). El curso temporal del incremento de los canales de NaV1.3 es paralelo a la aparición de alodinia en modelos animales con posterioridad a una lesión nerviosa. La biofísica del canal de NaV1.3 es característica en cuanto a que muestra una represión muy rápida después de la inactivación a continuación de un potencial de acción. Esto tiene en cuenta velocidades sostenidas de disparo elevado como se observa a menudo en los nervios lesionados (véase, Cummins, T. R., F. Aglieco, et al. (2001) "Nav1.3 sodium channels: rapid repriming and slow closed-state inactivation display quantitative differences after expression in a mammalian cell line and in spinal sensory neurons" *J Neurosci* 21(16): 5952-61.). Los canales de NaV1.3 se expresan en los sistemas central y periférico del hombre. El canal NaV1.9 es similar al NaV1.8 en cuanto a que se localizan de forma selectiva en neuronas sensoriales pequeñas del ganglio de las raíces dorsales y del ganglio trigémino (véase, Fang, X., L. Djouhri, et al. (2002). "The presence and role of the tetrodotoxin-resistant sodium

channel Na(v)1.9 (NaN) in nociceptive primary afferent neurons." *J Neurosci* 22(17): 7425-33.). Tiene una velocidad lenta de inactivación y una dependencia de voltaje desplazada a la izquierda para la activación (véase, Dib-Hajj, S., J. A. Black, et al. (2002) "NaN/Nav1.9: a sodium channel with unique properties" *Trends Neurosci* 25(5): 253-9.). Estas dos propiedades biofísicas permiten al canal de Nav1.9 desempeñar un papel en el establecimiento del potencial de membrana de reposo de las neuronas nociceptivas. El potencial de membrana en reposo de las células que expresan el canal de Nav1.9 está en el rango de -55 a -50 mV comparado con el valor de -65 mV para la mayoría del resto de las neuronas centrales y periféricas. Esta despolarización persistente se debe en gran medida a la activación de bajo nivel sostenida de los canales de Nav1.9. Esta despolarización permite a las neuronas alcanzar más fácilmente el umbral para el disparo de los potenciales de acción en respuesta a los estímulos nociceptivos. Los compuestos que bloquean el canal de Nav1.9 pueden desempeñar un papel importante en el establecimiento del punto clave para la detección de los estímulos dolorosos. En las patologías de dolor crónico, los nervios y las terminaciones nerviosas se pueden llegar a inflamar e hipersensibilizar mostrando una alta frecuencia de disparos del potencial de acción con una estimulación moderada o incluso sin estimulación. Estas inflamaciones patológicas de los nervios se denominan neuromas y los canales de sodio primarios expresados en los mismos son los canales Nav1.8 y Nav1.7 (véase, Kretschmer, T., L. T. Happel, et al. (2002) "Accumulation of PN1 y PN3 sodium channels in painful human neuroma- evidence from immunocytochemistry" *Acta Neurochir (Wien)* 144(8): 803-10; discusión 810.). Los canales de Nav1.6 y Nav1.7 también se expresan en las neuronas del ganglio de las raíces dorsales y contribuyen al pequeño componente de sensibilidad a TTX observado en estas células. Por consiguiente, el canal de Nav1.7 en particular puede ser un objetivo potencial del dolor además de su papel en la excitabilidad neuroendocrina (véase, Klugbauer, N., L. Lacinova, et al. (1995) "Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin- sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells" *Embo J* 14(6): 1084-90).

El canal de Nav1.1 (véase, Sugawara, T., E. Mazaki-Miyazaki, et al. (2001) "Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures." *Neurology* 57(4): 703-5,) y el canal de Nav1.2 (véase, Sugawara, T., Y. Tsurubuchi, et al. (2001) "A missense mutation of the Na⁺ channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction" *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(11): 6384-9) se han asociado a las afecciones epilépticas incluyendo los espasmos febriles. Existen más de nueve mutaciones genéticas en los canales de Nav1.1 asociadas con espasmos febriles (véase, Meisler, M. H., J. A. Kearney, et al. (2002) "Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy" *Novartis Found Symp* 241: 72-81).

Se han desarrollado antagonistas para el canal de Nav1.5 y se han usado para tratar las arritmias cardíacas. Un defecto genético en el canal de Nav1.5 que produce un mayor componente no inactivante a la corriente se ha asociado con el QT largo en el hombre y se ha usado el anestésico local disponible por vía oral mexilitina para tratar esta afección (véase, Wang, D. W., K. Yazawa, et al. (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels." *J Clin Invest* 99(7): 1714-20).

En la actualidad se usan o se están realizando ensayos clínicos de diversos bloqueantes del canal de sodio para tratar la epilepsia (véase, Moulard, B. y D. Bertrand (2002) "Epilepsy and sodium channel blockers" *Expert Opin. Ther. Patents* 12(1): 85-91.); aguda (véase, Wiffen, P., S. Collins, et al. (2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" *Cochrane Database Syst Rev* 3), crónica (véase, Wiffen, P., S. Collins, et al. (2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" *Cochrane Database Syst Rev* 3, y Guay, D. R. (2001) "Adjunctive agents in the management of chronic pain" *Pharmacotherapy* 21(9): 1070-81), inflamatoria (véase, Gold, M. S. (1999) "Tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents and inflammatory hyperalgesia." *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(14): 7645-9), y el dolor neuropático (véase, Strichartz, G. R., Z. Zhou, et al. (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain" *Novartis Found Symp* 241: 189-201, y Sandner-Kiesling, A., G. Rumpold Seitlinger, et al. (2002) "Lamotrigine monotherapy for control of neuralgia after nerve section" *Acta Anaesthesiol Scand* 46(10): 1261-4); las arritmias cardíacas (véase, An, R. H., R. Bangalore, et al. (1996) "Lidocaine block of LQT-3 mutant human Na⁺ channels" *Circ Res* 79(1): 103-8, y Wang, D. W., K. Yazawa, et al. (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels" *J Clin Invest* 99(7): 1714-20); para neuroprotección (véase, Taylor, C. P. y L. S. Narasimhan (1997) "Sodium channels and therapy of central nervous system diseases" *Adv Pharmacol* 39: 47-98) y como anestésicos (véase, Strichartz, G. R., Z. Zhou, et al. (2002) "Therapeutic concentrations of local anesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain." *Novartis Found Symp* 241: 189-201).

Se han desarrollado diversos modelos animales con relevancia clínica para el estudio de moduladores de los canales de sodio en numerosas indicaciones relacionadas con el dolor diferentes. Por ejemplo, dolor crónico maligno, (véase, Kohase, H., et al., *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48(3):382-3); dolor por cáncer de fémur (véase, Kohase, H., et al., *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48(3):382-3); dolor óseo crónico no maligno (véase, Ciocon, J. O. et al., *J Am Geriatr Soc*. 1994; 42(6):593-6); artritis reumatoide (véase, Calvino, B. et al., *Behav Brain Res*. 1987; 24(1):11-29); osteoartritis (véase, Guzman, R. E., et al., *Toxicol Pathol*. 2003; 31(6):619-24); estenosis espinal (véase, Takenobu, Y. et al., *J Neurosci Methods*. 2001; 104(2):191-8); dolor lumbar neuropático (véase, Hines, R., et al., *Pain Med*. 2002; 3(4):361-5; Massie, J. B., et al., *J Neurosci Methods*. 2004; 137 (2):283-9); síndrome de dolor miofascial (véase, Dalpiaz y Dodds, *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2002; 16(1):99-104; Sluka KA et al., *Muscle Nerve*. 2001; 24(1):37-46); fibromialgia (véase, Bennet y Tai, *Int J Clin Pharmacol Res*. 1995; 15 (3):115-9); dolor de la articulación temporomandibular (véase, Ime H, Ren K, *Brain Res Mol Brain Res*. 1999; 67(1):87-97); dolor visceral crónico, incluyendo el abdominal (véase, Al-Chaer, E. D., et al., *Gastroenterology*. 2000; 119(5):1276-85); dolor

pélvico/perineal, (véase, Wessellmann et al., *Neurosci Lett.* 1998; 246(2):73-6); dolor pancreático (véase, Vera-Portocarrero, L. B., et al., *Anesthesiology.* 2003; 98(2):474-84); dolor IBS (véase, Verne, G. N., et al., *Pain.* 2003; 105(1-2):223-30; La JH et al., *World Gastroenterol.* 2003; 9(12):2791-5); dolor por cefalea crónica (véase, Willimas y Stark, *Cephalalgia.* 2003; 23(10): 963-71); migraña (véase, Yamamura, H., et al., *J Neurophysiol.* 1999; 81(2):479-93); cefalea tensional, incluyendo cefalea en racimos (véase, Costa, A., et al., *Cephalalgia.* 2000; 20(2):85-91); dolor neuropático crónico, incluyendo neuralgia posherpética (véase, Attal, N., et al., *Neurology.* 2004; 62(2):218-25; Kim y Chung 1992, *Pain* 50:355); neuropatía diabética (véase, Beidou A et al., *Clin J Pain.* 2004; 20(3):174-8; Courteix, C., et al., *Pain.* 1993; 53(1):81-8); neuropatía asociada al VIH (véase, Portegies y Rosenberg, *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2001; 145(15):731-5; Joseph EK et al., *Pain.* 2004; 107(1-2):147-58; Oh, S. B., et al., *J Neurosci.* 2001; 21(14):5027-35); neuralgia del trigémino (véase, Sato, J., et al., *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004; 97(1):18-22; Imamura Yetal., *Exp Brain Res.* 1997; 116(1):97-103); neuropatía de Charcot-Marie Tooth (véase, Sereda, M., et al., *Neuron.* 1996; 16(5):1049-60); neuropatías sensoriales hereditarias (véase, Lee, M. J., et al., *Hum Mol Genet.* 2003; 12(15):1917-25); lesión nerviosa periférica (véase, Attal, N., et al., *Neurology.* 2004; 62(2):218-25; Kim y Chung 1992, *Pain* 50:355; Bennett y Xie, 1988, *Pain* 33:87; Decostered, I. y Woolf, C. J., 2000, *Pain* 87:149; Shir, Y. y Seltzer, Z. 1990; *Neurosci Lett* 115:62); neuromas dolorosos (véase, Nahabedian y Johnson, *Ann PlastSurg.* 2001; 46(1):15-22; Devor y Raber, *Behav Neural Biol.* 1983; 37(2):276-83); descargas ectópicas distales y proximales (véase, Liu, X. et al., *Brain Res.* 2001; 900(1):119-27); radiculopatía (véase, Devers y Galer, (véase, *Clin J Pain.* 2000; 16(3):205-8; Hayashi N et al., *Spine.* 1998; 23(8):877-85); dolor neuropático inducido por quimioterapia (véase, Aley, K. O., et al., *Neuroscience.* 1996; 73(1):259-65); dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor post-mastectomía (véase, Devers y Galer, *Clin J Pain.* 2000; 16(3):205-8); dolor central (Cahana, A., et al., *Anesth Analg.* 2004; 98(6):1581-4); dolor por lesión de la médula espinal (véase, Hains, B. C., et al., *Exp Neurol.* 2000; 164(2):426-37); dolor post-apoplejía; dolor talámico (véase, LaBuda, C. J., et al., *Neurosci Lett.* 2000; 290(1):79-83); síndrome de dolor regional complejo (véase, Wallace, M. S., et al., *Anesthesiology.* 2000; 92(1):75-83; Xantos D et al., *J Pain.* 2004; 5(3 Suppl 2):S1); dolor fantasma (véase, Weber, W. E., *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2001; 145(17):813-7; Levitt y Heyback, *Pain.* 1981; 10(1):67-73); dolor intratable (véase, Yokoyama, M., et al., *Can J Anaesth.* 2002; 49(8):8.10-3); dolor agudo, dolor agudo postoperatorio (véase, Koppert, W., et al., *Anesth Analg.* 2004; 98(4):1050-5; Brennan, T. J., et al., *Pain.* 1996; 64(3):493-501); dolor agudo o músculo esquelético; dolor articular (véase, Gotoh, S., et al., *Ann Rheum Dis.* 1993; 52(11):817-22); dolor lumbar mecánico (véase, Kehl, L. J., et al., *Pain.* 2000; 85(3):333-43); dolor de cuello; tendinitis; dolor por lesión/ejercicio (véase, Sesay, M., et al., *Can J Anaesth.* 2002; 49(2): 137-43); dolor visceral agudo, incluyendo dolor abdominal; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias; etc (véase, Giambardino, M. A., et al., *Pain.* 1995; 61(3):459-69); dolor de pecho, incluyendo dolor cardíaco (véase, Vergona, R. A., et al., *Life Sci.* 1984; 35(18):1877-84); dolor pélvico, dolor por cólico renal, dolor obstétrico agudo, incluyendo dolor de parto (véase, Segal, S., et al., *Anesth Analg.* 1998; 87(4):864-9); dolor por cesárea; dolor inflamatorio agudo, por quemaduras y por traumatismos; dolor agudo intermitente, incluyendo endometriosis (véase, Cason, A. M., et al., *Horm Behav.* 2003; 44(2):123-31); dolor agudo por herpes zoster; anemia falciforme; pancreatitis aguda (véase, Toma, H; *Gastroenterology.* 2000; 119(5):1373-81); dolor súbito; dolor orofacial, incluyendo dolor por sinusitis y dolor dental (véase, Nusstein, J., et al., *J Endod.* 1998; 24(7): 487-91; Chidiac, J. J., et al., *Eur J Pain.* 2002; 6(1):55-67); dolor por esclerosis múltiple (MS) (véase, Sakurai y Kanazawa, *J Neurol Sci.* 1999; 162(2):162-8); dolor en la depresión (véase, Greene B, *Curr Med Res Opin.* 2003; 19(4):272-7); dolor leproso; dolor por la enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa (véase, Devillers y Oranje, *Clin Exp Dermatol.* 1999; 24(3):240-1); dolor flebítico; dolor por Guillain-Barre; movimiento de piernas y dedos doloroso; síndrome de Haglund; dolor por eritromelalgia (véase, Legroux-Crespel, E., et al., *Ann Dermatol Venereol.* 2003; 130(4):429-33); dolor por la enfermedad de Fabry (véase, Germain, D. P., *J Soc Biol.* 2002; 196(2):183-90); enfermedad urogenital y de vejiga, incluyendo incontinencia urinaria (véase, Berggren, T., et al., *J Urol.* 1993; 150(5 Pt 1):1540-3); hiperactividad de la vejiga (véase, Chuang, Y. C., et al., *Urology.* 2003; 61(3):664-70); síndrome de vejiga dolorosa (véase, Yoshimura, N., et al., *J Neurosci.* 2001; 21(21):8690-6); cistitis intersticial (IC) (véase, Giannakopoulos y Campilomatos, *Arch Ital Urol Nefrol Androl.* 1992; 64(4):337-9; Boucher, M., et al., *J Urol.* 2000; 164(1):203-8); y prostatitis (véase, Mayersak, J. S., *Int Surg.* 1998; 83(4):347-9; Keith, I. M., et al., *J Urol.* 2001; 166(1):323-8).

Los canales de calcio dependientes de voltaje son proteínas con subunidades múltiples que abarcan la membrana y que se abren en respuesta a una despolarización de la membrana, permitiendo la entrada de calcio desde el medio extracelular. Los canales de calcio se clasificaron inicialmente en base al tiempo y a dependencia del voltaje de la apertura del canal y a la sensibilidad al bloqueo farmacológico. Las categorías fueron: activados por voltaje bajo (principalmente de tipo T) y activados por voltaje alto (de tipo L, N, P, Q o R). Este esquema de clasificación se reemplazó por una nomenclatura basada en la composición de la subunidad molecular, como se resume en la Tabla I (Hockerman GH, Peterson BZ, Johnson BD, Catterall WA. 1997, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 37: 361-96; Striessnig J. 1999, *Cell Physiol Biochem* 9: 242-69). Existen cuatro tipos de subunidades primarias que componen los canales de calcio - α_1 , $\alpha_2\delta$, β y γ (véase, por ejemplo, De Waard et al. *Structural and functional diversity of voltage-activated calcium channels.* In *Ion Channels*, (ed. T. Narahashi) 41-87, (Plenum Press, New York, 1996)). La subunidad α_1 es la determinante principal de las propiedades farmacológicas y contiene el poro del canal y el sensor de voltaje (Hockerman et al., 1997; Striessnig, 1999). Se conocen 10 isoformas de la subunidad α_1 , como se indica más adelante en la Tabla B. La subunidad $\alpha_2\delta$ consiste en dos subunidades unidas por enlaces disulfuro, α_2 , que es principalmente extracelular, y una subunidad δ de transmembrana. Se conocen cuatro isoformas de la subunidad $\alpha_2\delta$, $\alpha_2\delta$ -1, $\alpha_2\delta$ -2, $\alpha_2\delta$ -3 y $\alpha_2\delta$ -4. La subunidad β es una proteína citoplasmática no glicosilada que se une a la subunidad α_1 . Se conocen cuatro isoformas, denominadas β_1 a β_4 . La subunidad γ es una proteína de transmembrana que se ha aislado bioquímicamente como un componente de los canales Ca_v1 y Ca_v2 . Se conocen

al menos ocho isoformas (γ_1 a γ_8) [Kang MG, Campbell KP. 2003, J Biol Chem 278:21315-8]. La nomenclatura para los canales de calcio dependientes de voltaje se basa en el contenido de la subunidad α_1 , como se indica en la Tabla B. Cada tipo de subunidad α_1 se puede asociar con diversas subunidades β , $\alpha_2\delta$ o γ , de modo que cada tipo de Ca_v corresponde a numerosas combinaciones diferentes de subunidades.

5

Tabla B

Nomenclatura Ca_v	Subunidad α_1	Nombre farmacológico
$\text{Ca}_v1.1$	α_{1S}	Tipo L
$\text{Ca}_v1.2$	α_{1C}	Tipo L
$\text{Ca}_v1.3$	α_{1D}	Tipo L
$\text{Ca}_v1.4$	α_{1F}	
$\text{Ca}_v2.1$	α_{1A}	Tipo P o Q
$\text{Ca}_v2.2$	α_{1B}	Tipo N
$\text{Ca}_v2.3$	α_{1E}	Tipo R
$\text{Ca}_v3.1$	α_{1G}	Tipo T
$\text{Ca}_v3.2$	α_{1H}	Tipo T
$\text{Ca}_v3.3$	α_{1I}	Tipo T

Las corrientes de los canales Ca_v2 se encuentran de forma casi exclusiva en el sistema nervioso central y periférico y en las células neuroendocrinas y constituyen las formas predominantes de corrientes presinápticas de calcio dependientes de voltaje. Los potenciales de acción presinápticos causan la apertura del canal y la liberación de neurotransmisores depende en gran medida de la entrada de calcio posterior. Por lo tanto, los canales Ca_v2 desempeñan un papel principal en la mediación de la liberación de neurotransmisores.

10

Los canales $\text{Ca}_v2.1$ y $\text{Ca}_v2.2$ contienen sitios de enlace de alta afinidad para los péptidos de las toxinas ω -conotoxina-MVIIC y ω -conotoxina-GVIA, respectivamente, y estos péptidos se han usado para determinar la distribución y función de cada tipo de canal. El canal $\text{Ca}_v2.2$ se expresa principalmente en las terminales presinápticas de los nervios de las neuronas del ganglio de las raíces dorsales y de las neuronas de la lámina I y II del asta dorsal (Westenbroek RE, Hoskins L, Catterall WA. 1998, J Neurosci 18: 6319-30; Cizkova D, Marsala J, Lukacova N, Marsala M, Jergova S, et al. 2002, Exp Brain Res 147: 456-63). Los canales $\text{Ca}_v2.2$ también se encuentran en las terminales presinápticas entre el segundo y el tercer orden interneuronal de la médula espinal. Ambos lugares de neurotransmisión son muy importantes en la transmisión de la información del dolor al cerebro.

15

El dolor se puede dividir de forma aproximada en tres tipos diferentes: agudo, inflamatorio y neuropático. El dolor agudo proporciona una importante acción protectora para mantener el organismo a salvo de los estímulos que pueden producir daño tisular. Los estímulos térmicos, mecánicos o químicos graves tienen el potencial de causar daños graves al organismo si no se les presta atención. El dolor agudo sirve para prevenir rápidamente al individuo del daño ambiental. Generalmente el dolor agudo es por su propia naturaleza de corta duración e intenso. Por otra parte el dolor inflamatorio puede prolongarse durante un periodo de tiempo mucho mayor y su intensidad es más moderada. La inflamación puede producirse por numerosas razones que incluyen el daño tisular, la respuesta autoinmune y la invasión de patógenos. El dolor inflamatorio es mediado por una "sopa inflamatoria" que consiste en sustancia P, histaminas, ácidos, prostaglandinas, bradiquininas, CGRP, citoquinas, ATP, y por la liberación de neurotransmisores. La tercera clase de dolor es el neuropático e involucra el daño nervioso que resulta en una reorganización de las proteínas y circuitos de las neuronas provocando un estado patológico "sensibilizado" que puede producir dolor crónico durante años. Este tipo de dolor no proporciona ningún beneficio adaptativo y es particularmente difícil de tratar con las terapias existentes.

20

25

30

El dolor, en particular el dolor neuropático e intratable es una gran necesidad médica no satisfecha. Millones de individuos sufren fuertes dolores que no se controlan de forma satisfactoria con sus terapias actuales. Los fármacos usados en la actualidad para tratar el dolor incluyen AINES, inhibidores de la COX2, opiáceos, antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivos. El dolor neuropático es particularmente difícil de tratar debido a que no responde de forma satisfactoria a los opiáceos hasta que se alcanzan dosis muy elevadas. La gabapentina es en la actualidad la terapia más favorable para el tratamiento del dolor neuropático aunque funciona solamente en un 60 % de los pacientes en los que se muestra una eficacia moderada. Sin embargo el fármaco es muy seguro y los efectos secundarios son generalmente tolerables aunque la sedación se convierte en un problema con dosis elevadas.

35

40

Los estudios con ziconotida (también conocida como ω -conotoxina-MVIIA) proporcionan la confirmación del canal $\text{Ca}_v2.2$ como objetivo para el tratamiento del dolor neuropático, un bloqueante de péptidos selectivo para este canal (Bowersox SS, Gadbois T, Singh T, Pettus M, Wang YX, Luther RR. 1996, J Pharmacol Exp Ther 279:1243-9; Jain

KK. 2000, Exp. Opin. Invest. Drugs 9: 2403-10; Vanegas H, Schaible H. 2000, Pain 85: 9-18). En el hombre, la infusión intratecal de Ziconotida es efectiva para el tratamiento del dolor intratable, dolor por cáncer, dolor resistente a los opiáceos y dolor neuropático. La toxina tiene una tasa de éxito de un 85 % para el tratamiento del dolor en los seres humanos con una potencia mayor que la morfina. Un antagonista del canal $\text{Ca}_v2.2$ disponible por vía oral tendría una eficacia similar sin la necesidad de la infusión intratecal. Los canales $\text{Ca}_v2.1$ y $\text{Ca}_v2.3$ también se encuentran en las neuronas de las rutas nociceptivas y los antagonistas de estos canales se podrían usar para tratar el dolor.

Los antagonistas de los canales $\text{Ca}_v2.1$, $\text{Ca}_v2.2$ o $\text{Ca}_v2.3$ también serían útiles para el tratamiento de otras patologías del sistema nervioso central que aparentemente involucran una entrada excesiva de calcio. La isquemia cerebral y la apoplejía se asocian con una entrada excesiva de calcio debido a la despolarización de las neuronas. El antagonista del canal $\text{Ca}_v2.2$ ziconotida es efectivo en la reducción del tamaño del infarto en un modelo de isquemia focal usado en animales de laboratorio, lo que sugiere que los antagonistas de los canales $\text{Ca}_v2.2$ se podrían usar en el tratamiento de la apoplejía. De forma análoga, la reducción de la entrada excesiva de calcio en las neuronas puede ser útil para el tratamiento de la epilepsia, lesión cerebral traumática, enfermedad de Alzheimer, demencia multi infarto y otras clases de demencia, esclerosis lateral amiotrófica, amnesia o el daño neuronal causado por venenos u otras sustancias tóxicas.

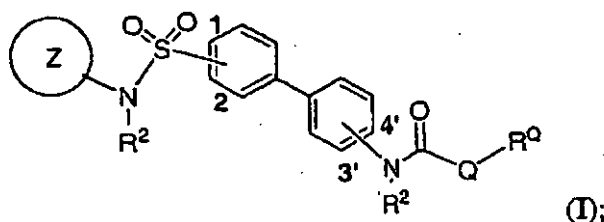
El canal $\text{Ca}_v2.2$ también media en la liberación de neurotransmisores de las neuronas del sistema nervioso simpático y sus antagonistas se podrían usar para tratar enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, arritmia cardíaca, angina de pecho, infarto de miocardio, e insuficiencia cardíaca congestiva.

Desafortunadamente, como se ha descrito anteriormente, la eficacia de los bloqueantes del canal de sodio y los bloqueantes del canal de calcio usados en la actualidad para los estados patológicos descritos anteriormente se ha visto limitada en gran medida por numerosos efectos secundarios. Estos efectos secundarios incluyen diversas alteraciones del SNC tales como visión borrosa, mareos, náuseas y sedación así como otros que constituyen una mayor amenaza potencial para la vida como las arritmias cardíacas y la insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, continúa existiendo una necesidad de desarrollar otros antagonistas del canal de sodio y del canal de calcio, preferentemente los que tengan mayor potencia y menores efectos secundarios.

El documento de Patente WO 02/39987 A2 describe compuestos, por ejemplo, N-(3-trifluorometilfenil)-N'-[4'-(N,N-dimetilsulfamoil)-2-(1-H-tetrazol-5-il)-4-bifenil] urea, como bloqueantes de los canales de aniones para la malaria. Estos compuestos pueden tener un grupo $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{}$ terminal. El documento de Patente WO 2005/060963 A1 describe derivados de bencenosulfonilamino-piridin-2-ilo como inhibidores de la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11-BETA-HSD-1) para el tratamiento de la diabetes y la obesidad.

Sumario de la invención

Se ha descubierto ahora que los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como inhibidores de los canales de calcio y los canales de sodio dependientes de voltaje. Estos compuestos tienen la fórmula general I:

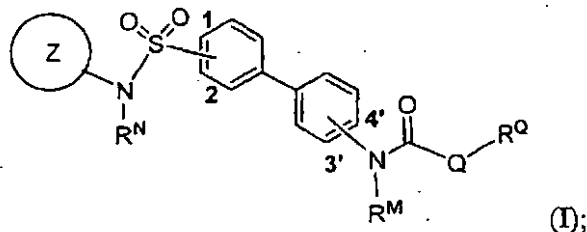


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Estos compuestos y sus composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para el tratamiento o la disminución de la gravedad de diversas enfermedades, trastornos o afecciones, que incluyen pero no se limitan a, dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefalea en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones epilépticas, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como la ansiedad y la depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor en la osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o de cuello, dolor grave o intratable, dolor nociceptivo, dolor súbito, dolor posquirúrgico o dolor causado por cáncer.

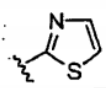
Descripción detallada de la invención

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I que son útiles como inhibidores de los canales de sodio y los canales de calcio dependientes de voltaje.



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
en la que:

el anillo Z es



a-i-a,



a-i-b,



o a-i-c

, en la que Z está opcionalmente sustituido con hasta z apariciones de R^Z;

- 10 z es 0 a 4;

cada R^Z se selecciona independientemente entre R¹, R², R³, R⁴ y R⁵;

el grupo SO₂ se une a cualquiera de los carbonos n° 1 ó 2;

el grupo NR^M-C(O)-Q-R^Q se une a cualquiera de los carbonos n° 3' ó 4';

- 15 en la que el anillo fenilo que contiene el carbono n° 3' está opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes seleccionados entre halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OR⁶, SR⁶, S(O)R², SO₂R², NH₂, N(R²)₂, COOR² y una cadena alquilidino C1-C6 lineal o ramificada, en la que hasta dos unidades metileno no adyacentes de dicho alquilidino se reemplazan opcional e independientemente por -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR²-, -CONR²NR²-, -CO₂-, -OCO-, -NR²CO₂-, -O-, -NR²CONR²-, -OCONR²-, -NR²NR²-, -NR²NR²CO-, -NR²CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²-, -SO₂NR²-, NR²SO₂- o -NR²SO₂NR²-;

- 20 Q es un enlace o es una cadena alquilidino C1-C6 lineal o ramificada, en la que hasta dos unidades metileno no adyacentes de Q se reemplazan opcional e independientemente por -O-, -S-, o en la que hasta una unidad metileno de Q se reemplaza por NH o N(alquilo C1-C4);

R^Q es fenilo, quinolina o indol

- 25 en la que R^Q está opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes seleccionados entre R¹, R², R³, R⁴ y R⁵;

R¹ es oxo, =NN(R⁶)₂, =NN(R⁷)₂, =NN(R⁶R⁷), R⁶ o (CH₂)_n-Y;

n es 0, 1 ó 2;

Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, COOH, COOR⁶, u OR⁶; o

- 30 dos R¹ en átomos adyacentes en el anillo, tomados en conjunto, forman 1,2-metilendioxi o 1,2-etilendioxi;

R² es hidrógeno o alifático C1-C6,

R³ es un anillo cicloalifático C3-C8, arilo C6-C10, heterocíclico C3-C8 o heteroarilo C5-C10, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre R¹, R², R⁴ y R⁵;

- 35 R⁴ es OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂, OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), OP(O)(OR⁶)₂, OP(O)(OR⁵)₂, OP(O)(OR⁶)(OR⁵), SR⁶, SR⁵, S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂,

$\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, SO_3R^6 , SO_3R^5 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^6)\text{R}^6$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^5)\text{R}^6$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^6)\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^5)\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NOR}^6)\text{R}^6$, $\text{C}(\text{NOR}^6)\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NOR}^5)\text{R}^6$, $\text{C}(\text{NOR}^5)\text{R}^5$, $\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^6$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{N}(\text{OR}^6)\text{R}^6$, $\text{N}(\text{OR}^6)\text{R}^5$, $\text{N}(\text{OR}^5)\text{R}^5$, $\text{N}(\text{OR}^5)\text{R}^6$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)_2$ o $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)(\text{OR}^5)$;

R^5 es un anillo cicloalifático C3-C8, arilo C6-C10, heterocíclico C3-C8 o heteroarilo C5-C10, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes R^1 ;

R^6 es H o alifático C1-C6, en la que R^6 está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^7 ;

R^7 es un anillo cicloalifático C3-C8; arilo C6-C10, heterocíclico C3-C8 o heteroarilo C5-C10, y cada R^7 está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alifático C1-C6 o $(\text{CH}_2)_m\text{-Z}'$ en la que m es 0-2;

Z' se selecciona entre halo, CN, NO_2 , $\text{C}(\text{halo})_3$, $\text{CH}(\text{halo})_2$, $\text{CH}_2(\text{halo})$, $-\text{OC}(\text{halo})_3$, $-\text{OCH}(\text{halo})_2$, $-\text{OCH}_2(\text{halo})$, OH, S-alifático (C1-C6), S(O)-alifático (C1-C6), SO_2 -alifático (C1-C6), NH_2 , NH-alifático (C1-C6), N(alifático (C1-C6)) $_2$, N(alifático (C1-C6)) R^8 , COOH, C(O)O-(alifático (C1-C6)), y O-alifático (C1-C6); y

R^8 es acetilo, arilo C6-C10 sulfonilo o alquilo C1-C6 sulfonilo.

Para los fines de la presente invención, los elementos químicos identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, los contenidos completos de los cuales se incorporan en el presente documento como referencia.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se han ilustrado de forma general anteriormente o como se ejemplifican mediante clases, subclases y especies particulares de la presente invención. Se entenderá que la frase "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", tanto si se precede por el término "opcionalmente" como si no, se refiere al reemplazo de radicales de hidrógeno en una estructura determinada por el radical de un sustituyente específico. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede poseer un sustituyente en cada posición sustituible (es decir, que posea la valencia necesaria disponible para un sustituyente determinado) del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura determinada se pueda sustituir con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cualquier posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a los compuestos que no se alteran de forma considerable cuando se someten a las condiciones que permiten su producción, detección y preferentemente su recuperación, purificación y su uso para uno o más de los propósitos desvelados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o químicamente viable es el que no se altera de forma considerable cuando se mantiene una temperatura de 40 °C o inferior, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo sustituida o no sustituida de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, que los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y en aún otras realizaciones los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenoilo, alquinoilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos. El término "cicloalifático" significa un hidrocarburo monocíclico, bicíclico o un hidrocarburo tricíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático y tiene un único punto de unión al resto de la molécula. En algunas realizaciones, "cicloalifático" se refiere a hidrocarburos monocíclicos C₃-C₈ o a hidrocarburos bicíclicos C₈-C₁₂ que están completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación, pero no son aromáticos, y que tienen un único punto de unión al resto de la molécula, en los que cualquier anillo individual en dicho sistema anular bicíclico tiene 3-7 miembros.

A menos que se especifique otra cosa, el término "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" como se usa en el presente documento significa sistemas anulares no aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos en los que uno o más átomos del anillo en uno o más miembros del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente. Un anillo heterocíclico puede estar saturado o puede contener uno o más enlaces insaturados.

En algunas realizaciones, el "heterociclo", "heterociclilo" o el grupo "heterocíclico" tiene de 3 a 14 miembros en el anillo en el que uno o más miembros del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo, y cada anillo en el sistema anular contiene de 3 a 7 miembros en el anillo.

El término "heteroátomo" significa oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (que incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternaria de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en un pirrolidinilo N-sustituido)).

El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

El término "alcoxi" o "tioalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la cadena de carbono principal a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi") o un átomo de azufre ("tioalquilo").

El término "arilo" usado sólo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de 5 a 14 átomos de carbono en el anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático y en los que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. El término "arilo" se puede usar de forma intercambiable con el término "anillo arilo".

El término "heteroarilo", usado sólo o como parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de 5 a 14 miembros en el anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, y en los que cada anillo en el sistema contiene de tres a siete miembros en el anillo. El término "heteroarilo" se puede usar de forma intercambiable con el término "anillo heteroarilo" o con el término "heteroaromático".

El término "cadena de alquilideno" se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada que puede estar completamente saturada o tener una o más unidades de insaturación y que tiene dos puntos de unión al resto de la molécula.

El término "espirocicloalquileno" se refiere a un anillo cicloalifático que tiene dos puntos de unión desde el mismo átomo de carbono al resto de la molécula.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento se supone que incluyen también todas las formas isómeras (por ejemplo, enantiómeras, diastereómeras y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros (Z) y (E) en los dobles enlaces y los isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del ámbito de la presente invención. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la presente invención están dentro del ámbito de la presente invención. De forma adicional, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento se supone que incluyen también los compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o por el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C , están dentro del ámbito de la presente invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas o sondas analíticas en ensayos biológicos.

En una realización, cuando R^{N} y R^{M} son hidrógeno y Q es un enlace, R^{Q} no es metilo.

De acuerdo con una realización de fórmula (I), R^1 es oxo. O R^1 es $=\text{NN}(\text{R}^6)_2$, $=\text{NN}(\text{R}^7)_2$ o $=\text{NN}(\text{R}^6\text{R}^7)$. De acuerdo con otra realización, R^1 es R^6 .

De acuerdo con una realización, R^1 es $(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$. O, R^1 es Y.

A modo de ejemplo Y incluye halo, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , OH, SH, S(alifático C_{1-4}), S(O)(alifático C_{1-4}), SO_2 (alifático C_{1-4}), NH_2 , NH(alifático C_{1-4}), N(alifático C_{1-4}) $_2$, NR(alifático C_{1-4}) R^8 , COOH, COO(alifático C_{1-4}) o O(alifático C_{1-4}). O, dos R^1 en átomos adyacentes en el anillo, tomados en conjunto, forman 1,2-metilendioxi o 1,2-etilendioxi. En otra realización, Y es halo, OH, SH, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , COOH o C(O)O(alquilo C_{1-4}). En otra realización, R^1 se selecciona entre halo, ciano, trifluorometilo, OH, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometoxi, C(O) NH_2 , NH_2 , NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4}) $_2$, NHC(O)alquilo C_{1-4} , 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-morfolinilo y C(O)alquilo C_{1-4} .

En otra realización, R^1 es $(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$. En una realización, n es 0 ó 1. O, n es 2. En una realización, Y es halo, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , OR^6 , SR^6 , S(O) R^6 , SO_2R^6 , N(R^6) $_2$, NR^6R^8 o COOR^6 . En otra realización, Y es halo, OH, SH, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 o C(O)O(alquilo C_{1-4}).

En una realización, dos R^1 en átomos adyacentes en el anillo, tomados en conjunto, forman 1,2-metilendioxi o 1,2-etilendioxi.

De acuerdo con otra realización preferente de fórmula (I), R^2 es un alquilo (C1-C6) o alqueno o alquino (C2-C6) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con hasta dos sustituciones de R^1 .

- 5 En una realización, R^2 es alifático C1-C6. En otra realización, R^2 es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado. En otra realización, R^2 es alquilo C1-C4.

En una realización, R^3 es un cicloalifático C3-C8 opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^1 , R^2 , R^4 y R^5 . Cicloalifáticos a modo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. En otra realización, R^3 es un arilo C6-C10, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre R^1 , R^2 , R^4 y R^5 . A modo de ejemplo los anillos arilo incluyen fenilo o naftilo. En otra realización, R^3 es un anillo heterocíclico C3-C8, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre R^1 , R^2 , R^4 y R^5 . A modo de ejemplo los anillos heterocíclicos incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino o tiomorfolino. En otra realización, R^3 es un anillo heteroarilo C5-C10, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre R^1 , R^2 , R^4 y R^5 . A modo de ejemplo los anillos heteroarilo incluyen piridilo, pirazilo, triazino, furano, pirrolo, tiofeno, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, pirimidino, quinolino, isoquinolino, benzofurano, benzotiofeno, quinolino, isoquinolino, benzofurano, benzotiofeno, indolizino, indolilo, isoindolilo, indolino, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, purino, cinnolino, ftalazino, quinazolino, quinoxalino, naftilino o pteridino.

20 En una realización, R^4 se selecciona entre OR^5 y OR^6 . O, R^4 se selecciona entre $OC(O)R^6$ y $OC(O)R^5$. En otra realización, R^4 se selecciona entre $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, $C(O)N(R^5)_2$ y $C(O)N(R^5R^6)$. En aún otra realización, R^4 se selecciona entre $N(R^6)_2$, $N(R^5)_2$ y $N(R^5R^6)$. O, R^4 se selecciona entre $NR^5C(O)R^5$, $NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^5$, $NR^5C(O)N(R^6)_2$, $NR^6C(O)NR^5R^6$, $NR^6C(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)N(R)_2$, $NR^5C(O)NR^5R^6$ y $NR^5C(O)N(R^5)_2$.

25 En una realización, R^5 es un cicloalifático C3-C8, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes R^1 . A modo de ejemplo los anillos cicloalifáticos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. En otra realización, R^5 es un arilo C6-C10, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes R^1 . A modo de ejemplo los anillos arilo incluyen fenilo o naftilo. En otra realización, R^5 es un anillo heterocíclico C3-C8, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes R^1 . A modo de ejemplo los anillos heterocíclicos incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino o tiomorfolino. En otra realización, R^5 es un anillo heteroarilo C5-C10, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes R^1 . A modo de ejemplo los anillos heteroarilo incluyen piridilo, pirazilo, triazino, furano, pirrolo, tiofeno, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, pirimidino, quinolino, isoquinolino, benzofurano, benzotiofeno, quinolino, isoquinolino, benzofurano, benzotiofeno, indolizino, indolilo, isoindolilo, indolino, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, purino, cinnolino, ftalazino, quinazolino, quinoxalino, naftilino o pteridino.

En una realización, R^6 es H. En otra realización, R^6 es alifático C1-C6, preferentemente, alquilo C1-C6. O, R^6 es alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con un sustituyente R^7 .

40 En una realización, R^7 es un cicloalifático C3-C8, opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alifático C1-C6 o $(CH_2)_m-Z'$ en la que m es 0-2. A modo de ejemplo los cicloalifáticos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. En otra realización, R^7 es un arilo C6-C10, opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alifático C1-C6 y $(CH_2)_m-Z'$ en la que m es 0-2. A modo de ejemplo los anillos arilo incluyen fenilo o naftilo. O, R^7 es un anillo heterocíclico C3-C8, opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alifático C1-C6 y $(CH_2)_m-Z'$ en la que m es 0-2. A modo de ejemplo los anillos heterocíclicos incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino o tiomorfolino. O, R^7 es un anillo heteroarilo C5-C10, opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alifático C1-C6 y $(CH_2)_m-Z'$ en la que m es 0-2. A modo de ejemplo los anillos heteroarilo incluyen piridilo, pirazilo, triazino, furano, pirrolo, tiofeno, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, pirimidino, quinolino, isoquinolino, benzofurano, benzotiofeno, quinolino, isoquinolino, benzofurano, benzotiofeno, indolizino, indolilo, isoindolilo, indolino, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, purino, cinnolino, ftalazino, quinazolino, quinoxalino, naftilino o pteridino.

En una realización, Z' se selecciona entre halo, CN, NO₂, C(halo)₃, CH(halo)₂, CH₂(halo), -OC(halo)₃, -OCH(halo)₂, -OCH₂(halo), OH, S-alifático (C1-C6), S(O)-alifático (C1-C6), SO₂-alifático (C1-C6), NH₂, NH-alifático (C1-C6), N(alifático (C1-C6))₂, COOH, C(O)O(-alifático (C1-C6)) y O-alifático (C1-C6).

- 55 En una realización, Q es un enlace.

En otra realización, Q es una cadena alquilidino C1-C6 lineal o ramificada, en la que hasta un unidad metileno de Q se reemplaza por O, S, NH o N(alquilo C1-C4).

En otra realización, Q es $-X_2-(X_1)_p-$, en la que:

X_2 es alifático C1-C6,

p es 0 ó 1; y

X_1 es O, S o NR^2 .

- 5 En una realización, X_2 es alquilo C1-C6 o alquilideno C2-C6. O, X_2 es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con R^1 o R^4 . En una realización, X_2 se selecciona entre $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(Me)_2-$, $-CH(Me)-$, $-C(Me)=CH-$, $-CH=CH-$, $-CH(Ph)-$, $-CH_2-CH(Me)-$, $-CH(Et)-$ y $-CH(i-Pr)-$.

En ciertas realizaciones, X_1 es NH. O, X_1 es $-N(\text{alquilo C1-C4})-$.

En una realización, p es 0.

- 10 En otra realización, p es 1 y X_1 es O.

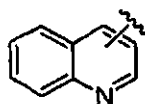
En otra realización, p es 1 y X_1 es S.

En otra realización, p es 1 y X_1 es NR^2 . Preferentemente, R^2 es hidrógeno.

- 15 Un anillo monocíclico insaturado o aromático que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S, N y NH, en el que R^Q está opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes seleccionados entre R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 . En una realización, R^Q está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, trifluorometilo, OH, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometoxi, $C(O)NH_2$, NH_2 , $NH(\text{alquilo C}_{1-4})$, $N(\text{alquilo C}_{1-4})_2$, $NHC(O)\text{alquilo C}_{1-4}$ y $C(O)\text{alquilo C}_{1-4}$.

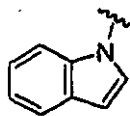
- 20 En una realización, R^Q es fenilo opcionalmente sustituido, en la que R^Q está opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes seleccionados entre R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 . En una realización, R^Q es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, trifluorometilo, OH, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometoxi, $C(O)NH_2$, NH_2 , $NH(\text{alquilo C}_{1-4})$, $N(\text{alquilo C}_{1-4})_2$, $NHC(O)\text{alquilo C}_{1-4}$ y $C(O)\text{alquilo C}_{1-4}$.

En una realización, R^Q es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre:



xxv,

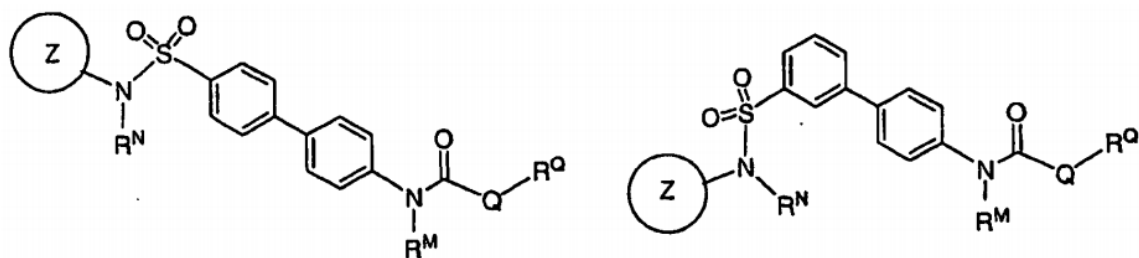
En otra realización, R^Q es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre:



xlii,

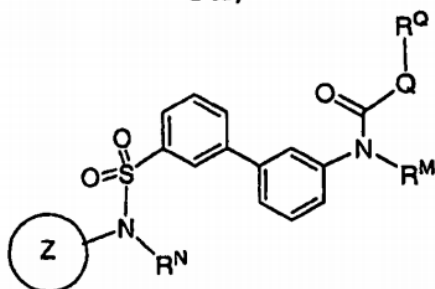
- 25 En una realización, en la que R^Q se selecciona entre 3-cloro-fen-1-ilo, 4-cloro-fen-1-ilo, 3-metoxi-fen-1-ilo, 2-fluoro-fen-1-ilo, 4-fluoro-indol-1-ilo y 8-trifluorometil-quinol-4-ilo.

En una realización, dicho compuesto tiene fórmula I-A, fórmula I-B, fórmula I-C o fórmula I-D:

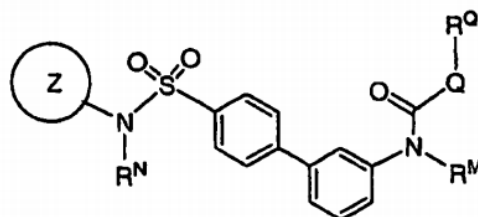


I-A,

I-B,



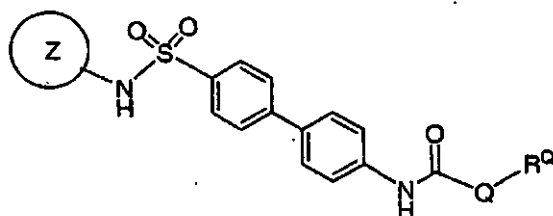
I-C,



o I-D.

en las que R^N , R^M , Z, Q y R^Q se definen como se hizo anteriormente.

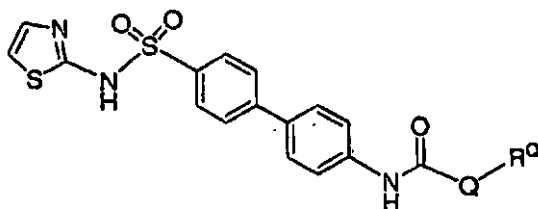
En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula II:



II,

5 en la que Z, Q y R^Q se definen como se hizo anteriormente.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula III:

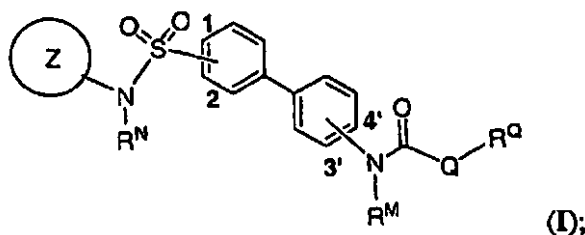


III;

en la que Q y R^Q se definen como se hizo anteriormente.

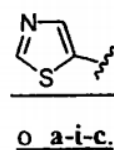
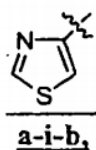
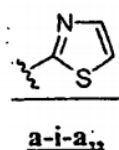
10 La presente invención también proporciona un procedimiento para la inhibición de la actividad de uno o más de los canales NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 o CaV2.2 en:

una muestra biológica;
que comprende la administración a dicho paciente o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en la que:

el anillo Z es



, en la que Z está opcionalmente sustituido con hasta z apariciones de R^z;

z es 0 a 4;

cada R^z se selecciona independientemente entre R¹, R², R³, R⁴ y R⁵;

el grupo SO₂ se une a cualquier carbono n° 1 ó 2;

el grupo NR^M-C(O)-Q-R^Q se une a cualquier carbono n° 3' o 4';

en la que el anillo fenilo que contiene el carbono n° 3' está opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes seleccionados entre halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OR⁶, SR⁶, S(O)R², SO₂R², NH₂, N(R²)₂, COOR² y una cadena alquilidino C1-C6 lineal o ramificada, en la que hasta dos unidades metileno no adyacentes que dicho alquilidino se reemplazan opcional e independientemente por -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR², -CONR²NR²-, -CO₂-, -OCO-, -NR²CO₂-, -O-, -NR²CONR²-, -OCONR²-, -NR²NR²-, -NR²NR²CO-, -NR²CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²-, -SO₂NR²-, NR²SO₂- o -NR²SO₂NR²-;

Q es un enlace o es una cadena alquilidino C1-C6 lineal o ramificada, en la que hasta dos unidades metileno no adyacentes de Q se reemplazan opcional e independientemente por -O-, -S-, o en la que hasta una unidad metileno de Q se reemplaza por NH o N(alquilo C1-C4)

R^Q es fenilo, quinolina, indol

en la que R^Q está opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes seleccionados entre R¹, R², R³, R⁴ y R⁵;

cada R^N y R^M es independientemente R²;

R¹ es oxo, =NN(R⁶)₂, =NN(R⁷)₂, =NN(R⁶R⁷), R⁶ o (CH₂)_n-Y;

n es 0, 1 ó 2;

Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, COOH, COOR⁶, u OR⁶; o

dos R¹ en átomos adyacentes en el anillo, tomados en conjunto, forman 1,2-metilendioxi o 1,2-etilendioxi;

R² es hidrógeno o alifático C1-C6,

R³ es un anillo cicloalifático C3-C8, arilo C6-C10, heterocíclico C3-C8 o heteroarilo C5-C10, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre R¹, R², R⁴ y R⁵;

R⁴ es OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂, OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), OP(O)(OR⁶)₂, OP(O)(OR⁵)₂, OP(O)(OR⁶)(OR⁵), SR⁶, SR⁵, S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂N(R⁵)₂, SO₂NR⁵R⁶, SO₃R⁶, SO₃R⁵, C(O)R⁵, C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁶R⁵), C(O)N(OR⁶)R⁶, C(O)N(OR⁵)R⁶, C(O)N(OR⁵)R⁵, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(O)N(OR⁵)R⁵, C(NOR⁶)R⁶, C(NOR⁶)R⁵, C(NOR⁵)R⁶, C(NOR⁵)R⁵, N(R⁶)₂, N(R⁵)₂, N(R⁵R⁶), NR⁵C(O)R⁵, NR⁶C(O)R⁶, NR⁶C(O)R⁵, NR⁶C(O)OR⁶,

$\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$,
 $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^6$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$,
 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{N}(\text{OR}^6)\text{R}^6$, $\text{N}(\text{OR}^6)\text{R}^5$, $\text{N}(\text{OR}^5)\text{R}^5$, $\text{N}(\text{OR}^5)\text{R}^6$,
 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)\text{N}(\text{R}^6)_2$,
 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)_2$ o $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)(\text{OR}^5)$;

R^5 es un anillo cicloalifático C3-C8, arilo C6-C10, heterocíclico C3-C8 o heteroarilo C5-C10, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes R^1 ;

R^6 es H o alifático C1-C6, en la que R^6 está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^7 ;

R^7 es un anillo cicloalifático C3-C8, arilo C6-C10, heterocíclico C3-C8 o heteroarilo C5-C10 y cada R^7 está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alifático C1-C6 o $(\text{CH}_2)_m\text{-Z}'$ en la que m es 0-2;

Z' se selecciona entre halo, CN, NO_2 , $\text{C}(\text{halo})_3$, $\text{CH}(\text{halo})_2$, $\text{CH}_2(\text{halo})$, $-\text{OC}(\text{halo})_3$, $-\text{OCH}(\text{halo})_2$, $-\text{OCH}_2(\text{halo})$, OH, S-alifático (C1-C6), S(O)-alifático (C1-C6), SO_2 -alifático (C1-C6), NH_2 , NH-alifático (C1-C6), N(alifático (C1-C6), N(alifático (C1-C6)) R^8 , COOH , $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -(alifático (C1-C6)) y O-alifático (C1-C6); y

R^8 es acetilo, arilo C6-C10 sulfonilo o alquilo C1-C6 sulfonilo.

En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos de la Tabla 1 que se muestra a continuación.

Tabla 1

1	2	3
4	5	6

Usos, Formulación y Administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

Como se ha analizado anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de los canales iónicos de sodio y/o los canales de calcio dependientes de voltaje, y de esta manera presenta compuestos que son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que incluyen pero no se limitan a dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefalea en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones epilépticas, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como la ansiedad y la depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos

neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, e incontinencia. Por lo tanto, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en el que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos como se describen en el presente documento y comprenden de forma opcional un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, estas composiciones comprenden adicionalmente de forma opcional uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También se comprenderá que determinados compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento o, cuando sea apropiado, en forma de un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. De acuerdo con la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a, sales, ésteres y sales de dichos ésteres farmacéuticamente aceptables o cualquier otro aducto o derivado que tras la administración a un paciente que lo necesite es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto que de cualquier manera se describe en el presente documento o un metabolito o un residuo del mismo.

Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, dentro del ámbito del juicio médico responsable, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales inferiores sin toxicidad, irritación ni respuestas alérgicas indebidas ni similares, y se corresponden con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal o sal de un éster no tóxica de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito o residuo del mismo con actividad inhibitoria. Como se usa en el presente documento, el término "metabolito o residuo del mismo con actividad inhibitoria" significa que un metabolito o residuo del mismo es también un inhibidor de los canales iónicos de sodio o de los canales de calcio dependientes de voltaje.

Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66,1-19, que se incorpora en el presente documento como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de adición ácida son las sales que forma un grupo amino con los ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con los ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros procedimientos usados en la técnica tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales que derivan a partir de bases apropiadas incluyen las sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. La presente invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos desvelados en el presente documento. Se pueden obtener productos solubles en agua o en disolventes orgánicos o que formen dispersiones mediante dicha cuaternización. Sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen las de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, las sales de amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de aminas que se forman usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo inferior sulfonato y aril sulfonato.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden de forma adicional un soporte, vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable, que, como se usa en el presente documento, incluye todo tipo de disolventes, diluyentes, u otros vehículos líquidos, ayudantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, de forma adecuada a la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) desvela diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto en el caso en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la presente invención, debido a la producción de cualquier efecto biológico indeseable o a cualquier otra interacción perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla en el ámbito de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que puede servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque polietileno-polipropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboxi metil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta;

gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampón tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como sulfato sódico de laurilo y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes, también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

10 **Usos de los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables**

En otro aspecto más, se proporciona el uso para el tratamiento o la disminución de la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones epilépticas, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como la ansiedad y la depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de la osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o de cuello, dolor grave o intratable, dolor nociceptivo, dolor súbito, dolor posquirúrgico o dolor causado por cáncer, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto a un sujeto con necesidad del mismo. En determinadas realizaciones, se proporciona un procedimiento para el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable a un sujeto con necesidad del mismo. En otras realizaciones determinadas, se proporciona el uso para el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o dolor de cuello que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable a un sujeto con necesidad del mismo. En otras realizaciones más, se proporciona un procedimiento para el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor intratable, dolor agudo, dolor posquirúrgico, dolor de espalda, acúfenos o dolor por cáncer que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable a un sujeto con necesidad del mismo.

En determinadas realizaciones de la presente invención, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para el tratamiento o disminución de la gravedad de uno o más de: dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones epilépticas, trastornos neurodegenerativos, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de la osteoartritis, neuralgia posherpética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o de cuello, dolor grave o intratable, dolor nociceptivo, dolor súbito, dolor posquirúrgico, acúfenos o dolor causado por cáncer.

Los compuestos y las composiciones, de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para el tratamiento o disminución de la gravedad de uno o más de: dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones epilépticas, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como la ansiedad y la depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de la osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o de cuello, dolor grave o intratable, dolor nociceptivo, dolor súbito, dolor posquirúrgico, acúfenos o dolor causado por cáncer. La cantidad exacta necesaria variará de sujeto en sujeto, dependiendo de la especie, edad y el estado de salud general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la presente invención se formulan preferentemente en formas de dosificación unitarias para facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta de un agente apropiado para el paciente que se va a tratar. Se comprenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención se decidirá por el médico asistente dentro del ámbito del juicio médico responsable. El nivel específico de dosis eficaz para cualquier paciente u organismo particular dependerá de diversos factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno, la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y dieta del paciente; el período de tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o de forma simultánea con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en la técnica médica. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero y más preferentemente un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (en forma de polvos, pomadas o gotas), bucal, en forma de pulverizador oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de

la infección que se está tratando. En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral o parenteral con niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

- 5 Las formas de dosificación líquida para administración por vía oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los principios activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados de forma común en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitan y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.
- 10
- 15 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones oleaginosas o acuosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes humectantes o de dispersión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónico y USP. Además, se emplean de forma convencional los aceites no volátiles estériles como disolventes o medios de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite no volátil insípido que incluyen monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oléico se usan en la preparación de inyectables.
- 20

- 25 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

- Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto de inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con una baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. De forma alternativa, la absorción retardada de un compuesto administrado por vía parenteral se consigue mediante la disolución o suspensión del compuesto en un vehículo oleaginoso. Las formas de depósito inyectable se hacen mediante la formación de matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción del compuesto en el polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.
- 30
- 35

- 40 Las composiciones para administración por vía rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar mediante la mezcla de los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos adecuados no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o cera de supositorio que son sólidos a la temperatura ambiente pero son líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en la cavidad rectal o vaginal y liberan el principio activo.

- 45 Las formas de dosificación sólida para administración por vía oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el principio activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboxi metil celulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y, goma arábica, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato sódico, e) agentes de solución retardada tales como la parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, sulfato sódico de laurilo y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tampón.
- 50
- 55

- Composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y fundas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener de forma opcional
- 60

agentes de opacidad y también se pueden presentar en una composición que libera el principio o los principios activos solamente o, preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal o, de forma opcional, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los principios activos también se pueden presentar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y fundas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólida el principio activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de comprensión y otros ayudantes de compresión tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tampón. Pueden contener de forma opcional agentes de opacidad y también se pueden presentar en una composición que libera el principio o los principios activos solamente o, preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal o, de forma opcional, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración por vía tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhaladores o parches. El principio activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. La formulación oftálmica, gotas de oídos y gotas oculares también se contemplan dentro del ámbito de la presente invención. De forma adicional, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que poseen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se preparan disolviendo o dispensando el compuesto en un medio adecuado. También se pueden usar los potenciadores de absorción para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel de polímero.

Como se ha descrito anteriormente de forma general, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de los canales iónicos de sodio o los canales de calcio dependientes de voltaje, preferentemente los canales de calcio de tipo N. En una realización, los compuestos y las composiciones de la presente invención son inhibidores de uno o más de los canales NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 o CaV2.2, y de esta manera, sin el deseo de quedar delimitados por cualquier teoría particular, los compuestos y las composiciones son particularmente útiles para el tratamiento o disminución de la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en la que la activación o la hiperactividad de uno o más de los canales NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 o CaV2.2 está involucrada en la enfermedad, afección o trastorno. Cuando la activación o la hiperactividad de los canales NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 o CaV2.2, está involucrada en una enfermedad, afección o trastorno particular, la enfermedad, afección o trastorno se puede denominar "enfermedad, afección o trastorno mediado por los canales NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9" o "afección o trastorno mediado por el canal CaV2.2". Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en la que la activación o la hiperactividad de uno o más de los canales NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 o CaV2.2 está involucrada en el estado patológico.

La actividad de un compuesto usado en la presente invención como inhibidor de los canales NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 o CaV2.2 se puede ensayar de acuerdo con procedimientos descritos de forma general en los ejemplos del presente documento o de acuerdo con procedimientos disponibles para los expertos habituales en la materia.

También se comprenderá que los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden emplear en terapias de combinación, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden administrar de forma simultánea, anterior o posterior, a uno o más de otras terapéuticas u otros procedimientos médicos deseados. La combinación particular de terapias (terapéuticas o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de las terapéuticas y/o los procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado que se quiere conseguir. También se comprenderá que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar de forma simultánea con otro agente usado para tratar el mismo trastorno) o pueden conseguir efectos diferentes (por ejemplo, el control de cualquier efecto adverso). Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad o afección particular, se conocen como "apropiados para la enfermedad o trastorno que se está tratando". Por ejemplo, los agentes terapéuticos adicionales incluyen a modo de ejemplo, pero no se limitan a: analgésicos no opiáceos (indoles tales como Etodolac, Indometacina, Sulindac, Tolmetina; naftilalcánones tales como Nabumetona; oxicams tales como Piroxicam; derivados del para-aminofenol, tales como Acetaminofeno;

ácidos propiónicos tales como Fenoprofeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno, Naproxeno sódico, Oxaprozina; salicilatos tales como ASS (Aspirina), Colina trisalicilato de magnesio, Diflunisal; fenamatos tales como ácido meclofenámico, ácido Mefenámico; y pirazoles tales como Fenilbutazona); o agonistas de opiáceos (narcóticos) (tal como Codeína, Fentanilo, Hidromorfona, Levorfanol, Meperidina, Metadona, Morfina, Oxiconona, Oximorfona, Propoxifeno, Buprenorfina, Butorfanol, Dezocina, Nalbufina y Pentazocina). Además, se pueden usar aproximaciones analgésicas no farmacológicas en combinación con la administración de uno o más compuestos de la presente invención. Por ejemplo, también se pueden usar aproximaciones anestesiológicas (infusión intra espinal, bloqueo neuronal), neuroquirúrgicas (neurolysis de las rutas del SNC), neuroestimuladoras (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, estimulación dorsal de la columna), psiquiátricas (terapia física, dispositivos ortóticos, diatermia) o psicológicas (hipnosis-procedimientos cognitivos, biofeedback o procedimientos de la conducta). Agentes o aproximaciones terapéuticas adicionales apropiadas se describen de forma general en The Merck Manual, 17ª Edición, Ed. Mark H. Beers y Robert Berkow, Merck Research Laboratories, 1999 y en el sitio web de Food and Drug Administration, www.fda.gov, cuyos contenidos completos se incorporan en el presente documento como referencia.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será mayor que la cantidad que se administra de forma habitual en una composición que comprenda el agente terapéutico como único principio activo. Preferentemente la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones desveladas en el presente documento variará de aproximadamente un 50 % a un 100 % de la cantidad presente de forma habitual en una composición que comprenda dicho agente como único agente terapéuticamente activo.

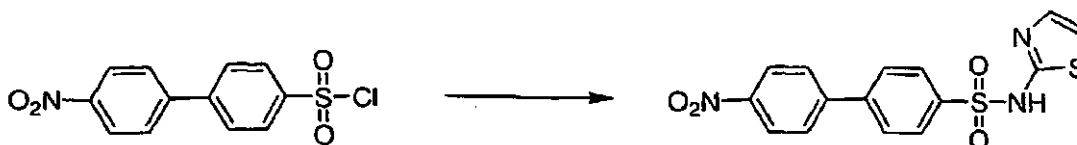
Los compuestos de la presente invención o las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden incorporar en composiciones para el recubrimiento de un dispositivo médico de implante, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y catéteres. Por lo tanto, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para el recubrimiento de un dispositivo de implante que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente de forma general y en las clases y subclases del presente documento, y un vehículo adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo de implante. En otro aspecto más, la presente invención incluye un dispositivo de implante recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente de forma general y en las clases y subclases del presente documento, y un vehículo adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo de implante. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos de implante recubiertos se describe en los documentos de Patente de los Estados Unidos de América números 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son generalmente materiales poliméricos biocompatibles tales como polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etilen acetato de vinilo y mezclas de los mismos. Los recubrimientos se pueden cubrir adicionalmente de forma opcional con una capa fina adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada a la composición.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la inhibición de la actividad de uno o más de los canales NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 o CaV2.2 en una muestra biológica o en un paciente, cuyo procedimiento comprende la administración al paciente o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. El término "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; materiales de biopsia obtenidos a partir de un mamífero o extractos de los mismos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de la actividad de uno o más de los canales NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 o CaV2.2 en una muestra biológica es útil para diversos propósitos que se conocen por los expertos en la materia. Ejemplos de tales propósitos incluyen, pero no se limitan a, el estudio de los canales iónicos de sodio en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de los canales iónicos de sodio.

Ejemplos

Tiazol-2-ilamida del ácido 4'-nitro-bifenil-4-sulfónico



Se añadió a cloruro de 4'-nitro-bifenil-4-sulfonilo (1,0 g, 3,2 mmol), disuelto en piridina (5,0 ml), 2-amino-tiazol (1,6 g, 16,0 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 72 h. Al verter la mezcla de reacción en agua-hielo se obtuvo un precipitado que se filtró y se secó para obtener tiazol-2-ilamida del ácido 4'-nitro-bifenil-4-sulfónico (0,6 g, 53 %).

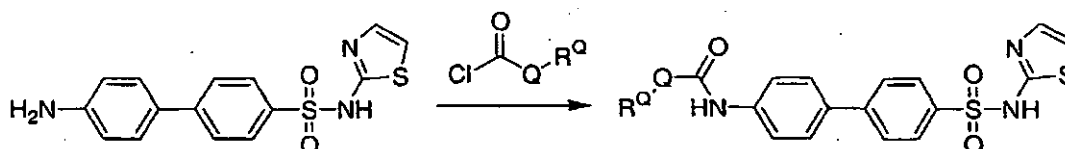
LC/MS (10-99 % CH₃CN), M/Z: M+1 obs = 362,2; t_R = 2,95 min.

Tiazol-2-ilamida del ácido 4'-amino-bifenil-4-sulfónico



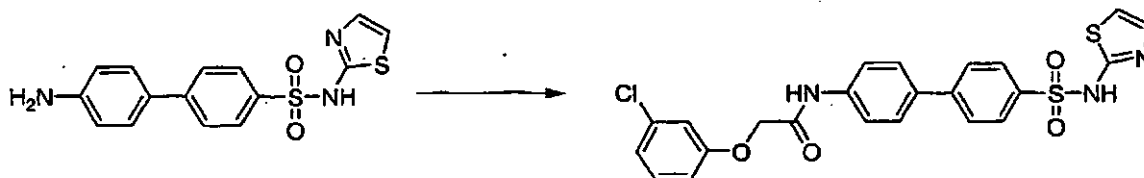
- 5 Se suspendió tiazol-2-ilamida del ácido 4'-nitro-bifenil-4-sulfónico (0,62 g, 1,70 mmol) en MeOH (50,00 ml). Después de lavar la mezcla de forma abundante con N₂, se añadió Pd/C (10 %). Después de agitar la mezcla en atmósfera de H₂ durante una noche, se filtró sobre celita y se concentró hasta sequedad. El sólido en bruto resultante se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (10-99 % CH₃CN), M/Z: M+1 obs = 332,2; t_R = 1,71 min.

Procedimiento general 1



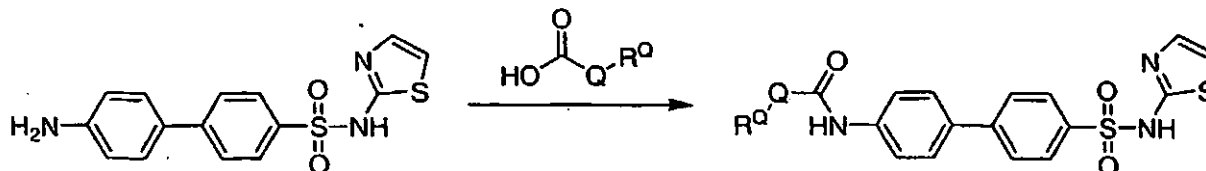
- 10 Se añadió a -78 °C el cloruro de ácido (0,15 mmol) a una solución de tiazol-2-ilamida del ácido 4'-amino-bifenil-4-sulfónico (50,00 mg, 0,15 mmol), Et₃N (100,00 µl, 0,75 mmol) y una mezcla 9:1 de DCM:DMF (1,00 ml). La mezcla de reacción se dejó atemperar a ta y se agitó durante 5 min. La purificación a través de HPLC preparativa (10-99 % CH₃CN-H₂O) proporcionó el producto deseado.

2-(3-Cloro-fenoxil-N-[4'-(tiazol-2-ilsulfamoil)-bifenil-4-il]-acetamida



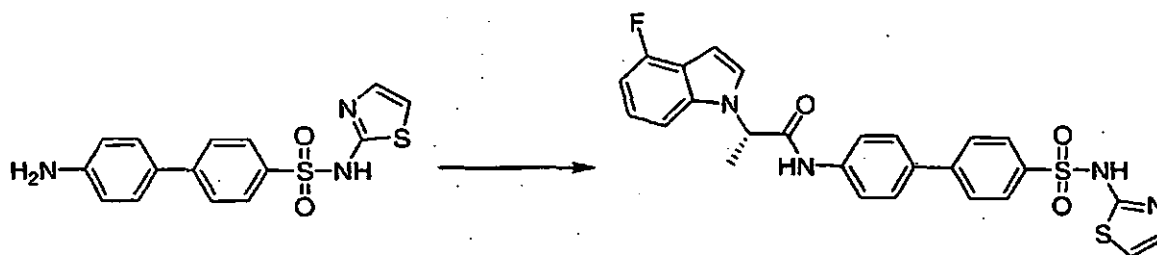
- 15 Sintetizado de acuerdo con el **procedimiento general 1**. LC/MS (10-99 % CH₃CN), M/Z: M+1 obs = 500,2; t_R = 3,27 min.

Procedimiento general 2



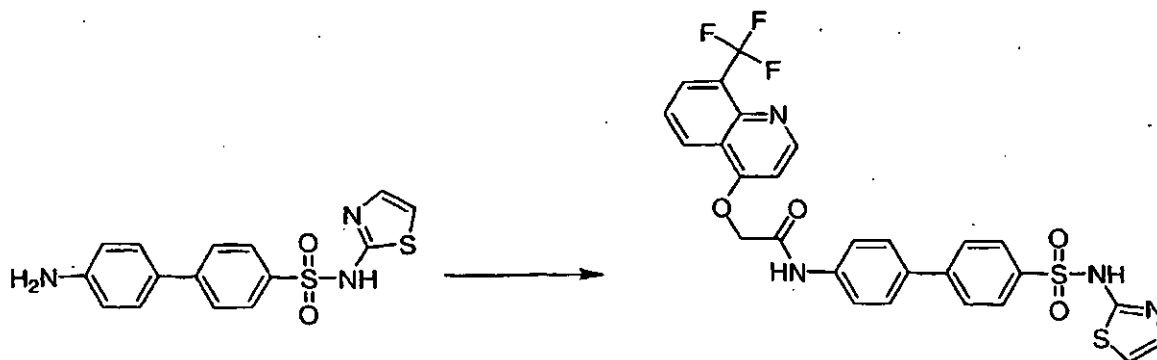
- 20 A una solución de tiazol-2-ilamida del ácido 4'-amino-bifenil-4-sulfónico (50,00 mg, 0,15 mmol), Et₃N (100,00 µl, 0,75 mmol), HATU (60,00 mg, 0,15 mmol) y una mezcla 9:1 de DCM:DMF (1,00 ml) se añadió el ácido carboxílico (0,15 mmol). La mezcla de reacción se dejó atemperar a ta y se agitó durante una noche. La purificación a través de HPLC preparativa (10-99 % CH₃CN-H₂O) proporcionó el producto deseado.

(S)-2-(4-Fluoro-indol-1-il)-N-[4'-(tiazol-2-ilsulfamoil)-bifenil-4-il]-propionamida



Sintetizado de acuerdo con el **procedimiento general 2**. LC/MS (10-99 % CH₃CN), M/Z: M+1 obs = 521,2; t_R = 3,32 min.

5 N-[4'-(Tiazol-2-ilsulfamoil)-bifenil-4-il]-2-(8-trifluorometil-quinolin-4-iloxi)-acetamida



Sintetizado de acuerdo con el **procedimiento general 2**. LC/MS (10-99 % CH₃CN), M/Z: M+1 obs = 585,0; t_R = 3,08 min.

Los datos analíticos para los compuestos de la presente invención se ilustran a continuación en la Tabla 2.

10

Tabla 2

Comp. N°	LC/MS MH+	LC/RT (min)
1	500,2	3,26
2.	480,2	2,96
3	454,2	2,98
4	585,	3,08
5	500,2	3,27
6	521,2	3,32

Ensayo para la detección y la medida de las propiedades de inhibición del canal de NaV del compuesto

Procedimientos ópticos para el ensayo de las propiedades de inhibición del canal de NaV de los compuestos:

15 Los compuestos de la presente invención son útiles como antagonistas de los canales iónicos de sodio dependientes de voltaje. Las propiedades antagonistas de los compuestos del ensayo se ensayaron como sigue. Se colocaron las células que expresan los canales de NaV de interés en placas de microtitulación. Después de un periodo de incubación, las células se tiñeron con tinciones fluorescentes sensibles al potencial de membrana. Los compuestos del ensayo se añadieron a la placa de microtitulación. Las células se estimularon con medios químicos o eléctricos para evocar un cambio en el potencial de membrana dependiente de NaV para desbloquear los canales,

20 que se detectó y midió con tinciones sensibles al potencial de membrana. Se detectaron los antagonistas como una disminución de la respuesta del potencial de membrana a los estímulos. El ensayo óptico de potencial de membrana usó sensores FRET sensibles al voltaje descritos por Gonzalez y Tsien (véase, Gonzalez, J. E. y R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" Biophys J 69(4): 1272-80, y

Gonzalez, J. E. y R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4(4): 269-77) junto con instrumentación para la medida de los cambios de fluorescencia tal como el Voltage/Ion Probe Reader (VIPR®) (véase, Gonzalez, J. E., K. Oades, et al. (1999)- "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" Drug Discov Today 4(9): 431-439).

5 Procedimiento del ensayo óptico VIPR® de potencial de membrana con estimulación química

Manipulación celular y carga de la tinción

24 horas antes del análisis en VIPR, se sembraron células CHO que expresan de forma endógena un canal de NaV dependiente de voltaje de tipo NaV1.2 en placas de 96 pocillos recubiertas con polilisina con 60000 células por pocillo. Se analizaron de forma análoga los otros subtipos en una línea celular que expresa el canal de NaV de interés.

1) En el día uno del ensayo, se aspira el medio y las células se lavan dos veces con 225 µl de Solución de Baño #2 (BS #2).

2) Se prepara una solución 15 µM de CC2-DMPE mediante la mezcla 1:1 de una solución patrón 5 mM de cumarina con Pluronic 127 al 10 % y a continuación se disuelve la mezcla en un volumen apropiado de BS #2.

3) Después de retirar la solución de baño de las placas de 96 pocillos, se cargan las células con 80 µl de la solución de CC2-DMPE. Se incuban las placas en la oscuridad durante 30 minutos a temperatura ambiente.

4) Mientras las células se están tiñendo con cumarina, se prepara una solución 15 µl de oxonol en BS #2. Además de DiSBAC₂(3), esta solución debería contener ABSC1 0,75 mM y 30 µl de veratridina (preparada a partir de una solución patrón 10 mM en EtOH, Sigma #V-5754).

5) Después de 30 minutos, se retira la solución de CC2-DMPE y las células se lavan dos veces con 225 µl de BS #2. Al igual que antes, el volumen residual debería ser de 40 µl.

6) Tras la retirada del baño, se cargan las células con 80 µl de la solución de DiSBAC₂(3) y a continuación se añade el compuesto de ensayo, disuelto en DMSO, para conseguir la concentración de ensayo deseada en cada pocillo a partir de la adición del fármaco a la placa, y se mezcla a conciencia. El volumen en el pocillo debería ser de aproximadamente 121 µl. A continuación se incuban las células durante 20-30 minutos.

7) Una vez que se ha completado la incubación, las células están listas para ensayarse en VIPR® con un protocolo de restitución de sodio. Se añaden 120 µl de la solución de Baño #1 para estimular la despolarización dependiente de NaV. Se usaron 200 µl de tetracaína como control positivo de antagonista para el bloqueo del canal de NaV.

Análisis de los datos de VIPR®:

Los datos se analizan y se describen en forma de relaciones normalizadas de las intensidades de emisión sustrato-fondo medidas en los canales de 460 nm y 580 nm. A continuación se restaron las intensidades de fondo de cada canal de ensayo. Las intensidades de fondo se obtuvieron a través de la medida de las intensidades de emisión durante los mismos períodos de tiempo de los pocillos de ensayo tratados de forma idéntica en los que no había células. A continuación se describe la respuesta en función del tiempo en forma de las relaciones obtenidas usando la siguiente fórmula:

$$R(t) = \frac{(\text{intensidad}_{460 \text{ nm}} - \text{fondo}_{460 \text{ nm}})}{(\text{intensidad}_{580 \text{ nm}} - \text{fondo}_{580 \text{ nm}})}$$

Los datos se reducen de forma adicional mediante el cálculo de la relación inicial (R_i) y la relación final (R_f). Estas relaciones son los valores de relación promedio durante parte o todo el período de pre estimulación y durante los puntos de muestreo durante el período de estimulación. A continuación se calcula la respuesta al estímulo como $R = R_f/R_i$. Para las ventanas de tiempo del análisis de restitución de Na^+ , la línea base es 2-7 segundos y la respuesta final se muestrea a 15-24 segundos.

Las respuestas de control se obtienen mediante la realización de los ensayos en presencia de un compuesto con las propiedades deseadas (control positivo), tal como la tetracaína, y en ausencia de agentes farmacológicos (control negativo). Las respuestas a los controles negativo (N) y positivo (P) se calculan como se indicó anteriormente. La actividad antagonista del compuesto A se define como:

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100$$

en la que R es la relación de respuesta del compuesto de ensayo

Soluciones [mM]

Solución de Baño #1: NaCl 160, KCl 4,5, CaCl_2 2, MgCl_2 1, HEPES 10, pH 7,4 con NaOH

Solución de Baño #2: TMA-Cl 160, CaCl₂ 0,1, MgCl₂ 1, HEPES 10, pH 7,4 con KOH (concentración final de K - 5 mM)

CC2-DMPE: preparada en forma de una solución patrón 5 mM en DMSO y almacenada a -20 °C

DiSBAC₂(3): preparada en forma de una solución patrón 12 mM en DMSO y almacenada a -20 °C

- 5 ABSC1: preparada en forma de una solución patrón 200 mM en H₂O destilada y almacenada a temperatura ambiente

Cultivo celular

- 10 Las células CHO se cultivaron en DMEM (Medio Eagle Modificado de Dulbecco; Gibco BRL #10569-010) suplementado con un 10 % de FBS (suero bovino fetal, cualificado; Gibco BRL #16140-071) y un 1 % de Pen-Strep (Penicilina -Estreptomicina; GibcoBRL #15140-122). Las células se cultivaron en frascos tapados y ventilados, con una humedad del 90 % y un 10 % de CO₂, hasta un 100 % de confluencia. Por lo general se separaron mediante tripsinización 1:10 ó 1:20, dependiendo de las necesidades de programación, y crecieron durante 2-3 días antes de la siguiente separación.

Procedimiento del ensayo óptico VIPR® de potencial de membrana con estimulación eléctrica

- 15 El siguiente es un ejemplo de cómo se mide la actividad de inhibición del canal NaV1.3 usando el procedimiento óptico de potencial de membrana #2. Se analizaron de forma análoga los otros subtipos en una línea celular que expresa el canal de NaV de interés.

- 20 Se sembraron células HEK293 que expresan de forma estable el canal NaV1.3 en placas de microtitulación de 96 pocillos. Después de un período de incubación apropiado, las células se tiñeron con las tinciones sensibles al voltaje CC2-DMPE/DiSBAC₂(3) como sigue.

Reactivos:

- Pluronic F-127 100 mg/ml (Sigma #P2443), en DMSO seco
- DiSBAC₂(3) 10 mM (Aurora #00-100-010) en DMSO seco
- CC2-DMPE 10 mM (Aurora #00-100-008) en DMSO seco
- 25 ABSC1 200 mM en H₂O
- Solución Salina Balanceada de Hank (HBSS, Hyclone #SH30268.02) suplementada con HEPES 10 mM (Gibco #15630-080)

Protocolo de carga:

- 30 **CC2-DMPE 2X = CC2-DMPE 20 µM** : se agita en un vortex CC2-DMPE 10 mM con un volumen equivalente de Pluronic al 10 %, seguido de la agitación en un vortex de la cantidad necesaria de HBSS que contiene HEPES 10 mM. Cada placa de células necesitará 5 ml de CC2-DMPE 2X. Se añaden 50 µl de CC2-DMPE 2X a los pocillos que contienen las células lavadas, dando como resultado una concentración de tinción final de 10 µM. Las células se tiñen durante 30 minutos en la oscuridad a TA.

- 35 **DISBAC₂(3) 2X con ABSC1 = DISBAC₂(3) 6 µM y ABSC1 1 mM** : se añade la cantidad necesaria de DISBAC₂(3) 10 mM a un tubo cónico de 50 y se mezcla con 1 µl de pluronic al 10 % por cada ml de solución que se quiere preparar y se agitan juntos en un vortex. A continuación se añade HBSS/HEPES para preparar una solución 2X. Finalmente, se añade el ABSC1.

- 40 La solución DiSBAC₂(3) 2X se puede usar para solvatar las placas de compuesto. Obsérvese que las placas de compuesto se preparan con una concentración del fármaco 2X. Se lava de nuevo la placa teñida, dejando un volumen residual de 50 µl. Se añaden 50 µL/pocillo de DiSBAC₂(3) 2X con ABSC1. Se tiñe durante 30 minutos en la oscuridad a TA.

- 45 El instrumento de estimulación eléctrica y los procedimientos de uso se describen en ION Channel Assay Methods PCT/US01/21652, incorporado en el presente documento como referencia. El instrumento comprende un manipulador de placas de microtitulación, un sistema óptico para la excitación de la tinción de cumarina mientras registra de forma simultánea las emisiones de cumarina y oxonol, un generador de forma de onda, un amplificador controlado por corriente o voltaje y un dispositivo para insertar los electrodos en el pocillo. Mediante control integrado por ordenador, este instrumento pasa protocolos de estímulos eléctricos programados por el usuario a las células en el interior de los pocillos de la placa de microtitulación.

Reactivos

Tampón de Ensayo #1

NaCl 140 mM, KCl 4,5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, glucosa 10 mM, pH 7,40, 330 mOsm

Solución patrón de Pluronic (1000X): pluronic 127 100 mg/ml en DMSO seco

5 Solución patrón de Oxonol (3333X): DiSBAC₂(3) 10 mM en DMSO seco

Solución patrón de Cumarina (1000X): CC2-DMPE 10 mM en DMSO seco

Solución patrón de ABSCI (400X): ABSC1 200 mM en agua

Protocolo de ensayo

1. Insertar o usar los electrodos en el interior de cada pocillo que se va a ensayar.
2. Usar el amplificador controlado por corriente para suministrar pulsos de estimulación de onda durante 3 s. Se llevan a cabo registros de pre-estímulo de dos segundos para obtener las intensidades de no estimulación. Se llevan a cabo registros de post estimulación de cinco segundos para examinar la relajación al estado de reposo.

Análisis de los datos

- 15 Los datos se analizan y se describen en forma de relaciones normalizadas de las intensidades de emisión sustrato-fondo medidas en los canales de 460 nm y 580 nm. A continuación se restaron las intensidades de fondo de cada canal de ensayo. Las intensidades de fondo se obtuvieron a través de la medida de las intensidades de emisión durante los mismos períodos de tiempo de los pocillos de ensayo tratados de forma idéntica en los que no había células. A continuación se describe la respuesta en función del tiempo en forma de las relaciones obtenidas usando la siguiente fórmula:

$$R(t) = \frac{(\text{intensidad}_{460 \text{ nm}} - \text{fondo}_{460 \text{ nm}})}{(\text{intensidad}_{580 \text{ nm}} - \text{fondo}_{580 \text{ nm}})}$$

- 25 Los datos se reducen de forma adicional mediante el cálculo de la relación inicial (R_i) y la relación final (R_f). Estas relaciones son los valores de relación promedio durante parte o todo el período de pre estimulación y durante los puntos de muestreo durante el periodo de estimulación. A continuación se calcula la respuesta al estímulo como R = R_f/R_i.

Las respuestas de control se obtienen mediante la realización de los ensayos en presencia de un compuesto con las propiedades deseadas (control positivo), tal como la tetracaína, y en ausencia de agentes farmacológicos (control negativo). Las respuestas a los controles negativo (N) y positivo (P) se calculan como se indicó anteriormente. La actividad antagonista del compuesto A se define como:

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100$$

- 30 en la que R es la relación de respuesta del compuesto de ensayo.

Ensayos electrofisiológicos para la actividad de inhibición de los canales de NaV de los compuestos de ensayo

- 35 Se usaron parches de sujeción electrofisiológica para evaluar la eficacia y la selectividad de los bloqueantes de los canales de sodio en neuronas del ganglio de las raíces dorsales. Se aislaron neuronas de rata de los ganglios de las raíces dorsales y se mantuvieron en cultivo de 2 a 10 días en presencia de NGF (50 ng/ml) (medio de cultivo que consiste en Neurobasal A suplementado con B27, glutamina y antibióticos). Las neuronas de diámetro pequeño (noniceptores, 8-12 μm de diámetro) se identifican visualmente y se conectan con electrodos de vidrio de punta fina conectados a un amplificador (Axon Instruments). El modo de "sujeción de voltaje" se usa para evaluar la IC50 de los compuestos manteniendo las células a - 60 mV. Además, el modo de "sujeción de corriente" se emplea para
- 40 ensayar la eficacia de los compuestos en el bloqueo de la generación de potenciales de acción en respuesta a inyecciones de corriente. Los resultados de estos experimentos han contribuido a la definición del perfil de eficacia de los compuestos.

Ensayo de SUJECIÓN DE VOLTAJE en neuronas GRD

Se registraron las corrientes de sodio resistentes a TTX a partir de los somas de GRD usando la variación de la

célula completa de la técnica de parches de sujeción. Los registros se realizaron a temperatura ambiente (~22 °C) con electrodos de vidrio borosilicato de paredes espesas (WPI; resistencia 3-4 MΩ) usando un amplificador Axopatch 200B (Axon Instruments). Después de reestablecer la configuración de la célula completa, se dejaron aproximadamente 15 minutos para que la solución de la pipeta se equilibrara con el interior de la célula antes de comenzar el registro. Las corrientes se filtraron con paso bajo entre 2-5 kHz y se muestrearon digitalmente a 10 kHz. Las series de resistencia se compensaron un 60-70 % y se monitorizaron de forma continua durante todo el experimento. El potencial de unión líquida (-7 mV) entre la solución intracelular de la pipeta y la solución externa de registro no se tuvo en cuenta para el análisis de datos. Se aplicaron las soluciones de ensayo a las células con un sistema de perfusión rápida dirigida por gravedad (SF-77; Warner Instruments).

- 10 Se determinaron las relaciones dosis-respuesta en el modo de sujeción de voltaje mediante la despolarización de forma repetida de las células desde el potencial mantenido por el experimento específico hasta un potencial de ensayo de +10 mV una vez cada 60 segundos. Se permitió que los efectos del bloqueo se estabilizaran antes de proceder con la siguiente concentración de ensayo.

Soluciones

- 15 Solución intracelular (en mM): Cs-F (130), NaCl (10), MgCl₂ (1), EGTA (1,5), CaCl₂ (0,1), HEPES (10), glucosa (2), pH = 7,42, 290 mOsm.

Solución extracelular (en mM): NaCl (138), CaCl₂ (1,26), KCl (5,33), KH₂PO₄ (0,44), MgCl₂ (0,5), MgSO₄ (0,41), NaHCO₃ (4), Na₂HPO₄ (0,3), glucosa (5,6), HEPES (10), CdCl₂ (0,4), NiCl₂ (0,1), TTX (0,25 x 10⁻³).

Ensayo de SUJECCIÓN DE CORRIENTE para la actividad de inhibición de los canales de NaV de los compuestos

- 20 Las células se pusieron en sujeción de corriente en una configuración de célula completa con un amplificador MultiClamp 700A (Axon Inst). Se rellenaron las pipetas de borosilicato (4-5 MOhm) con (en mM): K-gluconato 150, NaCl 10, EGTA 0,1, HEPES 10, MgCl₂ 2, (tamponado a pH 7,34 con KOH). Las células se bañaron en (en mM): NaCl 140, KCl 3, MgCl₂ 1, CaCl₂ 1 y HEPES 10. El potencial de la pipeta se ajustó a cero antes de la formación del sello; los potenciales de unión líquida no se corrigieron durante la adquisición. Los registros se realizaron a temperatura ambiente.

Los datos de actividad para los compuestos seleccionados se ilustran a continuación en la Tabla 3.

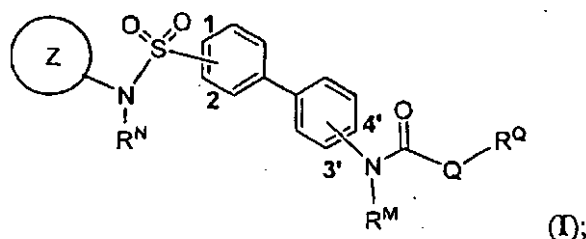
Tabla 3

"+++" significa una actividad menor de 1 μM. "++" significa una actividad entre 1 μM y 5 μM. "+" significa una actividad mayor de 5 μM.	
Comp. N°	IC50
1	++
2	+
3	++
4	+
5	++
6	+++

- 30 Se pueden realizar numerosas modificaciones y variaciones de las realizaciones descritas en el presente documento sin desviarse de su ámbito, como es evidente para los expertos en la materia. Las realizaciones específicas descritas en el presente documento se ofrecen solamente a modo de ejemplo.

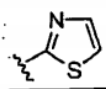
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en la que:

el anillo Z es



a-i-a,



a-i-b,



o a-i-c

, en la que Z está opcionalmente sustituido con hasta z apariciones de R^z;

z es 0 a 4;

cada R^z se selecciona independientemente entre R¹, R², R³, R⁴ y R⁵;

el grupo SO₂ se une a cualquiera de los carbonos nº 1 ó 2;

el grupo NR^M-C(O)-Q-R^Q se une a cualquiera de los carbonos nº 3' o 4';

en la que el anillo fenilo que contiene el carbono nº 3' está opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes seleccionados entre halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OR⁶, SR⁶, S(O)R², SO₂R², NH₂, N(R²)₂, COOR² y una cadena alquilidino C1-C6 lineal o ramificada, en la que hasta dos unidades metileno no adyacentes de dicho alquilidino se reemplazan opcional e independientemente por -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR²-, -CONR²NR²-, -CO₂-, -OCO-, -NR²CO₂-, -O-, -NR²CONR²-, -OCONR²-, -NR²NR²-, -NR²NR²CO-, -NR²CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²-, -SO₂NR²-, NR²SO₂- o -NR²SO₂NR²-;

Q es un enlace o es una cadena alquilidino C₁-C₆ lineal o ramificada, en la que hasta dos unidades metileno no adyacentes de Q se reemplazan opcional e independientemente por -O-, -S- o en la que hasta una unidad metileno de Q se reemplazan por NH o N(alquilo C1-C4)

R^Q es fenilo, quinolina o indol

en la que R^Q está opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes seleccionados entre R¹, R², R³, R⁴ y R⁵;

cada uno de R^N y R^M es independientemente R²;

R¹ es oxo, =NN(R⁶)₂, =NN(R⁷)₂, =NN(R⁶R⁷), R⁶ o (CH₂)_n-Y;

n es 0, 1 ó 2;

Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, COOH, COOR⁶ u OR⁶; o

dos R¹ en átomos adyacentes en el anillo, tomados en conjunto, forman 1,2-metilendioxi o 1,2-etilendioxi,

R² es hidrógeno o alifático C1-C6,;

R³ es un anillo cicloalifático C3-C8, arilo C6-C10, heterocíclico C3-C8 o heteroarilo C5-C10, opcionalmente sustituidos con hasta 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre R¹, R², R⁴ y R⁵;

R⁴ es OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂, OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), OP(O)(OR⁶)₂, OP(O)(OR⁵)₂, OP(O)(OR⁶)(OR⁵), SR⁶, SR⁵, S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂N(R⁵)₂, SO₂NR⁵R⁶, SO₃R⁶, SO₃R⁵, C(O)R⁵, C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁵R⁶), C(O)N(OR⁶)R⁶, C(O)N(OR⁵)R⁵, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(O)N(OR⁵)R⁶, C(NOR⁶)R⁶, C(NOR⁵)R⁵, C(NOR⁵)R⁶, N(R⁶)₂, N(R⁵)₂, N(R⁵R⁶), NR⁵C(O)R⁵, NR⁶C(O)R⁶, NR⁶C(O)R⁵, NR⁵C(O)OR⁶, NR⁶C(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁶C(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)N(R⁶)₂, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)NR⁵R⁶, NR⁵C(O)NR⁵R⁵, NR⁵C(O)NR⁵R⁶, NR⁶SO₂R⁶, NR⁶SO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁵, NR⁶SO₂N(R⁶)₂, NR⁶SO₂N(R⁵)₂, NR⁵SO₂N(R⁵)₂, NR⁵SO₂N(R⁶)₂, N(OR⁶)R⁶, N(OR⁶)R⁵, N(OR⁵)R⁵, N(OR⁵)R⁶, P(O)(OR⁶)N(R⁶)₂, P(O)(OR⁵)N(R⁵R⁶), P(O)(OR⁶)N(R⁵)₂, P(O)(OR⁵)N(R⁵R⁶), P(O)(OR⁵)N(R⁶)₂, P(O)(OR⁵)N(R⁵)₂, P(O)(OR⁶)₂, P(O)(OR⁵)₂ o P(O)(OR⁶)(OR⁵);

R⁵ es un anillo cicloalifático C3-C8, arilo C6-C10, heterocíclico C3-C8 o heteroarilo C5-C10, opcionalmente sustituidos con hasta 3 sustituyentes R¹;

R⁶ es H o alifático C1-C6, en la que R⁶ está opcionalmente sustituido con un sustituyente R⁷;

R^7 es un anillo cicloalifático C3-C8, arilo C6-C10, heterocíclico C3-C8 o heteroarilo C5-C10, y cada R^7 está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alifático C1-C6 o $(CH_2)_m-Z'$ en la que m es 0-2;

5 Z' se selecciona entre halo, CN, NO_2 , $C(halo)_3$, $CH(halo)_2$, $CH_2(halo)$, $-OC(halo)_3$, $-OCH(halo)_2$, $-OCH_2(halo)$, OH, S-alifático (C1-C6), S(O)-alifático (C1-C6), SO_2 -alifático (C1-C6), NH_2 , NH-alifático (C1-C6), N(alifático (C1-C6))₂, N(alifático (C1-C6)) R^8 , COOH, C(O)O(-alifático (C1-C6)) y O-alifático (C1-C6); y R^8 es acetilo, arilo C6-C10 sulfonilo o alquilo C1-C6 sulfonilo;

con la condición de que cuando R^M y R^N son ambos hidrógeno y Q es un enlace, entonces R^Q no es metilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que z es 0-2.

10 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada R^Z se selecciona independientemente entre R^1 , R^2 y R^5 .

15 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada R^Z se selecciona independientemente entre un hidrógeno, halo, OR^6 , un alifático C1-C6 y un grupo opcionalmente sustituido seleccionado independientemente entre un anillo cicloalifático C3-C8, arilo C6-C10, heterocíclico C3-C8 y heteroarilo C5-C10; en el que dicho cicloalifático, dicho arilo, dicho heterocíclico o dicho heteroarilo están opcionalmente sustituidos con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^1 , R^2 , R^4 y R^5 .

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que cada R^Z se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, O(alquilo C1-C6), alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C8 y fenilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^M es hidrógeno.

20 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^N es hidrógeno.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q es $-X_2-(X_1)_p$,

en la que:

25 X_2 es un enlace o alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre R^1 , R^4 y R^5 ;
p es 0 ó 1; y
 X_1 es O, S o NR^2 .

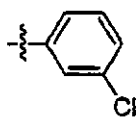
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que X_2 es un enlace, alquilo C1-C6 o alquilideno C2-C6, y dichos alquilo y alquilideno están independientemente y opcionalmente sustituidos con R^1 o R^4 .

30 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que X_2 se selecciona entre un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(Me)_2-$, $-CH(Me)-$, $-C(Me)=CH-$, $-CH=CH-$, $-CH(Ph)-$, $-CH_2-CH(Me)-$, $-CH(Et)-$ y $-CH(i-Pr)-$.

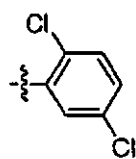
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^Q es un fenilo o naftilo opcionalmente sustituidos.

35 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^Q está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, trifluorometilo, OH, alquilo C1-C4, alquenilo C2-C4, alcoxi C1-C4, trifluorometoxi, C(O) NH_2 , NH_2 , NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, NHC(O)alquilo C₁₋₄ y C(O)alquilo C₁₋₄.

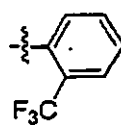
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R^Q se selecciona entre:



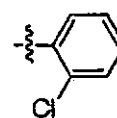
xlix,



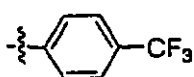
l,



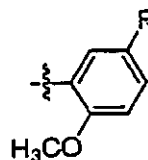
li,



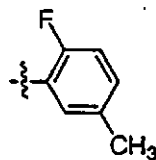
lii,



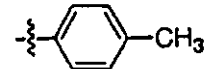
liii,



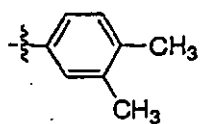
liv,



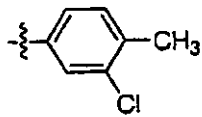
lv,



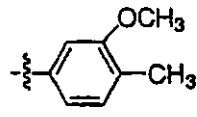
lvi,



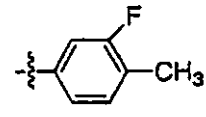
lvii,



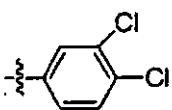
lviii,



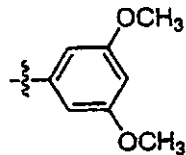
lvix,



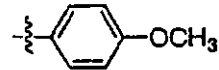
lx,



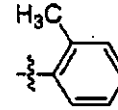
lxi,



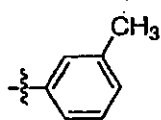
lxii,



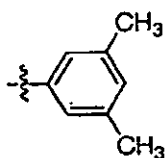
lxiii,



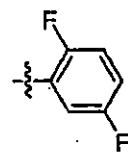
lxiv,



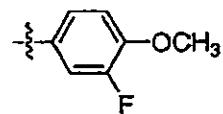
lxxv,



lxxvi,



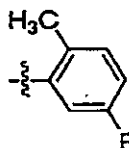
lxxvii,



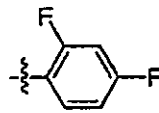
lxxviii,



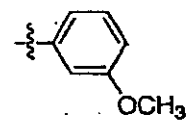
lxxix,



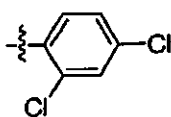
lxxx,



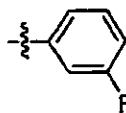
lxxxi,



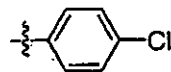
lxxxii,



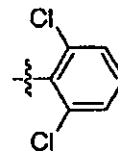
lxxxiii



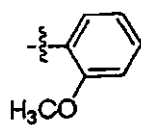
lxxxiv,



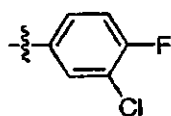
lxxxv,



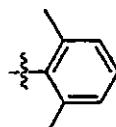
lxxxvi,



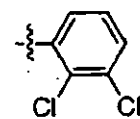
lxxxvii,



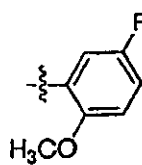
lxxxviii,



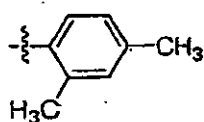
lxxxix,



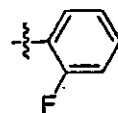
lxxx,



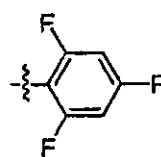
lxxxix,



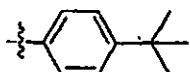
lxxxii,



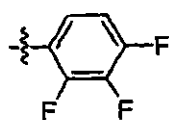
lxxxiii



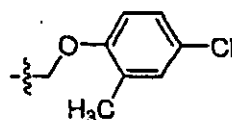
lxxxiv,



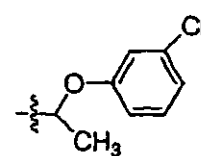
lxxxv



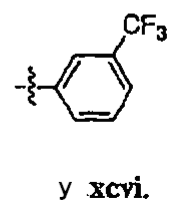
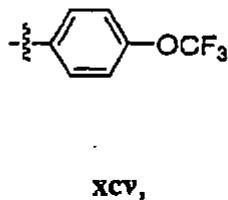
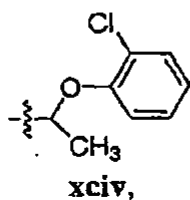
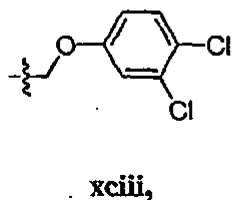
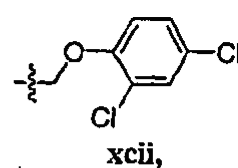
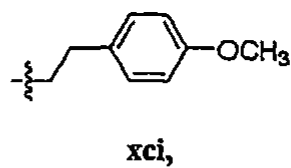
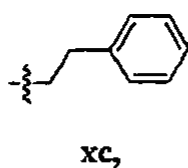
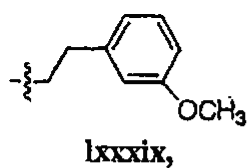
lxxxvi,



lxxxvii,

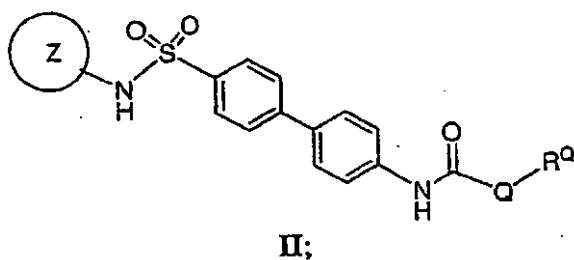


lxxxviii,



14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^Q se selecciona entre 3-cloro-fen-1-ilo, 4-cloro-fen-1-ilo, 3-metoxi-fen-1-ilo, 2-fluoro-fen-1-ilo, 4-fluoro-indol-1-ilo y 8-trifluorometil-quinol-4-ilo.

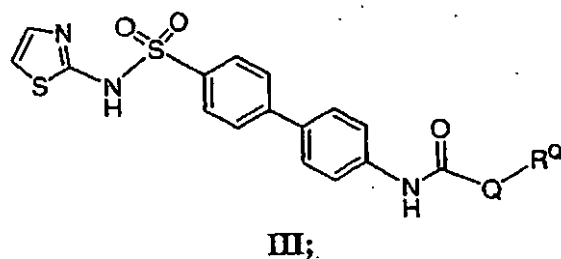
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es un compuesto de fórmula II:



5

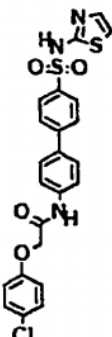
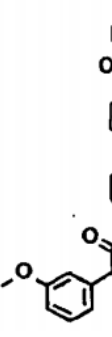
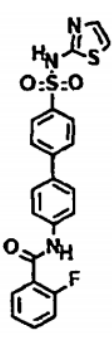
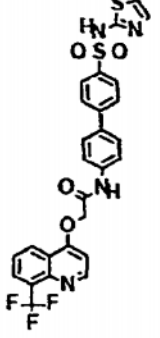
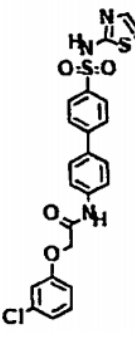
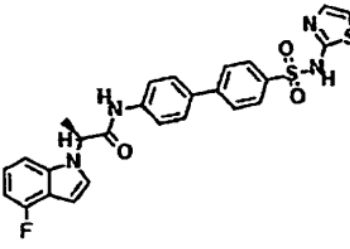
en la que Z, Q y R^Q se han definido anteriormente.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es un compuesto de fórmula III:



en la que Q y R^Q se han definido anteriormente.

10 17. Un compuesto seleccionado de la Tabla 1.

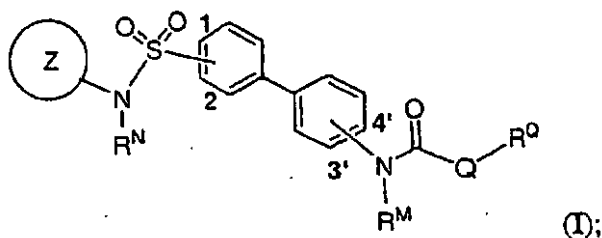
1	2	3
		
4	5	6
		

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 17 y un soporte, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

5 19. Un procedimiento *in-vitro* para inhibir la actividad de uno o más de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 o CaV2.2 en:

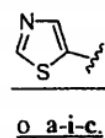
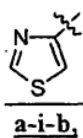
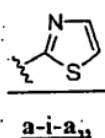
una muestra biológica;

que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en la que:

el anillo Z es



en la que Z está opcionalmente sustituido con hasta z apariciones de R^Z;

z es 0 a 4;

cada R^Z se selecciona independientemente entre R¹, R², R³, R⁴ y R⁵;

el grupo SO₂ se une a cualquiera de los carbonos n° 1 ó 2;

5 el grupo NR^M-C(O)-Q-R^Q se une a cualquiera de los carbonos n° 3' o 4';

en la que el anillo fenilo que contiene el carbono n° 3' está opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes seleccionados entre halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OR⁶, SR⁶, S(O)R², SO₂R², NH₂, N(R²)₂, COOR² y una cadena alquilidino C1-C6 lineal o ramificada, en la que hasta dos unidades metileno no adyacentes de dicho alquilidino se reemplazan opcional e independientemente por -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR²-, -CONR²NR²-, -CO₂-, -OCO-, -NR²CO₂-, -O-, -NR²CONR²-, -OCONR²-, -NR²NR²-, -NR²NR²CO-, -NR²CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²-, -SO₂NR²-, NR²SO₂- o -NR²SO₂NR²-;

10 Q es un enlace o es una cadena alquilidino C1-C6 lineal o ramificada, en la que hasta dos unidades metileno no adyacentes de Q se reemplazan opcional e independientemente por -O-, -S- o en la que hasta una unidad metileno de Q se reemplaza por NH o N(alquilo C1-C4);

15 R^Q es fenilo, quinolina o indol

en la que R^Q está opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes seleccionados entre R¹, R², R³, R⁴ y R⁵;

cada R^N y R^M es independientemente R².

R¹ es oxo, =NN(R⁶)₂, =NN(R⁷)₂, =NN(R⁶R⁷), R⁶ o (CH₂)_n-Y;

20 n es 0, 1 ó 2;

Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, COOH, COOR⁶ u OR⁶; o

dos R¹ en átomos adyacentes en el anillo, tomados en conjunto, forman 1,2-metilendioxi o 1,2-etilendioxi;

R² es hidrógeno o alifático C1-C6; ;

25 R³ es un anillo cicloalifático C3-C8, arilo C6-C10, heterocíclico C3-C8 o heteroarilo C5-C10, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre R¹, R², R⁴ y R⁵;

R⁴ es OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁵, OC(O)R⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), OP(O)(OR⁶)₂, OP(O)(OR⁵)₂, OP(O)(OR⁶)(OR⁵), SR⁶, SR⁵, S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂N(R⁵)₂, SO₂NR⁶, SO₃R⁶, SO₃R⁵, C(O)R⁵, C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁶R⁵), C(O)N(OR⁶)R⁶, C(O)N(OR⁵)R⁶, C(O)N(OR⁵)R⁵, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(NOR⁶)R⁶, C(NOR⁵)R⁶, C(NOR⁵)R⁵, N(R⁶)₂, N(R⁵)₂, N(R⁵R⁶), NR⁵C(O)R⁵, NR⁶C(O)R⁶, NR⁶C(O)R⁵, NR⁶C(O)OR⁶, NR⁵C(O)OR⁶, NR⁶C(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁶C(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)NR⁵R⁶, NR⁶C(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)N(R⁶)₂, NR⁵C(O)NR⁵R⁶, NR⁵C(O)NR⁵R⁵, NR⁶SO₂R⁶, NR⁶SO₂R⁵, NR⁶SO₂N(R⁶)₂, NR⁶SO₂N(R⁵)₂, NR⁵SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SO₂N(R⁵)₂, N(OR⁶)R⁶, N(OR⁶)R⁵, N(OR⁵)R⁵, N(OR⁵)R⁶, P(O)(OR⁶)N(R⁶)₂, P(O)(OR⁶)N(R⁵R⁶), P(O)(OR⁶)N(R⁵)₂, P(O)(OR⁵)N(R⁵R⁶), P(O)(OR⁵)N(R⁶)₂, P(O)(OR⁵)N(R⁵), P(O)(OR⁶)₂, P(O)(OR⁵)₂ o P(O)(OR⁶)(OR⁵);

35 R⁵ es un anillo cicloalifático C3-C8, arilo C6-C10, heterocíclico C3-C8 o heteroarilo C5-C10, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes R¹;

R⁶ es H o alifático C1-C6, en la que R⁶ está opcionalmente sustituido con un sustituyente R⁷;

40 R⁷ es un anillo cicloalifático C3-C8, arilo C6-C10, heterocíclico C3-C8 o heteroarilo C5-C10, y cada R⁷ está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre H, alifático C1-C6 o (CH₂)_m-Z' en la que m es 0-2;

Z' se selecciona entre halo, CN, NO₂, C(halo)₃, CH(halo)₂, CH₂(halo), -OC(halo)₃, -OCH(halo)₂, -OCH₂(halo), OH, S-alifático (C1-C6), S(O)-alifático (C1-C6), SO₂-alifático (C1-C6), NH₂, NH-alifático (C1-C6), N(alifático (C1-C6))₂, N(alifático (C1-C6))R⁵, COOH, C(O)O(-alifático (C1-C6)) y O-alifático (C1-C6); y

45 R⁸ es acetilo, arilo C6-C10 sulfonilo o alquilo C1-C6 sulfonilo.

20. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19 en el que z es 0-2.

21. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que cada R^Z se selecciona independientemente entre R¹, R² y R⁵.

50 22. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que cada R^Z se selecciona independientemente entre un hidrógeno, halo, OR⁶, un alifático C1-C6 y un grupo opcionalmente sustituido seleccionado independientemente entre un anillo cicloalifático C3-C8, arilo C6-C10, heterocíclico C3-C8 y heteroarilo C5-C10; en el que dicho cicloalifático, dicho arilo, dicho heterocíclico o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹, R², R⁴ y R⁵.

55 23. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22, en el que cada R^Z se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, O(alquilo C1-C6), alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C8 y fenilo.

24. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19 en el que R^M es hidrógeno.

25. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19 en el que R^N es hidrógeno.

26. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que Q es -X₂-(X₁)_p-,

en la que:

X_2 es un enlace o alifático C1-C6, opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre R^1 , R^4 y R^5 ;

p es 0 ó 1; y

X_1 es O, S o NR^{2-}

5

27. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 26, en el que X_2 es un enlace, alquilo C1-C6 o alquilideno C2-C6, y dichos alquilo y alquilideno están independiente y opcionalmente sustituidos con R^1 o R^4 .

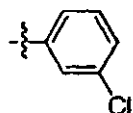
28. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27, en el que X_2 se selecciona entre un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(Me)_2-$, $-CH(Me)-$, $-C(Me)=CH-$, $-CH=CH-$, $-CH(Ph)-$, $-CH_2-CH(Me)-$, $-CH(Et)-$ y $-CH(i-Pr)-$.

10 29. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que R^Q es un fenilo o naftilo opcionalmente sustituidos.

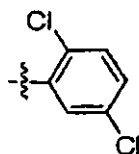
30. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 29, en el que R^Q está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, trifluorometilo, OH, alquilo C1-C4, alqueno C2-C4, alcoxi C1-C4, trifluorometoxi, $C(O)NH_2$, NH_2 , $NH(alquilo\ C_{1-4})$, $N(alquilo\ C_{1-4})_2$, $NHC(O)alquilo\ C_{1-4}$ y $C(O)alquilo\ C_{1-4}$.

15

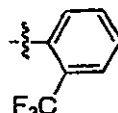
31. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, en el que R^Q se selecciona entre:



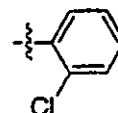
xlix,



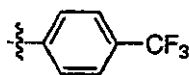
l,



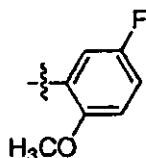
li,



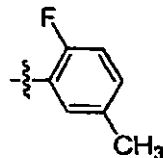
lii,



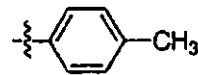
liii,



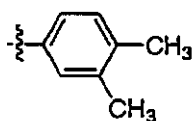
liv,



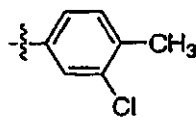
lv,



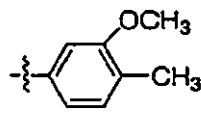
lvi,



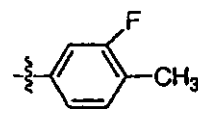
lvii,



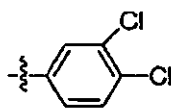
lviii,



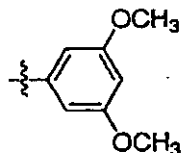
lvix,



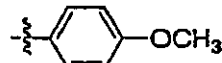
lx,



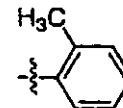
lxi,



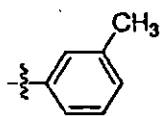
lxii,



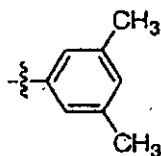
lxiii,



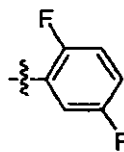
lxiv,



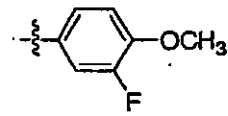
lxxv,



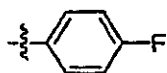
lxxvi,



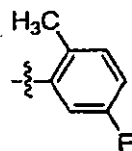
lxxvii,



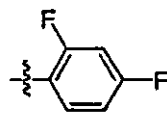
lxxviii,



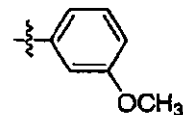
lxxix,



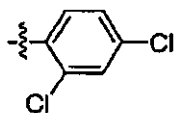
lxxx,



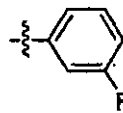
lxxxi,



lxxxii,



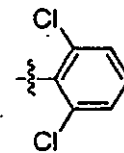
lxxxiii



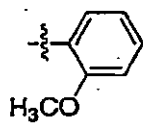
lxxxiv,



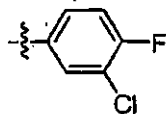
lxxxv,



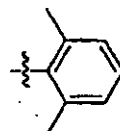
lxxxvi,



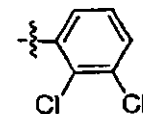
lxxxvii,



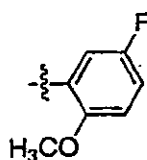
lxxxviii,



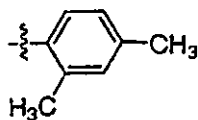
lxxxix,



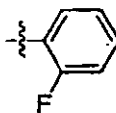
lxxxx,



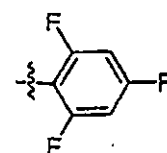
lxxxxi,



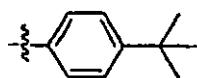
lxxxxii,



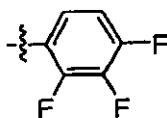
lxxxxiii



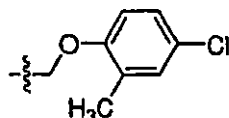
lxxxxiv,



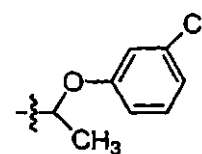
lxxxxv



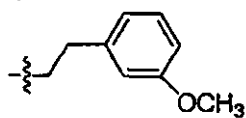
lxxxxvi,



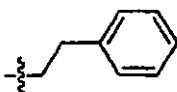
lxxxxvii,



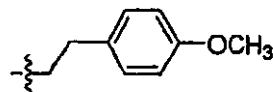
lxxxxviii,



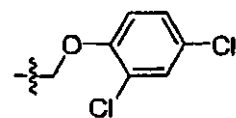
lxxxxix,



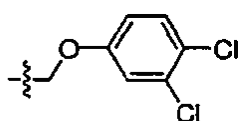
xc,



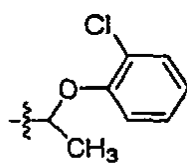
xci,



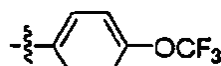
xcii,



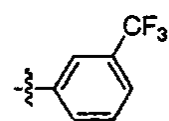
xcii,



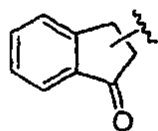
xciv,



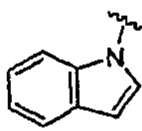
xcv,



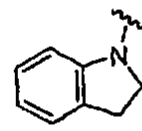
y xcvi.



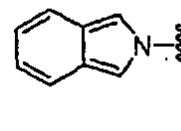
xli,



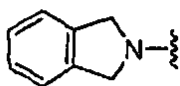
xlii,



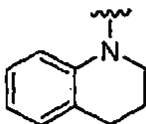
xliii,



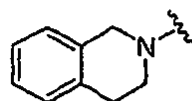
xliii,



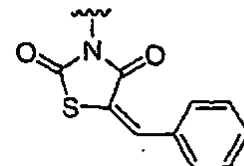
xlv,



xlv,



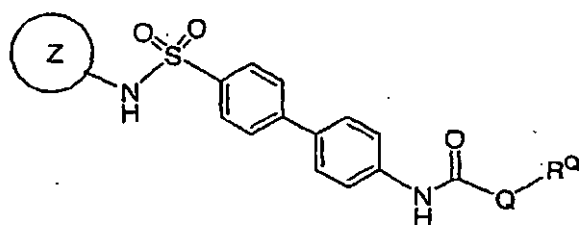
xlv,



y xlv.

32. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que R^Q se selecciona entre 3-cloro-fen-1-ilo, 4-cloro-fen-1-ilo, 3-metoxi-fen-1-ilo, 2-fluoro-fen-1-ilo, 4-fluoro-indol-1-ilo y 8-trifluorometil-quinol-4-ilo.

33. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que dicho compuesto tiene fórmula II:

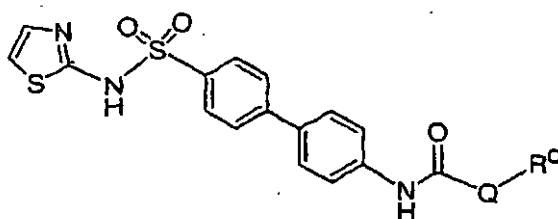


II,

5

en la que Z, Q y R^Q se definen como anteriormente.

34. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19 en el que dicho compuesto tiene fórmula III:



III;

en la que Q y R^Q se definen como anteriormente.

10

35. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que dicho compuesto tiene fórmula II.

36. Uso de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, la fórmula II, o una composición de acuerdo con la reivindicación 18 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad, un trastorno o una afección seleccionadas entre dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales,

- 5 epilepsia o afecciones epilépticas, trastornos neurodegenerativos, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de la osteoartritis, neuralgia posherpética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o de cuello, dolor grave o intratable, dolor nociceptivo, dolor súbito, dolor posquirúrgico, apoplejía y dolor causado por cáncer.
37. El uso de acuerdo con la reivindicación 36, en el que dicho compuesto está de acuerdo con la reivindicación 1 o 17.
38. El uso de acuerdo con la reivindicación 36, en el que la enfermedad, la afección o el trastorno está involucrados en la activación o la hiperactividad de los canales de sodio dependientes de voltaje.
- 10 39. El uso de acuerdo con la reivindicación 38, en el que la enfermedad, la afección o el trastorno es dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor de cuello o neuropatías.
40. El uso de acuerdo con la reivindicación 38, en el que la enfermedad, la afección o el trastorno es dolor grave o intratable, dolor posquirúrgico, dolor de espalda o dolor causado por cáncer.
- 15 41. El uso de acuerdo con la reivindicación 36, en el que la enfermedad, la afección o el trastorno está involucrada en la activación o la hiperactividad de los canales de calcio dependientes de voltaje.
42. El uso de acuerdo con la reivindicación 61, en el que la enfermedad, la afección o el trastorno es dolor agudo, crónico, neuropático, inflamatorio o dolor súbito inflamatorio.