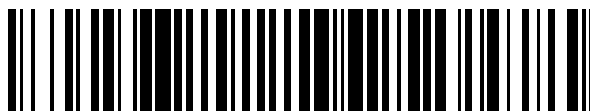


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 604**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/537 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2008 E 08827711 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 2178373**

54 Título: **Heterociclos como moduladores del canal de potasio**

30 Prioridad:

17.08.2007 US 956640 P

03.07.2008 US 78241 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.04.2013

73 Titular/es:

**ICAGEN, INC. (100.0%)
SUITE 350 4222 EMPEROR BOULEVARD
DURHAM, NC 27703, US**

72 Inventor/es:

**CHRISTOS, THOMAS EUGENE;
AMATO, GEORGE S.;
ATKINSON, ROBERT N.;
BAROLLI, MARIA GRACIELA;
WOLF-GOUVEIA, LILLI ANN y
SUTO, MARK J.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 400 604 T3

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

DESCRIPCIÓN

Heterociclos como moduladores del canal de potasio

Antecedente de la invención

5 Los canales de iones son proteínas celulares que regulan el flujo de iones, incluyendo calcio, potasio, sodio y cloruro, hacia el interior y el exterior de las células. Estos canales están presentes en todas las células humanas y afectan procesos tales como la transmisión nerviosa, la contracción muscular y la secreción celular. Entre los canales de iones, los canales de potasio son los más ubicuos y diversos, encontrándose en una variedad de células animales tales como el tejido nervioso, muscular, glandular, inmune, reproductor, y epitelial. Estos canales permiten el flujo de potasio hacia el interior y el exterior de las células en determinadas condiciones. Por ejemplo, el flujo hacia el exterior de iones de potasio tras la apertura de estos canales convierte el interior de la célula en más negativo, contrarrestando las tensiones de despolarización aplicadas a la célula. Estos canales están regulados, por ejemplo, por la sensibilidad al calcio, regulación por tensión, segundos mensajeros, ligandos extracelulares, y sensibilidad al ATP.

15 Los canales de potasio están asociados con numerosos procesos fisiológicos, incluyendo la regulación del latido cardíaco, la dilatación de las arterias, la liberación de la insulina, la excitabilidad de las células nerviosas, y la regulación del transporte renal de electrolitos. Los canales de potasio están constituidos por subunidades alfa que están clasificadas en al menos 8 familias, en función de similitudes estructurales y funcionales previstas (Wei y col., *Neuropharmacology* 35(7): 805-829 (1997)). Tres de estas familias (Kv, relacionada con eag, y KQT) comparten un motivo común de seis dominios transmembrana y están reguladas principalmente por tensión. Las otras dos familias, CNG y SK/IK, contienen también este motivo pero están reguladas por nucleótidos cíclicos y calcio, respectivamente. Las otras tres familias de las subunidades alfa del canal de potasio tienen modelos distintos de dominios transmembrana. Los canales de potasio de la familia Slo, o los canales BK tienen siete dominios transmembrana (Meera y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94(25): 14066-71 (1997)) y están regulados por tensión y por el calcio o el pH (Schreiber y col., *J. Biol. Chem.* 273: 3509-16 (1998)). Otra familia, la de los canales de potasio rectificadores internos (Kir), pertenece a una familia estructural que contiene dos dominios transmembrana, y una octava familia funcionalmente diversa (TP, o de "doble poro") contiene dos repeticiones en tándem de este motivo rectificador interno.

30 Los canales de potasio están normalmente formados por cuatro subunidades alfa, y pueden ser homoméricos (compuestos de subunidades alfa idénticas) o heteroméricos (compuestos por dos o más tipos distintos de subunidades alfa). Adicionalmente, se ha encontrado a menudo que los canales de potasio preparados a partir de subunidades Kv, KQT y Slo o BK contienen subunidades auxiliares o beta adicionales, estructuralmente distintas. Estas subunidades no forman por sí mismas canales de potasio, sino que en su lugar actúan como subunidades auxiliares para modificar las propiedades funcionales de los canales formados por subunidades alfa. Por ejemplo, las subunidades Kv beta son citoplásmicas y se sabe que aumentan la expresión superficial de los canales Kv y/o modifican la cinética de inactivación del canal (Heinemann y col., *J. Physiol.* 493: 625-633 (1996); Shi y col., *Neuron* 16(4): 843-852 (1996)). En otro ejemplo, la subunidad beta de la familia KQT, minK, cambia principalmente la cinética de activación (Sanguinetti y col., *Nature* 384: 80-83 (1996)).

40 Los canales de potasio Slo o BK son canales de potasio de gran conductancia que se encuentran en una amplia variedad de tejidos, en el sistema nervioso central y periférico. Tienen un papel clave en la regulación de procesos tales como la integración muscular, la contracción muscular y la secreción de hormonas. Pueden estar también implicados en procesos tales como la diferenciación de linfocitos y la proliferación celular, la diferenciación de espermatozoides y la motilidad del espermatozoide. Se han clonado tres subunidades alfa de la familia Slo, es decir, Slo1, Slo2, y Slo3 (Butler y col., *Science* 261: 221-224 (1993); Schreiber y col., *J. Biol. Chem.*, 273: 3509-16 (1998); y Joiner y col., *Nature Neurosci.* 1: 462-469 (1998)). Estos miembros de la familia Slo han mostrado estar regulados por tensión y/o calcio, y/o regulados por el pH intracelular.

45 Algunos miembros de la familia Kv de los canales del potasio se han vuelto a renombrar recientemente (véase, Biervert, y col., *Science* 279: 403-406 (1998)). KvLQT1 se renombró como KCNQ1, y los canales relacionados con KvLQT1 (KvLR1 y KvLR2) se renombraron como KCNQ2 y KCNQ3, respectivamente. De forma más reciente, se identificaron miembros adicionales de la subfamilia KCNQ. Por ejemplo, KCNQ4 se identificó como un canal expresado en células sensoriales externas del cabello (Kubisch, y col., *Cell* 96(3): 437-446 (1999)). KCNQ5 (Kananura y col., *Neuroreport* 11(9): 2063 (2000)), KCNQ 2/3 (Main y col., *Mol. Pharmacol.* 58: 253-62 (2000)), KCNQ 3/5 (Wickenden y col., *Br. J. Pharma* 132: 381 (2001)) y se ha descrito también recientemente KCNQ6.

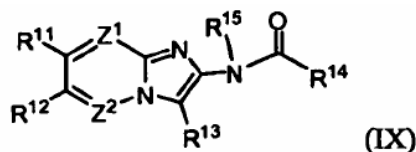
55 KCNQ2 y KCNQ3 han demostrado ser canales de potasio específicos del sistema nervioso asociados con convulsiones neonatales familiares benignas ("BFNC"), un tipo de epilepsia idiopática generalizada (véase, Leppert, y col., *Nature* 337: 647-648 (1989)). Estos canales se han relacionado con los canales de corriente M (véase, Wang, y col., *Science* 282: 1890-1893 (1998)). El descubrimiento y la caracterización de estos canales y corrientes proporcionan pistas útiles sobre la forma en que estos canales de potasio dependientes de tensión (Kv) funcionan en diferentes entornos, y la forma en que responden a diferentes mecanismos de activación. Dicha información ha conducido ahora a la identificación de los moduladores de los canales de potasio KCNQ2 y KCNQ3 o de la corriente

M, y al uso de dichos moduladores como agentes terapéuticos.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere al uso de determinados heterociclos como moduladores del canal de potasio y al tratamiento de las enfermedades en las que está implicado un canal de potasio. Adicionalmente, la presente invención se refiere a compuestos novedosos que son útiles como moduladores del canal de potasio. En particular, la presente invención proporciona heterociclos y sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediante la modulación del flujo de iones potasio, a través de los canales de potasio dependientes de tensión.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (IX).



o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, R^{11} y R^{12} están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -H, halógeno, haloalquilo C_{1-8} , -CN, alquilo C_{1-8} , alcoxilo C_{1-8} , ariloxilo y arilalcoxilo C_{1-8} ;

R^{13} está seleccionado entre el grupo que consiste en alqueno C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , arilalquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{1-8} , heteroarilo y heteroarilalquilo C_{1-6} , en el que la porción aromática del grupo R^{13} está opcionalmente sustituida por 1-3 sustituyentes R^a , cada R^a está seleccionado de forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, haloalcoxilo C_{1-8} , alcoxilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , -CN y R^b , en el que R^b es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con entre 1-2 sustituyentes seleccionados entre halógeno, -OH, haloalcoxilo C_{1-8} o alcoxilo C_{1-8} ; o cualquiera de dos sustituyentes R^a adyacentes junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-8} ;

R^{14} está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{1-8} , arilo, arilalquilo C_{1-8} , alcoxilo C_{1-8} , arilalcoxilo C_{1-8} , heterocicloalquilo C_{4-5} , heterocicloalquil C_{4-5} alquilo C_{1-8} , R^c , -NHR^d y -N(R^d)₂, en el que R^c es alquilo C_{1-8} sustituido con entre 1-2 miembros seleccionados entre -OH, -CH₂N(R^d)₂, -OC(O) C_{1-8} alquilo, -OC(O), alcoxilo o ariloxilo C_{1-8} y R^d es alquilo C_{1-8} o arilalquilo C_{1-8} , en el que la porción aromática del grupo R^{14} está opcionalmente sustituida por 1-3 sustituyentes R^e seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} , alcoxilo C_{1-8} , -CN o haloalcoxilo, -OH, -OC(O)O- R^f , -OC(O) R^f , -OC(O)NHR^f, -OC(O)N(R^f)₂, -S(O) R^f , -S(O)₂ R^f , -SO₂NH₂, -S(O)₂NHR^f, -S(O)₂N(R^f)₂, -NHS(O)₂ R^f , -NR^fS(O)₂ R^f , -C(O)NH₂, -C(O)NHR^f, -C(O)N(R^f)₂, -C(O) R^f , -C(O)H, en el que cada R^f es de forma independiente un alquilo C_{1-8} ; y la porción de cicloalquilo del grupo R^{14} está opcionalmente sustituida por 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-8} ; u opcionalmente fusionada con un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene entre 0-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre N, O, o S;

R^{15} es H o -C(O) alquilo C_{1-8} ;

Z^1 es =N- o =C(R^{16})- y Z^2 es =N- o =C(R^{17})-, en el que R^{16} y R^{17} son cada uno de forma independiente -H, alquilo C_{1-8} , halógeno, -CN, haloalquilo C_{1-8} , o -N(R^g)₂, en el que R^g es, de forma independiente -H, alquilo C_{1-8} o arilalquilo C_{1-8} , con la condición de que Z^1 y Z^2 no sean simultáneamente =N-;

En la Fórmula (IX), en cada aparición, "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, es un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, completamente saturado, no sustituido a no ser que se especifique otra cosa;

En la Fórmula (IX), en cada aparición, "cicloalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente es un radical de hidrocarburo cíclico, completamente saturado no sustituido, a no ser que se especifique otra cosa, y

En la Fórmula (IX), en cada aparición, "arilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente es un radical de hidrocarburo aromático monovalente monocíclico, bicíclico o policíclico poliinsaturado. En algunas realizaciones preferidas "arilo" por sí mismo, o como parte de otro sustituyente denota un radical de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o policíclico poliinsaturado no sustituido a no ser que se especifique otra cosa y "heteroarilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente denota grupos arilo no sustituidos (o anillos) que contienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O; o S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidado, y el(los) átomo(s) de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados a no ser que se especifique otra cosa.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un procedimiento para aumentar el flujo a través de los canales de potasio dependientes de tensión en una célula. El procedimiento incluye poner en contacto la célula con un compuesto tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el procedimiento incluye poner en contacto la célula con un compuesto de Fórmula IX en una cantidad suficiente para abrir los canales de potasio.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar un trastorno o dolencia del sistema nervioso central o periférico mediante la modulación de un canal de potasio dependiente de tensión. El procedimiento incluye administrar a un sujeto que necesita de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un

compuesto de tal como se ha descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el procedimiento incluye administrar a un sujeto que necesita de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula IX.

Otros objetos y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada que sigue.

Descripción detallada de la invención y de las realizaciones preferidas

5 Abreviaturas y definiciones:

Las abreviaturas utilizadas en el presente documento tienen su significado convencional en las técnicas química y biológica. Por ejemplo: CHO, ovario de hámster chino; EBSS, Solución Salina Equilibrada de Earl; KCNQ, canal de potasio Q; KCNQ2, canal de potasio Q2, hSK, canales de potasio de conductancia baja activados por Ca^{2+} ; SDS, dodecilsulfato de sodio; Et_3N , trietilamina; MeOH, metanol; y DMSO, dimetilsulfóxido; DCM, diclorometano; NBS, N-bromosuccinimida; NIS, N-yodosuccinimida; TsCl, cloruro de toluensulfonilo, dppa, azida difenilfosfónica; TFAA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano.

El término “dolor” se refiere a todas las categorías de dolor, incluyendo el dolor que se describe en términos de estímulo o de respuesta nerviosa, por ejemplo, dolor somático (respuesta nerviosa normal a un estímulo nocivo) y dolor neuropático (respuesta anormal de una ruta sensorial lesionada o alterada, a menudo sin entrada nociva), dolor que se clasifica temporalmente, por ejemplo, dolor crónico y dolor agudo; dolor que se clasifica en términos de su gravedad, por ejemplo, leve, moderado, o grave; y dolor que es un síntoma o un resultado de un estado o síndrome de enfermedad, por ejemplo, dolor inflamatorio, dolor debido a cáncer, dolor por SIDA, artropatía, migraña, neuralgia del trigémino, isquemia cardiaca, y neuropatía diabética (véase, *por ejemplo*, Harrison’s Principles of Internal Medicine, pp. 93-98 (Wilson y col., eds., 12^a ed. 1991); Williams y col., J. of Med. Chem. 42: 1481-1485 (1999), incorporada cada una en el presente documento por referencia en su totalidad.

Dolor “somático” tal como se ha descrito anteriormente, se refiere a una respuesta nerviosa normal a un estímulo nocivo tal como una lesión o enfermedad, por ejemplo, un proceso de un trauma, quemadura, infección, inflamación, o enfermedad tal como cáncer, e incluye dolor cutáneo (por ejemplo, derivado de la piel, músculo o articulación) y dolor visceral (por ejemplo, derivado de órgano).

Dolor “neuropático”, tal como se ha descrito anteriormente, se refiere al dolor resultante de lesión de o cambios crónicos en las rutas sensoriales periféricas y/o centrales, en las que el dolor se produce o persiste sin una entrada nociva obvia.

“Dolor agudo” tal como se ha descrito anteriormente se refiere al dolor que está marcado por una duración corta o un comienzo repentino.

“Dolor crónico”, tal como se ha descrito anteriormente, se refiere al dolor que está marcado por una larga duración o una incidencia frecuente.

“Dolor inflamatorio”, tal como se ha descrito anteriormente, se refiere al dolor que se produce como un síntoma o un resultado de una inflamación o de un trastorno del sistema inmune.

“Dolor visceral”, tal como se ha descrito anteriormente, se refiere al dolor que está localizado en un órgano interno.

“Medio biológico”, tal como se usa en el presente documento se refiere a medios biológicos in vitro e in vivo. Los “medios biológicos” in vitro a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, cultivo celular, homogenados, plasma y sangre. Las aplicaciones in vivo se llevan a cabo en mamíferos, preferiblemente seres humanos.

“Compuesto de la invención”, tal como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto descrito en el presente documento, a sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, los compuestos de Fórmulas IX, IXa, IXa-1, IXa-2, IXa-4, IXa-5, IXa-6, IXa-7, IXb-1, IXb-2, IXb-3, IXb-3, IXb-5, IXc y IXc-1.

“Modular”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a la capacidad de un compuesto de la presente invención de activar y/o inhibir un canal de potasio, preferiblemente un canal de potasio KCNQ. En algunas realizaciones preferidas, un compuesto de la presente invención activa un canal de potasio, preferiblemente un canal de potasio KCNQ.

“Abrir” y “activar” se utilizan de forma indistinta para referirse a la activación parcial o completa de un canal KCNQ por un compuesto de la presente invención, que conduce a un aumento en el flujo de iones tanto dentro como fuera de una célula en la que se encuentra un canal KCNQ.

El término “alquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a no ser que se indique otra cosa, un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada completamente saturado, no sustituido, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C_{1-8} , o C_{1-8} significa uno a ocho carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. En una realización, alquilo incluye radicales de hidrocarburo alifáticos completamente saturados de cadena lineal o ramificada que tienen el número de átomos de carbono

designados. Por ejemplo, alquilo C₁₋₈ se refiere a un radical de hidrocarburo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono e incluye, pero no se limita a, alquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₄, alquilo C₂₋₆, alquilo C₂₋₄, alquilo C₁₋₆, alquilo C₂₋₈, alquilo C₁₋₇, alquilo C₂₋₇ y alquilo C₃₋₈.

El término “alqueno” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que puede estar mono o poliinsaturado, que tiene el número de átomos designado. Por ejemplo, “alqueno C₂₋₈” significa un radical alqueno que tiene desde 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos que se deriva de la eliminación de un átomo de hidrógeno a partir de un único átomo de hidrógeno de un alcano progenitor. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propenilo, es decir -CH=C(H)(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=C(H)₂, -C(CH₃)=C(H)(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, butadienilo, por ejemplo 2-(butadienilo), pentadienilo, por ejemplo, 2,4-pentadienilo y 3-(1,4-pentadienilo), y hexadienilo, entre otros y sus homólogos y estereoisómeros superiores.

El término “alqueno” por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alcano, tal como se ejemplifica, pero no se limita, por -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Normalmente, un grupo alquilo (o alqueno) tendrá entre 1 y 24 átomos de carbono, prefiriéndose los grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono en la presente invención. Un “alquilo inferior” o “alqueno inferior” es un grupo alquilo o alqueno de cadena más corta, que tiene generalmente ocho o menos átomos de carbono. En algunas realizaciones preferidas, “alqueno” por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical de hidrocarburo no sustituido divalente saturado lineal o ramificado a no ser que se especifique otra cosa. Por ejemplo, se entiende que alqueno C₁₋₆ incluye metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno, y similar.

Los términos “alcoilo”, “alquilamino” y “alquilo” (o tioalcoilo) se utilizan en su sentido convencional, y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente.

El término “heteroarilo”, por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a no ser que se indique otra cosa, un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada estable, que consta del número indicado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El(los) heteroátomo(s) O, N y S y Si pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroarilo o en la posición en la cual el grupo alquilo se une al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, y -Si(CH₃)₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃. De forma similar, el término “heteroalqueno”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, tal como se ejemplifica, pero no se limita por, -CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- y -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-. En los grupos heteroalqueno, los heteroátomos pueden ocupar también cualquiera o ambos extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenoxilo, alquilendioxilo, alquilenamino, alquilendiamino, y similares). Más adicionalmente, para los grupos de unión a alqueno y a heteroalqueno, no está implicada la orientación del grupo de unión por la dirección en la que se escribe la fórmula del grupo de unión. Por ejemplo, la fórmula -C(O)₂R' representa -C(O)₂R'- y -R'C(O)₂-.

Los términos “cicloalquilo” y “heterocicloalquilo”, por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a no ser que se indique otra cosa, versiones cíclicas de “alquilo” y “heteroalquilo”, respectivamente. Adicionalmente, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo se une al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares. En cada aparición, en cualquier fórmula de la presente invención, “cicloalquilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente es un radical de hidrocarburo cíclico, completamente saturado, no sustituido, a no ser que se especifique otra cosa.

Los términos “halo” o “halógeno”, por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a no ser que se indique otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. Adicionalmente, términos tales como “haloalquilo”, se entiende que incluyen monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, se entiende que el término “haloalquilo (C₁-C₄)” o haloalquilo C₁₋₄ incluye, pero no se limita a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

El término “arilo” significa, a no ser que se indique otra cosa, un sustituyente de hidrocarburo aromático poliinsaturado, que puede ser un único anillo o varios anillos (preferiblemente de 1 a 3 anillos) que se han fusionado o se han unido entre sí de forma covalente. El término “heteroarilo” se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el(los) átomo(s) de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-

pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalino, 5-quinoxalino, 3-quinolilo, y 6-quinolilo. "Arilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente denota un radical de hidrocarburo aromático monovalente monocíclico, bicíclico o policíclico poliinsaturado no sustituido a no ser que se especifique otra cosa y "heteroarilo" se refiere a grupos arilo no sustituidos (o anillos) que contienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O, o S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el(los) átomo(s) están opcionalmente cuaternizados a no ser que se especifique otra cosa.

Los sustituyentes de los radicales alquilo y heteroalquilo sustituidos (que incluyen los grupos a menudo denominados como alquilenos, alqueniolo, heteroalquilenos, heteroalqueniolo, alquiniolo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueniolo, y heterocicloalqueniolo) pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados entre, pero sin limitarse a: $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $NR'R''$, $-SR'$, $-halógeno$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)NR'R''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R'')=NR'''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$ $-CN$ y NO_2 en un número que varía de cero a $(2m' + 1)$, en el que m' es el número de átomos de carbono en dicho radical. R' , R'' , R''' y R'''' se refiere cada uno preferiblemente de forma independiente a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos, grupos alquilo, alcoxilo o tioalcoxilo sustituidos o no sustituidos, o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la presente invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R está seleccionado de forma independiente como si fuera cada uno de los grupos R' , R'' , R''' y R'''' cuando más de uno de estos grupos está presente. Cuando R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros. Por ejemplo, se entiende que $-R'R''$ incluyen, pero no se limitan a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.

De forma similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo se varían y están seleccionados entre, por ejemplo: halógeno, $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-halógeno$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)NR'R''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R'')=NR'''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ y NO_2 , $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, fluoroalcoxilo (C_1-C_4), y fluoroalquilo (C_1-C_4), en un número que varía desde cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y en el que R' , R'' , R''' y R'''' están seleccionados preferiblemente de forma independiente entre hidrógeno, alquilo y heteroalquilo (C_1-C_8), arilo y heteroarilo no sustituido, (arilo no sustituido)-alquilo (C_1-C_4), y (ariloxilo no sustituido)-alquilo (C_1-C_4). Cuando un compuesto de la presente invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R, está seleccionado de forma independiente como si fuera cada uno de los grupos R' , R'' , R''' y R'''' cuando más de uno de estos grupos está presente.

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de la fórmula $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$, en el que T y U son de forma independiente $NR-$, $-O-$, $-CRR'-$ o un enlace simple, y q es un entero entre 0 y 3. De forma alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de la fórmula $-A-(CH_2)_r-B-$, en la que A y B son de forma independiente $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ o un enlace simple, y r es un entero de entre 1 y 4. Uno de los enlaces simples del nuevo anillo formado de esta manera puede estar opcionalmente sustituido con un doble enlace. De forma alternativa, dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de la fórmula $-(CRR')_s-X-(CR''R''')_d-$, en la que s y d son de forma independiente enteros entre 0 y 3, y X es $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-S(O)_2NR'-$. Los sustituyentes R, R' , R'' y R''' están seleccionados preferiblemente de forma independiente entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) sustituido o no sustituido.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" se entiende que incluye oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

Tal como se usa en el presente documento, el término ariloxilo significa un radical $-OR'$, en el que R' es un arilo tal como se ha definido en el presente documento, por ejemplo, fenoilo y similar.

Tal como se usa en el presente documento, el término "anillo carbocíclico" significa un anillo monocíclico, bicíclico o policíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado (preferiblemente 1-3 anillos), que contiene solo los átomos de carbono del anillo (preferiblemente 3-14 átomos de carbono del anillo). El anillo carbocíclico puede ser un anillo no aromático o aromático. Los anillos carbocíclicos a modo de ejemplo incluyen un anillo de ciclohexano, un anillo de benceno, un anillo de naftaleno, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tautómero" significa los compuestos producidos por el fenómeno en el que un protón de un átomo de una molécula desplaza a otro átomo. Véase, Jerry March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, páginas 69-74 (1992). Los tautómeros se refieren también a uno de los dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica en otra. Los ejemplos incluyen los tautómeros ceto-enol, tales como acetona/propen-2-ol, tautómeros imina-enamina y similares, tautómeros anillo-cadena, tales como glucosa/2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexanal y similares, las formas tautoméricas de los grupos heteroarilo contienen una disposición $-N=C(H)-NH-$ de los átomos del anillo, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles, y tetrazoles. Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener uno o más tautómeros y por tanto

incluyen diversos isómeros. Todas las mencionadas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen de forma expresa en la presente invención.

Se entiende que el término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye las sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, tanto pura como en un solvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico, o de magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, tanto puro como en un solvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos del tipo de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, hidriodico, o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos del tipo de los ácidos acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. Incluidas también están las sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y las sales de los ácidos orgánicos del tipo de los ácidos glucurónico o galacturónico (véase, por ejemplo, Berge y col., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Determinados compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades básicas y ácidas que permiten a los compuestos convertirse tanto en sales de adición de base como de ácido.

Cuando el compuesto preparado mediante un procedimiento de la presente invención es un agente farmacológico, la sal es preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable. Se han presentado anteriormente los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, y se conocen generalmente en la técnica. Véase, por ejemplo, Wermuth, C., PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE- A HANDBOOK, Verlag Helvetica Chimica Acta (2002).

Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferiblemente poniendo la sal en contacto con una base o ácido y aislando el compuesto progenitor de la manera convencional. La forma progenitora del compuesto difiere de las diversas formas de las sales en determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares, pero por otra parte, las sales son equivalentes a la forma progenitora del compuesto para los fines de la presente invención.

Además de las formas de las sales, la presente invención proporciona compuestos que están en forma de profármacos. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas que proporcionan los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención mediante procedimientos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de tipo parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado.

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. "Hidrato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de agua con moléculas o iones del soluto. "Solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de solvente con moléculas o iones del soluto. El solvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico, o una mezcla de ambos. Se entiende que solvato, incluye el hidrato. Algunos ejemplos de solventes incluyen, pero no se limitan a, metanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, y agua. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están incluidas en el alcance de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén comprendidos en el alcance de la presente invención.

Determinados compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales están abarcados en el alcance de la presente invención. Estos isómeros pueden resolverse o sintetizarse asimétricamente utilizando procedimientos convencionales para convertir los isómeros en "ópticamente puros", es decir, sustancialmente exentos del resto de sus otros isómeros. Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, se puede preparar mediante síntesis asimétrica, o mediante derivación con un auxiliar quiral, en el que se separa la mezcla diastereomérica resultante y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros deseados puros. De forma alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, las sales diastereoméricas se forman con un ácido o base ópticamente activo adecuado, seguido por la resolución de los diastereómeros formados de esta manera por cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros.

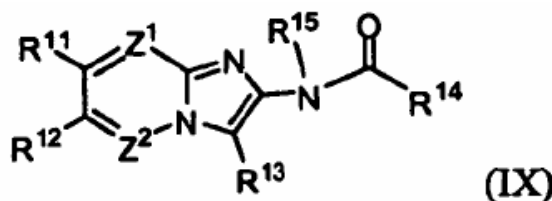
Los compuestos de la presente invención pueden contener también proporciones anormales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos se pueden radiomarcarse con isótopos radioactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, tanto radioactivas como no, se pretende que estén abarcadas en el alcance de la presente invención.

El símbolo --- denota un punto de unión de un resto del resto de la molécula

Descripción de las realizaciones

I. Moduladores de los canales de potasio dependientes de tensión

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (IX)



O una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables. En un ejemplo, R^{15} es $-\text{H}$.

En la Fórmula (IX), R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno de forma independiente entre el grupo que consiste en $-\text{H}$, halógeno, haloalquilo C_{1-8} , $-\text{CN}$, alquilo C_{1-8} , alcoxilo C_{1-8} , ariloxilo y arilalcoxilo C_{1-8} . En un grupo de realizaciones de los compuestos que tienen la Fórmula (IX), R^{11} es $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{Cl}$, $\text{PhO}-$, $\text{Ph-CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ o $\text{PhCH}_2\text{O}-$. En otro grupo de realizaciones de los compuestos que tienen la Fórmula (IX), R^{11} es $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, o $-\text{Cl}$. En otro grupo más de realizaciones de compuestos que tienen la Fórmula (IX), R^{12} es $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $\text{PhO}-$, $\text{Ph-CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ o $\text{PhCH}_2\text{O}-$. En otras realizaciones más de compuestos que tienen la Fórmula (IX), R^{12} es $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, u $-\text{OCH}_3$. En algunas realizaciones de compuestos que tienen la Fórmula (IX), R^{11} es $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{Cl}$, $\text{PhO}-$, $\text{Ph-CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ o $\text{PhCH}_2\text{O}-$ y R^{12} es $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $\text{PhO}-$, $\text{Ph-CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ o $\text{PhCH}_2\text{O}-$. en determinados ejemplos, R^{12} es $-\text{H}$. en otros ejemplos, R^{11} y R^{12} son $-\text{H}$.

En la Fórmula (IX), R^{13} está seleccionado entre el grupo que consiste en alqueno C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , alquilarilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{1-8} , heteroarilo y heteroarilalquilo C_{1-6} , en el que la porción aromática del grupo R^{13} está opcionalmente sustituida por 1-3 sustituyentes R^a , cada R^a está seleccionado de forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, haloalcoxilo C_{1-8} , alcoxilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , $-\text{CN}$ y R^b , en el que R^b es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con entre 1-2 sustituyentes seleccionado entre halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, haloalcoxilo C_{1-8} o alcoxilo C_{1-8} , o cualquiera de los dos sustituyentes R^a adyacentes junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-8} .

En un grupo de realizaciones de compuestos que tienen Fórmula (IX), R^{13} está seleccionado entre el grupo que consiste en alqueno C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , arilalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-8} y un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre N, O, o S, en el que el resto arilo o heteroarilo del grupo R^{13} está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^a , cada R^a está seleccionado de forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, $-\text{OCF}_3$, alcoxilo C_{1-8} , $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, hidroxialquilo- C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cianoalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} alquilo C_{1-8} ; u opcionalmente cualquiera de los dos sustituyentes R^a adyacentes junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-8} . En determinados ejemplos, el anillo carbocíclico es un anillo de benceno, un anillo de ciclopentano o ciclohexano.

En otro grupo de realizaciones de compuestos que tienen la Fórmula (IX), R^{13} está seleccionado entre el grupo que consiste en: i) alqueno C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{1-8} ; ii) bencilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirizinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo o 1,3,5-triazin-2-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de forma independiente entre $-\text{F}$, Br, Cl, I, $-\text{CH}_3$, alquilo C_{1-8} , isopropilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, alcoxilo C_{1-4} o $-\text{CHF}_2$; y iii) 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-8} .

En otro grupo más de realizaciones de compuestos que tienen la Fórmula (IX), R^{13} está seleccionado entre el grupo que consiste en vinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, ciclopropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 6-fluoro-3-piridilo, 2-fluoro-3-piridilo, 4-fluoro-3-piridilo, 5-fluoro-3-piridilo, 6-ciano-3-piridilo, 2-ciano-3-piridilo, 4-ciano-3-piridilo, 5-ciano-3-piridilo, 6-fluoro-2-piridilo, 3-fluoro-2-piridilo, 4-fluoro-2-piridilo, 5-fluoro-2-piridilo, 6-trifluorometil-2-piridilo, 3-trifluorometil-2-piridilo, 4-trifluorometil-2-piridilo, 5-trifluorometil-2-piridilo, 4-trifluorometil-3-piridilo, 5-trifluorometil-3-piridilo, 6-trifluorometil-3-piridilo, 5-metil-2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 6-metil-

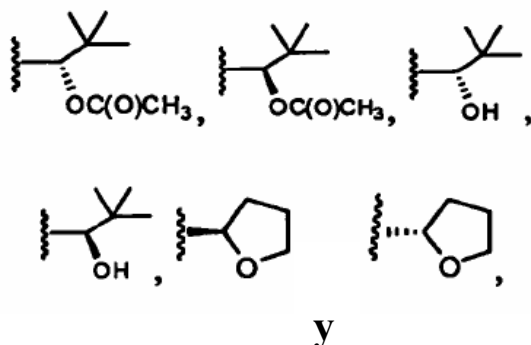
2-piridilo, benzotiazol-2-ilo, 2-pirimidinilo, 3-cloro-2-piridilo, 4-cloro-2-piridilo, 5-cloro-2-piridilo, 6-cloro-2-piridilo, 3-metoxi-2-piridilo, 4-metoxi-2-piridilo, 5-metoxi-2-piridilo, 6-metoxi-2-piridilo, 1-isopropil-4-pirazolilo, ciclohexilmetilo, ciclohexilo, 3-metil-1-butilo, ciclopentilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-metil-4-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo y 4-metil-2-tiazolilo.

- 5 En un grupo preferido de realizaciones de compuestos que tienen la Fórmula (IX), R¹³ es cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquil C₃₋₈ alquilo C₁₋₄. En determinados ejemplos, R¹³ es ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En otros ejemplos, R¹³ es ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

- 10 En la Fórmula (IX), R¹⁴ está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈ alquilo C₁₋₈, arilo, arilalquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, arilalcoxilo C₁₋₈, heterocicloalquilo C₄₋₅, heterocicloalquil C₄₋₅ alquilo C₁₋₈, R^c, -NHR^d y -N(R^d)₂, en el que R^c es alquilo C₁₋₈ sustituido con entre 1-2 miembros seleccionados entre -OH, -OC(O) alquilo C₁₋₈, -CH₂N(R)₂, -OC(O) arilo, alcoxilo o ariloxilo C₁₋₈ y R^d es alquilo C₁₋₈ o arilalquilo C₁₋₈, en el que la porción aromática del grupo R¹⁴ está opcionalmente sustituida por 1-3 sustituyentes R^e seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, -CN o haloalcoxilo, -OH, -OC(O)O-R^f, -OC(O)R^f, -OC(O)NHR^f, -OC(O)N(R^f)₂, -S(O)R^f, -S(O)₂R^f, -SO₂NH₂, -S(O)₂NHR^f, -S(O)₂N(R)₂, -NHS(O)₂R^f, -NR^fS(O)₂R^f, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^f, -C(O)N(R)₂, -C(O)R^f, -C(O)H, en el que cada R^f es de forma independiente un alquilo C₁₋₈; y la porción cicloalquilo del grupo R¹⁴ está opcionalmente sustituida por 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₈ u opcionalmente fusionada con un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene entre 0-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre N, O, o S.

- 20 En un grupo de realizaciones de los compuestos que tienen la Fórmula (IX), R¹⁴ está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈ alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, arilalcoxilo C₁₋₈, heterocicloalquilo C₄₋₅, heterocicloalquil C₄₋₅ alquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-C(O)O alquilo C₁₋₈, aril C(O)O alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ alquilo C₁₋₈ o ariloxialquilo C₁₋₈, (R^d)₂NCH₂ alquilo C₁₋₈, -NHR^d y -N(R^d)₂, en el que R^d es alquilo C₁₋₈ o arilalquilo C₁₋₈; en el que la porción aromática del grupo R¹⁴ está opcionalmente sustituida por 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, -CN o haloalcoxilo y la porción cicloalquilo del grupo R¹⁴ está opcionalmente sustituida por 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₈ u opcionalmente fusionada con un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tienen entre 0-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre N, O, o S.

- 30 En otro grupo de realizaciones de los compuestos que tienen la Fórmula (IX), R¹⁴ está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, heterocicloalquilo C₄₋₅, heterocicloalquil C₄₋₅ alquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-C(O)O alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ alquilo C₁₋₈, -NH(alquilo C₁₋₈) y -N(alquilo C₁₋₈)₂, fenilo, fenilalquilo C₁₋₈, fenilalcoxilo C₁₋₈, fenil C(O)O alquilo C₁₋₈, fenoxialquilo C₁₋₈ o (fenilalquilo C₁₋₈) NH-, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquil C₃₋₈ alquilo C₁₋₈, en el que cada resto fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 miembros seleccionados de forma independiente entre halógeno, CF₃, -CN, alquilo C₁₋₈ o alcoxilo C₁₋₈; y cada resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados entre halógeno y alquilo C₁₋₈ u opcionalmente fusionado con un anillo de fenilo. En determinados ejemplos, R¹⁴ está seleccionado entre el grupo que consiste en -CH₃, -CF₃, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,2-dimetilpropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, ciclopentilmetilo, Ph(CH₃)CH₂-, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-metoxibencilo, 3-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, PhCH₂CH₂-, 2-trifluorometilobencilo, 3-trifluorometilobencilo, 4-trifluorometilobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 4-cianobencilo, 3,4-difluorobencilo, 3,5-difluorobencilo, 3,6-difluorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 2,4,4-trimetilpentilo, 2-fluoro-6-cloro-bencilo, 2-fluoro-3-clorobencilo, 2-fluoro-4-cloro-bencilo, 2-fluoro-5-cloro-bencilo, 3-fluoro-4-clorobencilo, 3-fluoro-5-clorobencilo, 3-fluoro-6-clorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 3,5-diclorobencilo, 3,6-diclorobencilo, 2,6-diclorobencilo, 2-metilbencilo, 3-metilobencilo, 4-metilobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2-metil-3,3,3-trifluoropropilo, benciloxi, 2-metilobutilo, CN-CH₂CH₂CH₂-, (CH₃)₂CHCH(CH₃)-, 3,3-dimetilbutilo, ciclopropiletilo, 4,4,4-trifluorobutilo, (biciclo[2.2.1]heptan-2-il)metilo, (1-metilciclohexil)metilo, (1-metilciclopentil)metilo, (CH₃)₃CCH(OH)-, ciclobutilmetilo, CH₃C(O)OCH₂C(CH₃)₂CH₂-, (OH)CH₂C(CH₃)₂CH₂-, 1,1-difluoro-2,2-dimetilpropilo, t-butoximetilo, t-butoxi etilo, 2-(4-fluorofenil)etilamino, 4-fluorobencilamino, t-butilamino, 2-ciano-2-metilpropilo, ciclopentiletilo, Ph-O-CH₂-, Ph-O-CH(CH₃)-, 4-fenoxibencilo, PhCH₂OCH₂-, 2-tetrahidropirano, 3,4-diclorofenoximetilo, 3,5-diclorofenoximetilo, 3,6-diclorofenoximetilo, 2,3-diclorofenoximetilo, 2,4-diclorofenoximetilo, 2,5-diclorofenoximetilo, 2,6-diclorofenoximetilo, 2-fluorofenoxietilo, 3-fluorofenoxietilo, 4-fluorofenoxietilo, (tetrahidropiran-4-il)metilo, 3,3-dimetilobutilo, 2-trifluorometoxibencilo, 3-trifluorometoxibencilo, 4-trifluorometoxibencilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, cicloheptilo, 2-indanilo, 1-indanilo, isobutilo, 3,3-difluorociclopentilmetilo, 4,4-difluorociclohexilo, 2,2-difluorociclopropilo, (R_rCF₃CH(CH₃)CH₂-, (S)-CF₃CH(CH₃)CH₂-, CH₃C(O)OCH(t-butilo)-, HOCH(t-butilo)-, 2-tetrahidrofuranilo,



y

en las que la línea ondulada indica el punto de unión del resto de la molécula.

En un grupo preferido de realizaciones de los compuestos que tienen la Fórmula (IX), R^{14} es arilalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{1-4} , arilo o cicloalquilo C_{4-5} , en el que el resto arilo está sustituido con entre 1-2 sustituyentes seleccionados entre $-F$ o $-CF_3$. En determinados ejemplos, R^{14} está seleccionado entre el grupo que consiste en 3,4-difluorobencilo, ciclobutilo, $-CH(s-OH)-t-Bu$, $-CH_2-t-Bu$, $-CH_2CH(CF_3)CH_3$, (R)- $CH_2CH(CF_3)CH_3$, (S)- $CH_2CH(CF_3)CH_3$, $-CH_2CH(CF_3)CH_3$, ciclohexilmetilo, $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, 4-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, ciclobutilmetilo, $-CH_2CH_2-t-Bu$, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, $-CH(CH_3)-t-Bu$, (R)-2-tetrahidrofuranilo, $-CH_2CH(CH_3)CF_3$, ciclopentilo, $-CH_2CH_2CF_3$, 3,3-difluorociclopentilmetilo, 4,4-difluorociclohexilo y 2,2-difluorociclopropilo.

En otro grupo de realizaciones preferido, R^{13} es ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, o ciclohexilmetilo y R^{14} está seleccionado entre el grupo que consiste en 3,4-difluorobencilo, ciclobutilo $-CH(s-OH)-t-Bu$, $-CH_2-t-Bu$, $-CH_2CH(CF_3)CH_3$, (R)- $CH_2CH(CF_3)CH_3$, (S)- $CH_2CH(CF_3)CH_3$, $-CH_2CH(CF_3)CH_3$, ciclohexilmetilo, $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, 4-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, ciclobutilmetilo, $-CH_2CH_2-t-Bu$, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, $-CH(CH_3)-t-Bu$, (R)-2-tetrahidrofuranilo, $-CH_2CH(CH_3)CF_3$, ciclopentilo, $-CH_2CH_2CF_3$, 3,3-difluorociclopentilmetilo, 4,4-difluorociclohexilo y 2,2-difluorociclopropilo.

En la Fórmula (IX), Z^1 es $=N-$ o $=C(R^{16})-$ y Z^2 es $=N-$ o $=C(R^{17})-$, en las que R^{16} y R^{17} son cada uno de forma independiente $-H$, alquilo C_{1-8} , halógeno, $-CN$, haloalquilo C_{1-8} o $-N(R^9)_2$, en el que R^9 es de forma independiente $-H$, alquilo C_{1-8} o arilalquilo C_{1-8} , con la condición de que Z^1 y Z^2 no sean simultáneamente $=N-$. En un grupo de realizaciones, R^{16} está seleccionado entre $-H$, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} o halógeno. En determinados ejemplos, R^{16} está seleccionado entre $-H$, $-F$, $-CF_3$, $-CH_3$ o $-N(CH_3)(CH_2Ph)$. En otro grupo de realizaciones, R^{17} está seleccionado entre $-H$, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} o halógeno. En determinados ejemplos, R^{17} está seleccionado entre $-H$, $-F$, $-CF_3$, CH_3 o $-N(CH_3)(CH_2Ph)$. En una realización, R^{16} y R^{17} son $-H$.

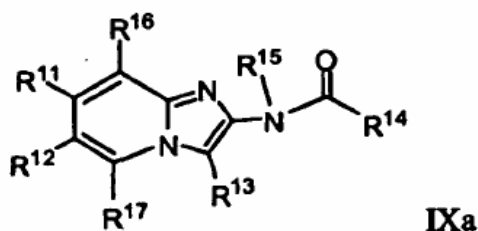
En una realización, R^{11} y R^{16} son $-H$. En otra realización, R^{11} y R^{17} son $-H$. En realizaciones preferidas, R^{11} , R^{16} y R^{17} son $-H$.

En la Fórmula (IX), R^{15} es $-H$, alquilo C_{1-8} o $-C(O)$ alquilo C_{1-8} . En algunas realizaciones, R^{15} es $-H$.

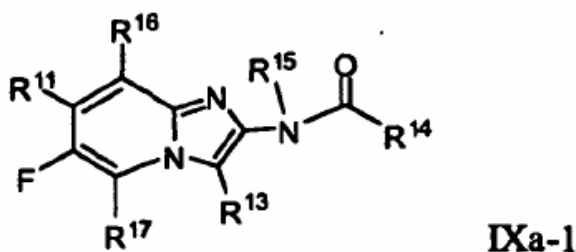
En las anteriores realizaciones de los compuestos que tienen la Fórmula (IX), en cada aparición, "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, es un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, completamente saturado no sustituido a no ser que se especifique otra cosa; en cada aparición, "cicloalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente es un radical de hidrocarburo cíclico, completamente saturado, no sustituido, a no ser que se especifique otra cosa; y en cada aparición, "arilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente es un radical de hidrocarburo aromático monovalente monocíclico, bicíclico o policíclico poliinsaturado. En algunas realizaciones preferidas, "arilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente denota un radical de hidrocarburo aromático monovalente monocíclico, bicíclico o policíclico poliinsaturado no sustituido a no ser que se especifique otra cosa y "heteroarilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente denota grupos arilo no sustituidos (o anillos) que contienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O, o S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el(los) átomo(s) de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados a no ser que se especifique otra cosa.

Subfórmula de la Fórmula (IX)

En un grupo de realizaciones, los compuestos de Fórmula IX, o sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, tienen una Subfórmula (IXa):

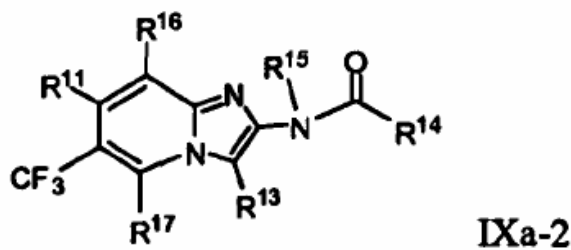


- 5 en la que los sustituyentes R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son tal como se han definido anteriormente en la Fórmula (IX). En determinados casos, en los que R^{16} y R^{17} son cada uno de forma independiente -H, alquilo C_{1-8} , halógeno, -CN, haloalquilo C_{1-8} o $-N(R^9)_2$, en el que R^9 es de forma independiente -H, alquilo C_{1-8} o arilalquilo C_{1-8} . En otros casos, R^{15} es -H. En otros casos más, R^{11} es -H, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -Cl, PhO- o PhCH₂O- y R^{12} es -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -CF₃, PhO-, PhCH₂O- u -OCH₃. En determinados casos, R^{15} es -H. En otros casos, R^{13} es preferiblemente ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- 10 En un segundo grupo de realizaciones, los compuestos de Fórmula IX, o sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, tienen una subfórmula (IXa-1):



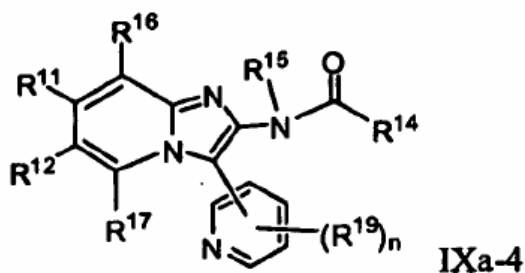
- 15 en la que los sustituyentes, R^{11} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son tal como se he definido anteriormente en la Fórmula (IX). En determinados casos, R^{15} es -H. En determinados casos, R^{13} es preferiblemente ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En un tercer grupo de realizaciones, los compuestos de Fórmula IX, o sus sales hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, tienen una subfórmula (IXa-2):



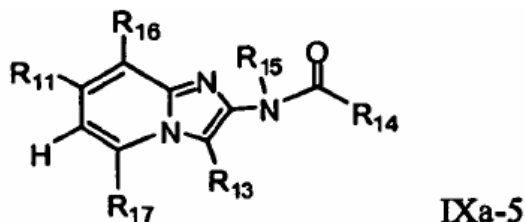
- 20 en la que los sustituyentes, R^{11} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son tal como se han definido anteriormente en la Fórmula (IX). En determinados casos, R^{15} es -H. En determinados casos, R^{13} es preferiblemente ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En un quinto grupo de realizaciones, los compuestos de Fórmula IX, o sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, tienen una subfórmula (IXa-4):



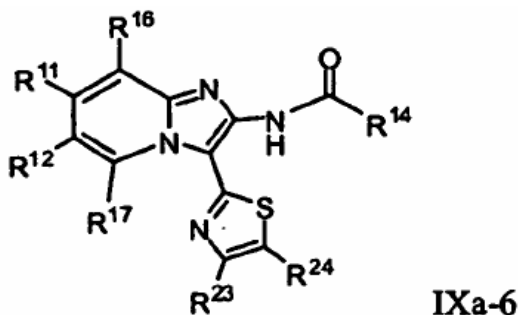
en la que R^{19} está seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, haloalquiloxilo C_{1-8} , alcoxilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , $-CN$ y R^b . El subíndice n es un entero de 0-3. Los sustituyentes, R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son tal como se han definido anteriormente en la Fórmula (IX). En determinados casos, R^{15} es $-H$.

- 5 En un sexto grupo de realizaciones, los compuestos de Fórmula IX, o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, tienen una subfórmula (IXa-5):



en la que los sustituyentes R^{11} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son tal como se han definido anteriormente en la Fórmula (IX). En determinados casos, R^{15} es $-H$. en determinados casos, R^{13} es preferiblemente ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

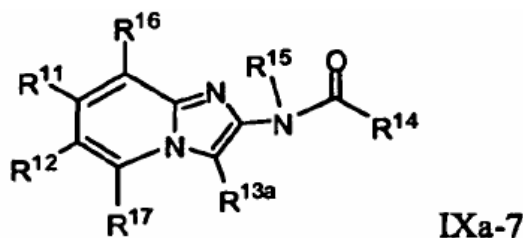
- 10 En un séptimo grupo de realizaciones, los compuestos de Fórmula IX, o una de sus sales, hidratos o solvatos, tienen la subfórmula (IXa-6):



- 15 en la que R^{23} y R^{24} son cada uno de forma independiente $-H$, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , $-CN$, $-NH_2$, $-NH$ alquilo C_{1-8} , $-N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$ o R^e ; o R^{23} y R^{24} se toman junto con los átomos a los cuales se unen para formar un anillo fusionado de 6 miembros. En determinados casos, el anillo fusionado es un anillo de benceno o un anillo de piridina. En otros casos, R^{23} y R^{24} son $-H$. otros sustituyentes, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son tal como se ha definido anteriormente en la Fórmula (IX).

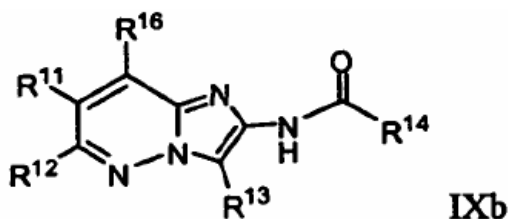
- 20 En determinados casos de los anteriores segundo a séptimo grupos de realizaciones, R^{11} es $-H$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-Cl$, $PhO-$ o $PhCH_2O-$ y R^{12} es $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-CH_3$, $-CF_3$, $PhO-$, $PhCH_2O-$ o $-OCH_3$. En otros casos, R^{11} , R^{16} y R^{17} son $-H$.

En un octavo grupo de realizaciones, los compuestos de Fórmula (IX), o sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, tienen una subfórmula (IXa-7):



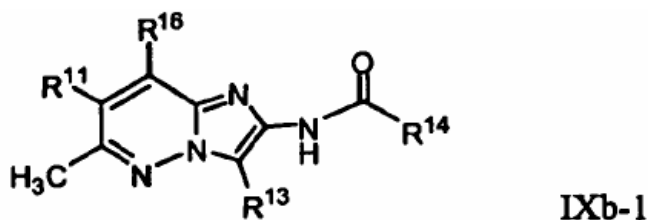
- 25 en la que R^{13a} está seleccionado entre ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo y R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son tal como se ha definido anteriormente en la Fórmula (IX). En determinados casos, R^{13a} es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

En un noveno grupo de realizaciones, los compuestos de Fórmula IX, o sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, tienen una subfórmula (IXb):

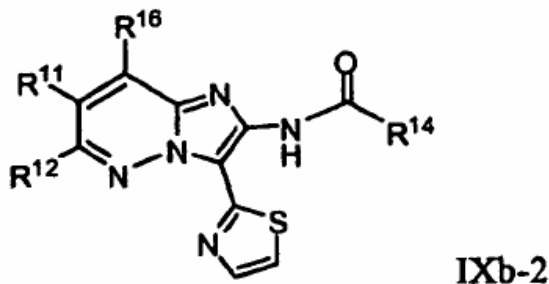


- 5 en la que los sustituyentes R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{16} son tal como se ha definido anteriormente en la Fórmula (IX). En determinados casos, R^{11} es $-H$ y R^{12} es $-Cl$, $-CH_3$ o $-CF_3$. En otros casos, R^{11} y R^{16} son $-H$. En otros casos más, R^{13} es ciclopropilmetilo, ciclopropilo, 2-tiazolilo, benzotiazol-2-ilo, 6-trifluorometil-2-piridilo, 3-trifluorometil-2-piridilo, 4-trifluorometil-2-piridilo o 5-trifluorometil-2-piridilo. En determinados casos, R^{13} es preferiblemente ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En un décimo grupo de realizaciones, los compuestos de Fórmula IX, o sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, tienen una subfórmula (IXb-1):

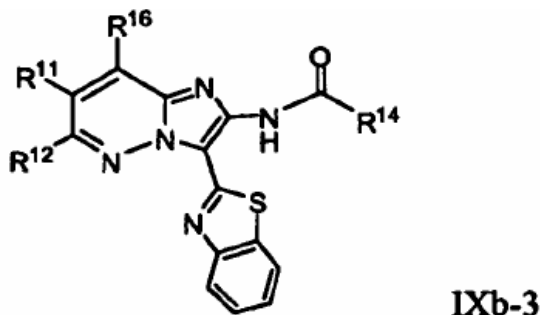


- 10 en la que los sustituyentes R^{11} , R^{13} , R^{14} y R^{16} son tal como se ha definido anteriormente en la Fórmula (IX). En determinados casos, R^{11} es $-H$. En otros casos, R^{11} y R^{16} son $-H$. En otros casos más, R^{13} es ciclopropilmetilo, ciclopropilo, 2-tiazolilo, benzotiazol-2-ilo, 6-trifluorometil-2-piridilo, 3-trifluorometil-2-piridilo, 4-trifluorometil-2-piridilo o 5-trifluorometil-2-piridilo. En determinados casos, R^{13} es preferiblemente ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- 15 En un undécimo grupo de realizaciones, los compuestos de Fórmula IX, o sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, tienen una subfórmula (IXb-2):



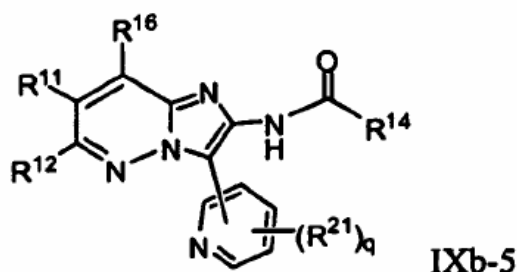
en la que los sustituyentes R^{11} , R^{12} , R^{14} y R^{16} son tal como se ha definido anteriormente en la Fórmula (IX). En determinados casos, R^{11} es $-H$. En otros casos, R^{11} y R^{16} son $-H$.

- 20 En un duodécimo grupo de realizaciones, los compuestos de Fórmula IX o sus sales hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, tienen una subfórmula (IXb-3):



en la que los sustituyentes R^{11} , R^{12} , R^{14} y R^{16} son tal como se ha definido anteriormente en la Fórmula (IX). En determinados casos, R^{11} es $-H$. En otros casos, R^{11} y R^{16} son $-H$.

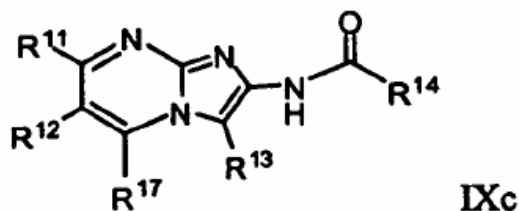
En un decimocuarto grupo de realizaciones, los compuestos de Fórmula IX, o sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, tienen una subfórmula (IXb-5):



5 en la que los sustituyentes R^{11} , R^{12} , R^{14} y R^{16} son tal como se ha definido anteriormente en la Fórmula (IX). En determinados casos, R^{11} es $-H$. En otros casos, R^{11} y R^{16} son $-H$. el subíndice q es un entero de 0-3; y R^{21} está seleccionado de forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, haloalcoilo C_{1-8} , alcoilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , $-CN$ y R^b . En determinados casos, q es 1 o 2 y R^{21} está seleccionado de forma independiente entre - F, $-Cl$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$ o $-CH_3$. En determinados casos, el grupo piridilo es 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo.

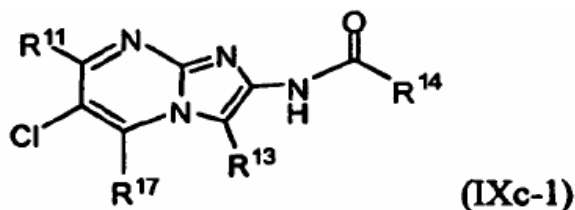
10 En determinados casos de los anteriores noveno a decimocuarto grupos, R^{14} está seleccionado entre el grupo que consiste en 3,4-difluorobencilo, ciclobutilo $-CH(s-OH)-t-Bu$, $-CH_2-t-Bu$, $-CH_2CH(CF_3)CH_3$, (R)- $CH_2CH(CF_3)CH_3$, (S)- $CH_2CH(CF_3)CH_3$, $-CH_2CH(CF_3)CH_3$, ciclohexilmetilo, $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, 4-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, ciclobutilmetilo, $-CH_2CH_2-t-Bu$, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, $-CH(CH_3)-t-Bu$, (R)-2-tetrahidrofuranilo, $-CH_2CH(CH_3)CF_3$, ciclopentilo, $-CH_2CH_2CF_3$, 3,3-difluorociclopentilmetilo, 4,4-difluorociclohexilo y 2,2-difluorociclopropilo.

15 En el decimoquinto grupo de realizaciones, los compuestos de Fórmula IX, o sus sales hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, tienen una subfórmula (IXc):



20 en la que los sustituyentes R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{17} son tal como se ha definido anteriormente en la Fórmula (IX). En determinados casos, R^{11} y R^{17} son $-H$. En determinados casos, R^{13} es preferiblemente ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En el decimosexto grupo de realizaciones, los compuestos de Fórmula IX, o sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, tienen una subfórmula (IXc-1):



25 en la que los sustituyentes R^{11} , R^{13} , R^{14} y R^{17} son tal como se ha definido anteriormente en la Fórmula (IX). En determinados casos, R^{11} y R^{17} son $-H$. En determinados casos, R^{13} es preferiblemente ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

30 En las anteriores realizaciones de los compuestos que tienen las subfórmulas IXa, IXa-1, IXa-2, IXa-4, IXa-5, IXa-6, IXa-7, IXb-1, IXb-2, IXb-3, IXb-3, IXb-5, IXc-5 y IXc-1, en cada aparición, en cada incidencia, "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, es un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, completamente saturado, no sustituido, a no ser que se especifique otra cosa, en cada aparición, "cicloalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente es un radical de hidrocarburo cíclico completamente saturado no sustituido a no ser que se especifique otra cosa; y en cada aparición, "arilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente es un radical de

5 hidrocarburo aromático monovalente monocíclico, bicíclico o policíclico poliinsaturado. En algunas realizaciones preferidas, "arilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente denota un radical de hidrocarburo aromático monovalente monocíclico, bicíclico o policíclico poliinsaturado no sustituido a no ser que se especifique otra cosa y "heteroarilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente denota grupos arilo no sustituidos (o anillos) que
 5 contienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O, o S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el(los) átomo(s) de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados a no ser que se especifique otra cosa.

10 En otros aspectos adicionales, también comprendidos en el alcance de la presente invención están los compuestos de la presente invención que son especies polivalentes o multivalentes, incluyendo, por ejemplo, especies tales como dímeros, trímeros, tetrámeros y homólogos superiores de los compuestos de la presente invención o sus análogos reactivos. Por ejemplo, una construcción dimérica puede ser "homodimérica" o "heterodimérica". Además, las construcciones polivalentes y multivalentes en las que un compuesto de la presente invención o uno de sus análogos reactivos, puede unirse a un marco oligomérico o polimérico (por ejemplo, polilisina, dextrano, hidroxietilalmidón y similares) están comprendidas en el alcance de la presente invención. El marco es
 15 preferiblemente polifuncional (es decir, tiene una matriz de sitios reactivos para unirse a los compuestos de la presente invención). Además, el marco puede derivatizarse con una única especie de la presente invención o más de una especie de la presente invención.

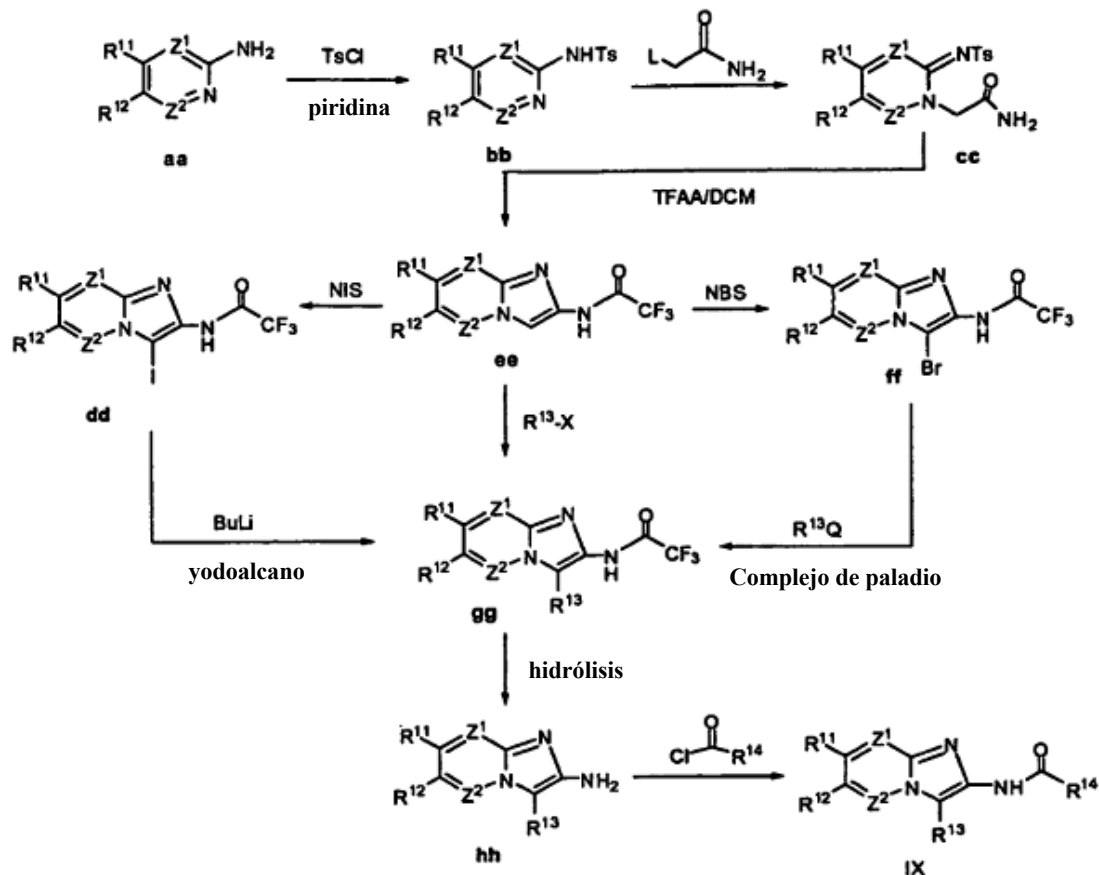
20 En otros aspectos adicionales, además, la presente invención incluye compuestos incluidos en un motivo descrito en el presente documento, que están funcionalizados para dar como resultado compuestos que tienen una solubilidad en agua que está potenciada con respecto a los compuestos análogos que no están funcionalizados de forma similar. De esta manera, en estos otros aspectos, cualquiera de los sustituyentes que se muestra en el presente documento puede sustituirse con radicales análogos que tienen una solubilidad en agua potenciada. Por ejemplo, está comprendido en el alcance de la presente invención, por ejemplo, sustituir un grupo hidroxilo con un diol, o una amina con una amina cuaternaria, hidroxiamina o similar más un resto soluble en agua. En una realización preferida, se proporciona solubilidad en agua adicional mediante la sustitución con un resto que potencia la solubilidad en agua de los compuestos progenitores en un sitio no esencial para la actividad relativa al canal de iones de los compuestos que se muestran en el presente documento. Se conocen en la técnica los procedimientos para potenciar la solubilidad en agua de compuestos orgánicos. Dichos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, funcionalizar un núcleo orgánico con un resto permanentemente cargado, por ejemplo, amonio cuaternario, o un grupo que está
 25 cargado a un pH fisiológicamente relevante, por ejemplo, ácido carboxílico, amina. Otros procedimientos incluyen, añadir a los núcleos orgánicos grupos que contienen hidroxilo o amina, por ejemplo, alcoholes, polioles, poliéteres, y similares. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, polilisina, polietileneimina, poli(etilenglicol) y poli(propilenglicol). Se conocen en la técnica las químicas y estrategias de funcionalización adecuadas para estos compuestos. Véase, por ejemplo, Dunn, R. L., y col., Eds. Polymeric Drugs and Drug Delivery Systems, ACS Symposium Series Vol. 469, American Chemical Society, Washington, D.C. 1991.
 30
 35

II. Preparación de los Compuestos

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar utilizando materiales de partida fácilmente disponibles o intermedios conocidos. Los esquemas sintéticos que se muestran a continuación proporcionan rutas sintéticas a modo de ejemplo para la preparación de los compuestos de la presente invención.

40 Tal como se muestra en los Esquemas y Ejemplos siguientes, existen una variedad de rutas sintéticas mediante las cuales un experto en la técnica puede preparar los compuestos e intermedios de la presente invención. Otras rutas o modificaciones de las rutas presentadas a continuación serán fácilmente evidentes para una persona experta y estarán comprendidas en el alcance de la presente invención. Los esquemas 1 y 2 ilustran dos enfoques sintéticos generales para los compuestos tal como se ha descrito en el presente documento, por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas IX, IXa, IXa-1, IXa-2, IXa-4, IXa-5, IXa-6, IXa-7, IXb-1, IXb-2, IXb-3, IXb-3, IXb-5, IXc, IXc-1, y los
 45 compuestos que se muestran en los Ejemplos 1-5 y en las Tablas 1-5. Estos compuestos se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos que se muestran en los Esquemas de reacción 1-2 y en los procedimientos sintéticos 1-5. En los Esquemas 1 y 2, L es un grupo saliente, tal como -Cl, -Br, -I o tosilato; R' y R'' son sustituyentes no interferentes; X es un grupo halo; y R¹³Q es un organoborano o un compuesto de organocinc, en el que Q puede ser -B(OH)₂, -B(OR')₂, -ZnX u otros agentes adecuados. Otros sustituyentes son tal como se ha
 50 definido en la Fórmula (IX)

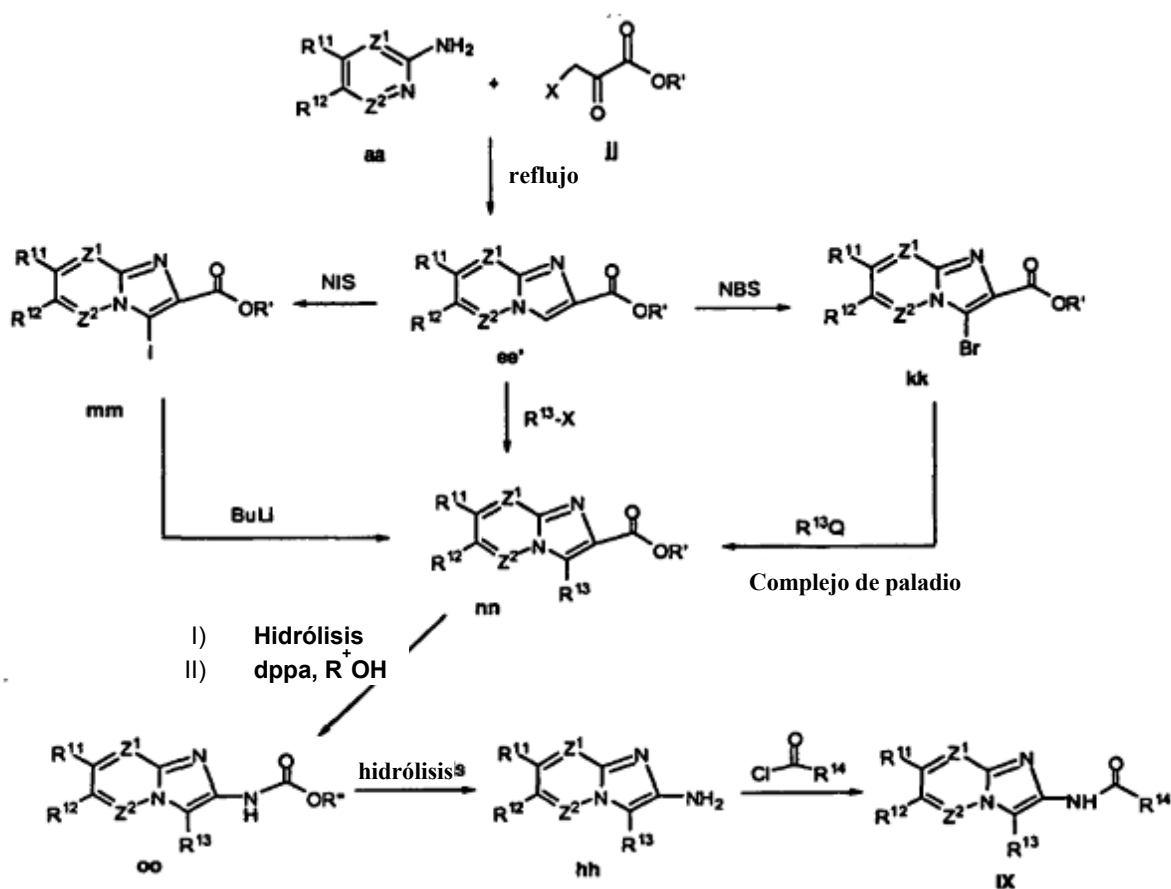
Esquema 1



En el esquema 1, el material de partida (aa) está tanto comercialmente disponible como se puede preparar fácilmente de acuerdo con procedimientos de la bibliografía. El anillo de imidazol fusionado del intermedio clave (ee) se puede preparar mediante ciclación del intermedio (cc) en presencia del ácido trifluoroacético. Se puede preparar el intermedio (cc) haciendo reaccionar el compuesto (aa) con TsCl para formar el compuesto (bb), que se hace reaccionar adicionalmente con una amida sustituida, L-CH₂C(O)NH₂. El compuesto precursor (gg) se puede preparar tanto haciéndolo reaccionar directamente con R¹³X en presencia de un complejo de paladio como convirtiéndolo en los intermedios (ff) y (dd), que se hacen reaccionar directamente con el complejo de R¹³Q/paladio y yodoalcano/BuLi, respectivamente. La hidrólisis posterior del compuesto precursor (gg) produce el compuesto (hh), que se hace reaccionar adicionalmente con un cloruro de acilo, Cl-C(O)R¹⁴ para dar como resultado el compuesto (IX).

De forma alternativa, tal como se muestra en el esquema 2, el anillo de imidazol fusionado del intermedio clave (ee') se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (aa) con el compuesto (jj) en una condición de reflujo. Las transformaciones posteriores del intermedio (ee') con el compuesto (nn) son similares a las descritas en el esquema 1. La formación del compuesto precursor (oo) se lleva a cabo hidrolizando el compuesto (nn) y haciéndolo reaccionar con azida difenilfosfónica. La hidrólisis posterior del compuesto precursor (oo) da como resultado el compuesto (hh), que se hace reaccionar con ClC(O)R¹⁴ para producir el compuesto (IX).

Esquema 2



5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para uso en un procedimiento para tratar, evitar, inhibir o mejorar un trastorno o dolencia del sistema nervioso central o periférico mediante la modulación de un canal de iones potasio, comprendiendo/incluyendo dicho procedimiento: administrar a un sujeto que necesita de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, el trastorno o dolencia está seleccionado entre el grupo que consisten en migraña, ataxia, enfermedad de Parkinson, trastornos bipolares, neuralgia del trigémino, espasticidad, trastornos del humor, tumores cerebrales, trastornos psicóticos, mioquimia, convulsiones, epilepsia, ictus, pérdida de audición y de visión, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria relacionada con la edad, deficiencias de aprendizaje, ansiedad, enfermedades de las neuronas motoras e incontinencia urinaria.

15 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto para uso en un procedimiento para tratar un elemento seleccionado entre epilepsia, degeneración de la retina, dolor, ansiedad, degeneración neuronal y trastorno bipolar mediante la modulación de un canal de potasio dependiente de tensión, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un sujeto que necesita de dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, la dolencia o trastorno está seleccionado entre epilepsia, convulsiones, degeneración de la retina, dolor ansiedad, degeneración neuronal, pérdida de audición y trastorno bipolar. En determinados ejemplo, el dolor es un miembro seleccionado entre dolor neuropático, dolor diabético, dolor somático, dolor cutáneo, dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor debido a migraña, o dolor musculoesquelético. En algún caso, la dolencia o trastorno es epilepsia o convulsiones. En otro caso, la dolencia o trastorno es pérdida de audición. En otro ejemplo más, la dolencia o trastorno es dolor o ansiedad. En otro caso adicional, la dolencia o trastorno es degeneración neuronal. En otro caso, la dolencia o trastorno es degeneración de la retina.

25 **III. Ensayos de moduladores de los canales KCNQ**

Se conocen generalmente en la técnica los ensayos para determinar la capacidad de un compuesto de la presente invención para abrir un canal de iones potasio. Un experto en la técnica es capaz de determinar un ensayo adecuado para investigar la actividad de un compuesto seleccionado de la presente invención en lo que respecta a un canal de iones concreto. Por sencillez, las partes de la siguiente discusión se centran en KCNQ2 como un ejemplo representativo, sin embargo, la discusión se aplica de igual forma al resto de canales de iones potasio.

Los monómeros de KCNQ así como los alelos de KCNQ y las variantes polimórficas son subunidades de los canales de potasio. La actividad de un canal de potasio que comprende subunidades de KCNQ se puede evaluar utilizando una variedad de ensayos *in vitro* e *in vivo*, por ejemplo, la medición de corrientes, la medición del potencial de membrana, la medición del flujo de iones, por ejemplo, potasio o rubidio, la medición de la concentración de potasio, la medición de los segundos mensajeros y de los niveles de transcripción, utilizando los ensayos de crecimiento de levaduras dependientes de potasio, y utilizando, *por ejemplo*, colorantes sensibles a tensión, trazadores radioactivos y electrofisiología de fijación de membranas.

Además, dichos ensayos se pueden utilizar para ensayar activadores de los canales que comprenden KCNQ. Tal como se describe en cualquier parte en el presente documento, los activadores (aperturizantes) del canal de potasio son útiles para tratar diversos trastornos que se pueden atribuir a los canales de potasio. Dichos moduladores son también útiles para la investigación de la diversidad de canales proporcionada por KCNQ y la regulación/modulación de la actividad del canal de potasio proporcionada por KCNQ.

Los posibles moduladores de los canales de potasio de la presente invención, tal como los compuestos de cualquiera de las Fórmulas IX, IXa, IXa-1, IXa-2, IXa-4, IXa-5, IXa-6, IXa-7, IXb-1, IXb-2, IXb-3, IXb-5, IXc, IXc-1, se ensayaron utilizando KCNQ biológicamente activos, que se producían de forma tanto recombinante como natural, o utilizando células naturales, similares a células del sistema nervioso que expresaban la corriente M. Se puede aislar KCNQ, expresarse simultáneamente o expresarse en una célula, o expresarse en una membrana derivada de una célula. En dichos ensayos, KCNQ2 se expresó solamente para formar un canal de potasio homomérico o se expresó simultáneamente con una segunda subunidad (*por ejemplo*, otro miembro de la familia KCNQ, preferiblemente KCNQ3) con el fin de formar un canal de potasio heteromérico. Se probó la modulación utilizando uno de los ensayos *in vitro* o *in vivo* descritos anteriormente. Las muestras o los ensayos que se trataron con un activador potencial del canal de potasio se compararon con las muestras del control sin el compuesto de ensayo, para examinar la extensión de la modulación. Se asignaron muestras del control (no tratadas con activadores a un valor relativo de actividad del canal de potasio de 100. La activación de los canales que comprendían KCNQ2 se consiguió cuando el valor relativo de la actividad del canal de potasio era de 110%, de forma más preferible 130%, de forma más preferible superior a 170%. Los compuestos que aumentan el flujo de iones darán lugar a un aumento detectable en la densidad de la corriente de iones aumentando la probabilidad de que se abra un canal que comprende KCNQ2, disminuyendo la probabilidad de que se cierre, aumentando la conductancia a través del canal, y/o aumentando el número o la expresión de canales.

La actividad de los compuestos de la presente invención puede representarse también por la CE_{50} . En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen una CE_{50} en un ensayo del canal de iones potasio de entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 10 μ M. en otras realizaciones, los compuestos tienen una CE_{50} de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 3 μ M. en otras realizaciones más, los compuestos tienen una CE_{50} de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,5 μ M.

Se pueden evaluar los cambios en el flujo de iones determinando los cambios en la polarización (es decir, el potencial eléctrico) de la célula o la membrana que expresa el canal de potasio que comprende, por ejemplo KCNQ2, KCNQ2/3 o la corriente M. Un medio preferido para determinar cambios en la polarización celular es medir los cambios en la corriente o la tensión con las técnicas del pinzamiento zonal y fijación de membranas, utilizando el modo "unido a célula", el modo "desde el interior" el modo "desde el exterior", el modo "célula perforada", el modo "uno o dos electrodos" o el modo de "célula completa" (*véase, por ejemplo*, Ackerman y col., *New Engl. J. Med.* 336: 1575-1595 (1997)). Las corrientes celulares completas se determinaron convenientemente utilizando la metodología normalizada (*véase, por ejemplo*, Hamil y col., *Pflugers. Archiv.* 391:85 (1981). Otros ensayos conocidos incluyen: ensayos de flujo de rubidio radiomarcado y ensayos de fluorescencia utilizando colorantes sensibles a tensión (*véanse, por ejemplo*, Vestergarrd-Bogind y col., *J. Membrane Biol.* 88: 67-75 (1988); Daniel y col., *J. Pharmacol. Meth.* 25: 185-193 (1991); Holevinsky y col., *J. Membrane Biology* 137: 59-70 (1994)). Se pueden llevar a cabo ensayos para los compuestos capaces de aumentar el flujo de potasio a través de los canales de la corriente M que se encuentran en las células naturales o a través de las proteínas del canal que comprenden KCNQ2 o los heteromultímeros de las subunidades KCNQ mediante la aplicación de los compuestos a una solución de un baño en contacto con y que comprende células que tienen un canal de interés (*véanse, por ejemplo*, Blatz y col., *Nature* 323: 718-720 (1986); Park, *J. Physiol.* 481: 555-570 (1994)). Generalmente, los compuestos que se van a ensayar están presentes en el intervalo de 1 pM a 100 mM.

Se pueden medir los efectos de los compuestos de ensayo sobre la función de los canales mediante los cambios en las corrientes eléctricas o el flujo iónico o por las consecuencias de los cambios en las corrientes y el flujo. Los cambios en la corriente eléctrica o el flujo iónico se midieron tanto mediante aumentos como disminuciones en el flujo de iones tales como los iones de potasio o rubidio. Los cationes se pueden medir de una variedad de maneras normalizadas. Se pueden medir directamente mediante cambios en la concentración de los iones o indirectamente mediante el potencial de membrana o mediante el radiomarcado de los iones. Las consecuencias del compuesto de ensayo sobre el flujo de iones pueden ser bastante diversas. De acuerdo con esto, se puede utilizar cualquier cambio fisiológico adecuado para evaluar la influencia de un compuesto de ensayo sobre los canales de la presente invención. Se pueden medir los efectos de un compuesto de ensayo mediante un ensayo de unión a toxina. Cuando se determinan las consecuencias funcionales utilizando células o animales intactos, se puede medir una variedad de efectos tales como la liberación de un transmisor (por ejemplo, dopamina), la liberación de hormonas (por ejemplo,

insulina), cambios transcripcionales en marcadores genéticos conocidos y no caracterizados (por ejemplo, transferencias Northern), cambios en volúmenes celulares (por ejemplo, en glóbulos rojos), inmunorrespuestas (por ejemplo, activación de los linfocitos T), cambios en el metabolismo celular tales como cambios en el crecimiento celular o el pH, y cambios en los segundos mensajeros intracelulares tales como Ca^{2+} , o nucleótidos cíclicos.

- 5 Los ortólogos de KCNQ2 conferirán generalmente propiedades sustancialmente similares sobre un canal que comprende los mencionados KCNQ2 tal como se ha descrito anteriormente. En una realización preferida, la célula colocada en contacto con un compuesto que se sospecha que es un homólogo de KCNQ2 se evaluó para el aumento o la disminución en el flujo de iones en una célula eucariota, por ejemplo, un oocito de *Xenopus* (por ejemplo, *Xenopus laevis*) o una célula de mamífero tal como una célula CHO o HeLa. Los canales que están
10 afectados por los compuestos de forma similar a los KCNQ2 se consideran homólogos u ortólogos de KCNQ2.

Utilizando ensayos de selección tales como los descritos anteriormente, se probaron los compuestos de la presente invención para determinar su capacidad de abrir los canales de potasio regulados por tensión. En las Tablas 1-5 se muestran los resultados de estos ensayos, en los que los datos se presentan en términos de potencia relativa de los compuestos ensayados entre sí. Los números de los compuestos en las Tablas 1-5 de los compuestos que se
15 muestran en los **Ejemplos 1-5**.

IV. Composiciones farmacéuticas de los moduladores del canal de potasio

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden/incluyen un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto descrito en el presente documento. En un grupo de realizaciones a modo de ejemplo, los compuestos tienen cualquiera de las Fórmulas IX, IXa, IXa-1, IXa-2, IXa-4, IXa-5, IXa-6, IXa-7, IXb-1, IXb-2, IXb-3, IXb-3, IXb-5, IXc y IXc-1. En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende/incluye un compuesto que se muestra en los ejemplos 1-5 y en las
20 Tablas 1-5.

Iva. Formulación de los Compuestos (Composiciones)

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar y administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación orales, parenterales y tópicas. De esta manera, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante inyección, esto es, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal, o intraperitoneal. También, los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar mediante inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. De forma adicional, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía transdérmica. De acuerdo con esto, la presente invención proporciona
25 también composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de las Fórmulas IX, IXa, IXa-1, IXa-2, IXa-4, IXa-5, IXa-6, IXa-7, IXb-1, IXb-2, IXb-3, IXb-3, IXb-5, IXc, IXc-1, **o una de sus sales farmacéuticamente aceptables**.

35 Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser tanto sólidos como líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos, o un material de encapsulación.

40 En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que está en una mezcla con el principio activo finamente dividido. En los comprimidos, el principio activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

Los polvos y los comprimidos contienen preferiblemente entre 5% o 10% a 70% del principio activo. Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera con un punto de fusión bajo, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" se pretende que incluya la formulación del principio activo con material de encapsulación tal como un vehículo que proporciona una cápsula en la que el principio activo con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que está, de esta manera, en asociación con este. De forma similar, se incluyen sellos y comprimidos gruesos. Comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y comprimidos gruesos se
50 pueden utilizar como formas de dosificación sólida adecuadas para la administración oral.

Para preparar supositorios, una cera con un punto bajo de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se funde en primer lugar y el principio activo se dispersa homogéneamente en el anterior, tal como mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes dimensionados convenientemente, se deja enfriar, y por tanto solidificar.

55 Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, soluciones acuosas o acuosas/propilenglicol. Para la inyección parenteral, se pueden formular preparaciones líquidas en solución en una solución acuosa de polietilenglicol.

Pueden prepararse soluciones acuosas adecuadas para el uso oral disolviendo el principio activo en agua y añadiendo colorantes, aromas, estabilizantes, y agentes espesantes adecuados según se desee. Pueden prepararse suspensiones acuosas adecuadas para el uso oral dispersando el principio activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes suspensores naturales o sintéticos bien conocidos.

También están incluidas las preparaciones en forma sólida, que están previstas para que se conviertan, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida para la administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del principio activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, endulzantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

La preparación farmacéutica está preferiblemente en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del principio activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o comprimido grueso por sí misma, o puede ser el número adecuado de cualquiera de estas en forma envasada.

La cantidad de principio activo en una preparación de dosis unitaria puede variarse o ajustarse desde 0,1 mg a 10000 mg, de forma más normal 1,0 mg a 1000 mg, lo más normalmente 10 mg a 500 mg, de acuerdo con la aplicación concreta y la potencia del principio activo. La composición puede, si se desea, contener también otros agentes terapéuticos compatibles.

IVb. Dosificaciones eficaces

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención incluyen composiciones en las que el ingrediente activo está contenido en una cantidad terapéuticamente eficaz, *es decir*, en una cantidad eficaz para alcanzar su fin previsto. La cantidad real eficaz para una aplicación concreta dependerá, *entre otras*, de la dolencia que se está tratando. Por ejemplo, cuando se administran en procedimientos para tratar el dolor o la ansiedad, dichas composiciones contendrán una cantidad de principio activo eficaz para conseguir un grado de reducción en la dolencia que se está tratandoclínicamente relevante. De forma similar, cuando la composición farmacéutica se utiliza para tratar o evitar un trastorno del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson, una cantidad terapéuticamente eficaz reducirá uno o más síntomas característicos de las enfermedades (por ejemplo, temblores) por debajo de un umbral de presión determinado. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención está comprendida en las capacidades de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la divulgación detallada en el presente documento.

Para cualquier compuesto descrito en el presente documento, la cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse inicialmente a partir de los ensayos de cultivos celulares. Las concentraciones en plasma diana serán aquellas concentraciones de compuesto(s) activo(s) que sean capaces de inducir al menos aproximadamente un 50%, 70%, o incluso 90% o se prefieren actualmente alteraciones superiores del flujo del canal de potasio KCNQ. El porcentaje de alteración del canal KCNQ en el paciente se puede controlar para evaluar la pertinencia de la concentración de fármaco en plasma alcanzada, y la dosificación puede ajustarse hacia arriba o hacia abajo para conseguir el porcentaje deseado de alteración.

Como se sabe bien en la técnica, se pueden determinar también cantidades terapéuticamente eficaces para uso en seres humanos a partir de modelos animales. Por ejemplo, se puede formular una dosis para seres humanos de forma que se consiga una concentración en circulación que se ha considerado eficaz en animales. Un modelo animal particularmente útil para prever las dosificaciones anticonvulsivas es el ensayo de electrochoque máximo (Fischer RS, Brain Res. Rev. 14: 245-278 (1989)). Se puede ajustar la dosificación en seres humanos controlando la activación del canal de KCNQ y ajustando la dosificación hacia arriba o hacia abajo, tal como se ha descrito anteriormente.

Se puede determinar también una dosis terapéuticamente eficaz a partir de los datos en seres humanos para compuestos conocidos por presentar actividades farmacológicas similares, tales como retigabine (Rudnfeldt y col., Neuroscience Lett. 282: 73-76 (2000)).

Ajustar la dosis para conseguir la máxima eficacia en seres humanos basándose en los procedimientos descritos anteriormente y otros procedimientos como es bien conocido en la técnica está comprendido en las capacidades del técnico normalmente experto.

A modo de ejemplo, cuando se usa un compuesto de la presente invención en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad ilustrativa tal como epilepsia, se considera que es eficaz una concentración en circulación del compuesto administrado de aproximadamente 0,001 μM a 20 μM , prefiriéndose de aproximadamente 0,01 μM a 5 μM .

Las dosis para la administración oral al paciente de los compuestos descritos en el presente documento, que es el modo preferido de administración para la profilaxis y para el tratamiento de una enfermedad a modo de ejemplo tal como epilepsia, varían normalmente desde aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 10.000 mg/día, más normalmente de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 1.000 mg/día, y los más normalmente de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día. Indicadas en términos de peso corporal del paciente, las dosificaciones típicas varían desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 150 mg/kg/día, más normalmente desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 mg/kg/día, y lo más normalmente desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg/kg/día.

Para el resto de modos de administración, la cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles en plasma del compuesto administrado que sean eficaces para la indicación clínica concreta que se está tratando. Por ejemplo, si las convulsiones epilépticas agudas son la manifestación clínica más dominante, en una realización, se puede administrar un compuesto de acuerdo con la presente invención en concentraciones relativamente elevadas varias veces por día. De forma alternativa, si el paciente presenta solamente convulsiones epilépticas periódicas de manera infrecuente, periódica o irregular, en una realización, puede ser más deseable administrar un compuesto de la presente invención en concentraciones mínimas eficaces y usar un régimen de administración menos frecuente. Esto proporcionará un régimen terapéutico que se corresponde con la gravedad de la enfermedad del individuo.

Utilizando las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, se puede planificar un régimen de tratamiento profiláctico o terapéutico eficaz que no dé lugar a toxicidad sustancial y que además sea completamente eficaz para tratar los síntomas clínicos demostrados por el paciente particular. Esta planificación implicaría la elección cuidadosa del principio activo considerando factores tales como la potencia del compuesto, la biodisponibilidad relativa, el peso corporal del paciente, la presencia y la gravedad de los efectos secundarios adversos, el modo preferido de administración y el perfil de toxicidad del agente seleccionado.

V. Procedimientos para aumentar el flujo de iones en canales de potasio dependientes de tensión

En otro aspecto más, la presente invención proporciona procedimientos para aumentar el flujo de iones a través de canales de potasio dependientes de tensión en una célula. El procedimiento incluye poner en contacto una célula que contiene los canales de iones diana con una cantidad de un compuesto de la presente invención tal como se describe en el presente documento, suficiente para potenciar la actividad de un canal de potasio. En una realización, el procedimiento incluye poner en contacto una célula que contiene los canales de iones diana con una cantidad moduladora del canal de potasio de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas IX, IXa, IXa-1, IXa-2, IXa-4, IXa-5, IXa-6, IXa-7, IXb-1, IXb-2, IXb-3, IXb-3, IXb-5, IXc y IXc-1. Para casos, el compuesto está presente en una cantidad suficiente para potenciar las actividades de un canal de iones potasio.

Los procedimientos proporcionados en este aspecto de la presente invención son útiles para el diagnóstico de las dolencias que se pueden tratar mediante la modulación del flujo de iones a través de canales de potasio dependientes de tensión, o para determinar si un paciente será sensible a los agentes terapéuticos, que actúan abriendo los canales de potasio. En particular, se puede obtener una muestra de células del paciente y ponerse en contacto con un compuesto de la presente invención y se puede medir el flujo de iones con respecto al flujo de iones de la célula y ponerse en contacto con un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas IX, IXa, IXa-1, IXa-2, IXa-4, IXa-5, IXa-6, IXa-7, IXb-1, IXb-2, IXb-3, IXb-3, IXb-5, IXc y IXc-1. Un aumento en el flujo de iones indicará normalmente que el paciente será sensible a un régimen terapéutico de aperturizantes del canal de iones.

VI. Procedimientos para tratar dolencias mediadas por los canales de potasio dependientes de tensión

Los compuestos de las Fórmulas IX, IXa, IXa-1, IXa-2, IXa-4, IXa-5, IXa-6, IXa-7, IXb-1, IXb-2, IXb-3, IXb-3, IXb-5, IXc, IXc-1, o sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables que, entre otros, son útiles en el tratamiento de una gama de dolencias, trastornos y enfermedades mediante la modulación del flujo de iones potasio a través de los canales de potasio dependientes de tensión. Más concretamente, la presente invención proporciona compuestos, composiciones y procedimientos que son útiles en el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central o periférico (por ejemplo, migraña, ataxia, enfermedad de Parkinson, trastornos bipolares, neuralgia del trigémino, espasticidad, trastornos del humor, tumores cerebrales, trastornos psicóticos, mioquimia, convulsiones, epilepsia, pérdida de audición y de visión, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria relacionada con la edad, deficiencias en el aprendizaje, ansiedad y enfermedades de las neuronas motoras), y como agentes neuroprotectores (por ejemplo, para evitar el ictus y similares). Los compuestos de la presente invención tienen uso como agentes para tratar los estados convulsivos, por ejemplo que siguen a epilepsia, epilepsia menor, epilepsia psicomotora o convulsiones focales. Los compuestos de la presente invención son también útiles en el tratamiento de estados de enfermedad tales como el trastorno del reflujo gastroesofágico y los trastornos de hipomotilidad gastrointestinal.

Los compuestos de la presente invención son también útiles en el tratamiento, la prevención, la inhibición y la mejora del impulso de incontinencia urinaria conocido también como inestabilidad de la vejiga, vejiga neurogénica, disfunción en el almacenamiento y el vaciado de la vejiga, vejiga hiperactiva o hiperactividad del músculo detrusor.

Los procedimientos de la presente invención incluyen también la prevención y el tratamiento del estrés mixto y del impulso de incontinencia urinaria, incluyendo el asociado con dolencias secundarias tales como hipertrofia de la próstata. Los procedimientos de la presente invención son útiles para inducir, ayudar o mantener a un deseable control de la vejiga en un mamífero que experimenta o es susceptible a inestabilidad de la vejiga o incontinencia urinaria. Estos procedimientos incluyen la prevención, el tratamiento o la inhibición de las dolencias urinarias relacionadas con la vejiga y la inestabilidad de la vejiga, incluyendo la inestabilidad idiopática de la vejiga, enuresis nocturna, nocturia, disfunción en el almacenamiento y el vaciado de la vejiga e incontinencia urinaria. También se puede tratar o evitar mediante los procedimientos de la presente invención la inestabilidad de la vejiga secundaria a la hipertrofia de la próstata. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también para estabilizar la vejiga y para tratar o evitar la incontinencia que impulsa la incontinencia urinaria, la incontinencia urinaria por estrés o una combinación de incontinencia por impulso y estrés en un mamífero, que se puede denominar también como incontinencia mixta por impulso y estrés. Estos procedimientos incluyen la asistencia en la prevención o el tratamiento de la incontinencia urinaria asociada con dolencias secundarias tales como hipertrofia de la próstata. Estos procedimientos se pueden utilizar para permitir a un receptor controlar la urgencia y la frecuencia de la micción. Los procedimientos de la presente invención incluyen el tratamiento, la prevención, la inhibición y la mejora del impulso de la incontinencia urinaria conocido también como inestabilidad de la vejiga, vejiga neurogénica, disfunción en el almacenamiento y el vaciado de la vejiga, vejiga hiperactiva, hiperactividad del músculo detrusor, hiperreflexia del músculo detrusor o vejiga sin inhibición.

Tal como se ha descrito anteriormente, los procedimientos de la presente invención incluyen los tratamientos, la prevención, la inhibición o la mejora de la vejiga hiperactiva o inestable, la vejiga neurogénica, el impulso sensor de la vejiga, o la vejiga hiperrefléxica. Estos usos incluyen, pero no se limitan a, los de las actividades e inestabilidades de la vejiga en los que el impulso urinario está asociado con prostatitis, hipertrofia prostática, cistitis intersticial, infecciones del tracto urinario o vaginitis. Los procedimientos de la presente invención se pueden usar también para ayudar en la inhibición o corrección de las dolencias del síndrome de frecuencia-impulso, y vejiga perezosa conocida también como síndrome de vaciado infrecuente. Los procedimientos de la presente invención pueden usarse también para tratar, evitar, inhibir o limitar la incontinencia urinaria, la inestabilidad urinaria o el impulso urinario asociados con o resultantes de las administraciones de otras medicaciones, incluyendo diuréticos, antagonistas de la vasopresina, agentes anticolinérgicos, sedantes o agentes hipnóticos, narcóticos, agonistas alfa-adrenérgicos, antagonistas alfa-adrenérgicos, o bloqueantes del canal de calcio.

Además, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento del dolor, por ejemplo, el dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor debido a migraña, y dolor musculoesquelético. Los compuestos son también útiles para tratar dolencias, que pueden por sí mismas ser el origen del dolor, por ejemplo, dolencias inflamatorias, que incluyen dolencias artríticas (por ejemplo, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y artritis gotosa) y dolencias inflamatorias no articulares (por ejemplo, síndrome de disco herniado, roto y con prolapso, bursitis, tendinitis, tenosinovitis, síndrome de fibromialgia, y otras dolencias asociadas con esguince de ligamentos y distensión musculoesquelética regional). Los compuestos particularmente preferidos de la presente invención son menos ulcerogénicos que otros agentes antiinflamatorios (por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno y aspirina). Además, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de dolencias y el dolor asociado con tono musculoesquelético aumentado anómalamente.

El dolor fisiológico es un mecanismo protector importante diseñado para protegerse del peligro de estímulos potencialmente perjudiciales procedentes del entorno externo. El sistema funciona a través de un conjunto específico de neuronas sensoras primarias y se activa mediante estímulos nocivos a través de mecanismos transductores periféricos (véase Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164 para una revisión). Estas fibras sensoras son conocidas como nociceptores y son axones de diámetro característicamente pequeño con velocidades de conducción lentas. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad del estímulo nocivo y en virtud de su proyección topográficamente organizada en la médula espinal, la localización del estímulo. Los nociceptores se encuentran en las fibras nerviosas nociceptivas de las cuales existen dos tipos principales. Unas fibras A-delta (mielinadas) y unas fibras C (no mielinadas). La actividad generada por la entrada del nociceptor se transfiere tras un complejo procesamiento en el cuerno dorsal, tanto de forma directa como mediante los núcleos de transmisión del tronco cerebral, al complejo ventrobasal del tálamo y a continuación en la corteza, en la que se genera la sensación de dolor.

El dolor puede clasificarse generalmente como agudo o crónico. El dolor agudo comienza súbitamente y es de corta duración (usualmente doce semanas o menos) Está normalmente asociado con una causa específica tal como una lesión específica y es a menudo intenso y grave. Se trata del tipo de dolor que se puede producir tras lesiones específicas resultantes de cirugía, trabajo dental, una distensión, o un esguince. El dolor agudo no da como resultado generalmente ninguna respuesta fisiológica persistente. En contraste, el dolor crónico es un dolor de larga duración que persiste normalmente durante más de tres meses y conduce a significativos problemas fisiológicos y emocionales. Los ejemplos comunes de dolor crónico son dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética), síndrome de túnel carpiano, dolor en la espalda, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor artrítico y dolor postquirúrgico crónico.

Cuando se produce una lesión sustancial en el tejido corporal, debido a enfermedad o trauma, las características de la activación nociceptora se alteran y existe sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y

centralmente cuando los nociceptores finalizan. Estos efectos conducen a una elevación de la sensación de dolor. En el dolor agudo, estos mecanismos pueden ser útiles, promoviendo comportamientos protectores que pueden permitir que tengan lugar mejores procesos de reparación. La expectativa normal sería que la sensibilidad volviera a la normalidad una vez que la lesión ha cicatrizado. Sin embargo, en muchos estados crónicos de dolor, la hipersensibilidad perdura más allá del proceso de curación y es a menudo debida a una lesión del sistema nervioso. Esta lesión da lugar a menudo a anomalías en las fibras nerviosas sensoras asociadas con una mala adaptación y actividad anómala (Woolf & Salter, 2000, *Science*, 288, 1765-1768).

El dolor clínico está presente cuando el malestar y las sensibilidades anómalas son una característica de los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser muy heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas dolorosos. Dichos síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, palpitante, o punzante; 2) respuestas de dolor exageradas a estímulos nocivos (hiperalgesia), y 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia - Meyer y col., 1994, *Textbook of Pain*, 13-44). Aunque los pacientes que padecen de diversas formas de dolor agudo y crónico pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y pueden, por tanto, requerir diferentes estrategias de tratamiento. El dolor puede por tanto también dividirse en numerosos de diferentes subtipos de acuerdo con las diferentes patofisiologías, incluyendo el dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

El dolor nociceptivo está inducido por lesión del tejido o por estímulos intensos con el potencial de producir una lesión. Los dolores aferentes se activan mediante la transducción de los estímulos realizada por los nociceptores situados en el sitio de la lesión y activan neuronas de la médula espinal a la altura de sus terminaciones. Este se transmite a continuación a los tractos espinales en el cerebro donde el dolor es percibido (Meyer y col., 1994, *Textbook of Pain*, 13-44). La activación de los nociceptores activa los dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielinadas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor intenso y punzante, mientras que las fibras C no mielinadas transmiten a una velocidad más lenta y transmiten un dolor sordo o molesto. El dolor nociceptivo de moderado a grave intenso es una característica destacada del dolor procedente de traumatismo en el sistema nervioso central, distensiones/esguinces, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor posoperativo (dolor que sigue a cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor por cáncer y dolor de espalda. El dolor por cáncer puede ser un dolor crónico tal como un dolor relacionado con tumor (por ejemplo, dolor de huesos, dolor de cabeza, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con el tratamiento contra el cáncer (por ejemplo, síndrome postquimioterapia, síndrome de dolor postquirúrgico crónico o síndrome posterior a la radiación). El dolor por cáncer puede producirse también en respuesta a la quimioterapia, la inmunoterapia, el tratamiento con hormonas. El dolor en la espalda puede ser debido a discos intervertebrales herniados o rotos o anomalías en las articulaciones de la faceta lumbar, las articulaciones sacroilíacas, los músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior. El dolor en la espalda puede resolverse naturalmente, pero en algunos pacientes, en los que este perdura durante 12 semanas, llega a ser una dolencia crónica debida a una lesión o disfunción primaria que puede ser particularmente debilitante.

En la actualidad, el dolor neuropático se define como un dolor iniciado o producido por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso. El daño en los nervios se puede producir por traumatismo y enfermedad y de esta manera, el término 'dolor neuropático' abarca muchos trastornos con diversas etiologías. Estos incluyen, pero no se limitan a, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor central posterior a ictus, y dolor asociado con alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia de vitaminas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene un papel protector. Se encuentra a menudo presente cuando se ha disipado la causa principal, comúnmente, después de años, disminuyendo significativamente la calidad de vida del paciente (Woolf y Mannion, 1999, *Lancet*, 353, 1959-1964). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que a menudo son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf & Decosterd, 1999, *Pain Supp.*, 6, S141-S147; Woolf y Mannion, 1999, *Lancet*, 353, 1959-1964). Incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, y dolor evocado, paroxístico o anormal, tal como hiperalgesia (aumento de la sensibilidad a un estímulo nocivo) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de acontecimientos bioquímicos y celulares, que se activa en respuesta a una lesión del tejido o a la presencia de sustancias extrañas, que dan como resultado hinchazón y dolor (Levine y Taiwo, 1994, *Textbook of Pain*, 45-56). El dolor artrítico es el dolor inflamatorio más común. La enfermedad reumatoide es una de las lesiones inflamatorias crónicas más comunes en los países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa común de discapacidad. La etiología exacta de la artritis reumatoide es desconocida, pero la hipótesis corriente sugiere que pueden ser factores genéticos y microbianos importantes (Grennan y Jayson, 1994, *Textbook of Pain*, 397-407). Se ha estimado que casi 16 millones de estadounidenses tienen síntomas osteoartroíticos (OA) o de enfermedad degenerativa de las articulaciones, haciendo de este un problema de salud pública de enorme magnitud (Houge y Mersfelder, 2002, *Ann Pharmacother.*, 36, 679-686; McCarthy y col., 1994, *Textbook of Pain*, 387-395). La mayor parte de pacientes con osteoartritis solicitan atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo sobre la función psicosocial y física y se sabe que da lugar a discapacidad más adelante en la vida. La espondilitis anquilosante es también una enfermedad reumática que da lugar a artritis de las articulaciones espinales y sacroilíacas. Varía desde episodios intermitentes de dolor en la espalda que se producen a lo largo de la vida a una enfermedad crónica grave que ataca las articulaciones espinales periféricas y otros órganos del cuerpo.

Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral, que incluye el dolor asociado con la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). El dolor visceral es un dolor asociado con las vísceras, que abarca los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, el bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado con las vísceras puede dividirse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) que producen dolor de forma habitual incluyen la enfermedad intestinal funcional (FBD) y la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). Estos trastornos GI incluyen un amplio intervalo de patologías que están actualmente solo moderadamente controladas, incluyendo, con respecto a la FBD, el reflujo gastroesofágico, la dispepsia, el síndrome del intestino irritable (IBS) y el síndrome de dolor abdominal funcional (SDAF) y, con respecto a la IBD, enfermedad de Crohn, ileitis y colitis ulcerosa, todos los cuales producen regularmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con dismenorrea, cistitis y pancreatitis y dolor pélvico.

Debe señalarse que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y de esta manera pueden clasificarse en más de un área, por ejemplo, el dolor en la espalda y el dolor por cáncer tienen ambos componentes nociceptivos y neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

- dolor resultante de trastornos musculoesqueléticos, que incluye mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glicogenolisis, polimiositis y piomiositis;
 - dolor de corazón y vascular, que incluye el dolor producido por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodoma e isquemia musculoesquelética;
- dolor de cabeza, tal como migraña (que incluye migraña con aura y migraña sin aura, cefalea en racimos, dolor de cabeza de tipo tensional mezclado con cefalea y dolor de cabeza asociado con trastornos vasculares; y dolor orofacial, que incluye dolor dental, dolor ótico, síndrome de boca ardiente y dolor miofascial temporomandibular.

Los compuestos de la presente invención se pueden también usar en el tratamiento de la ansiedad (por ejemplo, trastornos de ansiedad). Los trastornos de ansiedad se definen en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (tercera Edición revisada en 1987, publicada por la American Psychiatric Association, Washington, D.C., véanse las páginas 235 a 253), como dolencias psiquiátricas que tienen síntomas de ansiedad y comportamiento de huida como rasgos característicos. Incluidos entre dichos trastornos están el trastorno de ansiedad generalizada, la fobia simple y el trastorno de pánico.

La ansiedad se produce también como síntoma asociado con otros trastornos psiquiátricos, por ejemplo, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por estrés postraumático, esquizofrenia, trastornos del humor y trastornos depresivos mayores, y con dolencias clínicas orgánicas que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y otros trastornos físicamente incapacitantes.

A la vista del descubrimiento anteriormente señalado, la presente invención proporciona compuestos, composiciones, y procedimientos para aumentar el flujo de iones en los canales de potasio dependientes de tensión, particularmente aquellos canales responsables de la corriente M. Tal como se usa en el presente documento, el término "corriente M", "canales responsables de la corriente M" y similares, se refiere a una activación lenta, sin inactivación, canal de K^+ regulado por tensión con desactivación lenta. La corriente M es activa a voltajes cercanos al umbral para la generación de un potencial de acción en una amplia variedad de células neuronales, y de esta manera, es un importante regulador de la excitabilidad neuronal.

Recientemente, se ha demostrado que los miembros de la familia del canal de potasio dependiente de tensión estaban implicados directamente en las enfermedades del sistema nervioso central o periférico. Se demuestra ahora que los heterociclos de los anillos fusionados proporcionados en el presente documento actúan como moduladores del canal del potasio.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno o dolencia del sistema nervioso central o periférico mediante la modulación de un canal de potasio dependiente de tensión. En este procedimiento, se administra a un sujeto que necesita de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto que tiene cualquiera de las Fórmulas IX, IXa, IXa-1, IXa-2, IXa-4, IXa-5, IXa-6, IXa-7, IXb-1, IXb-2, IXb-3, IXb-3, IXb-5, IXc y IXc-1. En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar, evitar, inhibir o mejorar un trastorno o dolencia del sistema nervioso central o periférico mediante la modulación de un canal de iones potasio. El procedimiento incluye administrar a un sujeto (es decir, un mamífero o un ser humano) que necesita de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas IX, IXa, IXa-1, IXa-2, IXa-4, IXa-5, IXa-6, IXa-7, IXb-1, IXb-2, IXb-3, IXb-3, IXb-5, IXc y IXc-1.

Los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles como moduladores del canal de potasio y encuentran utilidad terapéutica mediante la modulación de los canales de potasio dependientes de tensión en el tratamiento de enfermedades o dolencias. Los canales de potasio diana de los compuestos de la invención se describen en el presente documento como canales de potasio dependientes de tensión tales como los canales de potasio KCNQ. Tal como se ha señalado anteriormente, estos canales pueden incluir homomultímeros y heteromultímeros de KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4, KCNQ5 y KCNQ6. Un heteromultímero de dos proteínas, por

- ejemplo, KCNQ2 y KCNQ3 se denomina como, por ejemplo, KCNQ2/3, KCNQ3/5, etc. Las dolencias que se pueden tratar con los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incluir, pero no limitarse a, trastornos del sistema nervioso central o periférico (por ejemplo, migraña, ataxia, enfermedad de Parkinson, trastornos bipolares, neuralgia del trigémino, espasticidad, trastornos del humor, tumores cerebrales, trastornos psicóticos, mioquimia, convulsiones, epilepsia pérdida de audición y de visión, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria relacionada con la edad, deficiencias en el aprendizaje, ansiedad, y enfermedades de las neuronas motoras). Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden también servir como agentes neuroprotectores (por ejemplo, para evitar el ictus y similares). En una realización preferida, la dolencia o trastorno que se va a tratar es epilepsia o convulsiones. En otra realización preferida, la dolencia o trastorno es la pérdida de audición.
- 5
- 10 En el uso terapéutico para el tratamiento de la epilepsia u otras dolencias neurológicas, los compuestos utilizados en el procedimiento farmacéutico de la presente invención se administran a una dosificación inicial de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg diariamente. Un intervalo de dosis diaria de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg es más normal. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo de las necesidades del paciente, la gravedad de la dolencia que se está tratando, y el compuesto que se está empleando. La determinación de la dosificación adecuada para una situación concreta está comprendida en los conocimientos del especialista experto a cargo del tratamiento. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas, que son menores que la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, se aumenta la dosificación en incrementos pequeños hasta que se alcanza el efecto óptimo según las circunstancias. Por conveniencia, si se desea, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día.
- 15
- 20 En un grupo de realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto tal como se ha descrito en el presente documento, o una de sus sales hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptable, para uso como un medicamento. En una realización, el compuesto tiene cualquiera de las Fórmulas IX, IXa, IXa-1, IXa-2, IXa-4, IXa-5, IXa-6, IXa-7, IXb-1, IXb-2, IXb-3, IXb-3, IXb-5, IXc y IXc-1. En otra realización, el compuesto tiene cualquiera de las Fórmulas IX, IXa, IXa-1, IXa-2, IXa-4, IXa-5, IXa-6, IXa-7, IXb-1, IXb-2, IXb-3, IXb-3, IXb-5, IXc y IXc-1.
- 25
- 30 En otro grupo de realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto tal como se ha descrito en el presente documento, o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento, la prevención, la inhibición o la mejora de un trastorno o dolencia del sistema nervioso central o periférico. Los trastornos o dolencias a modo de ejemplo incluyen migraña, ataxia, enfermedad de Parkinson, trastornos bipolares, neuralgia del trigémino, espasticidad, trastornos del humor, tumores cerebrales, trastornos psicóticos, mioquimia, convulsiones, epilepsia, ictus, pérdida de audición y visión, enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria relacionada con la edad, deficiencias en el aprendizaje, degeneración de la retina, ansiedad por dolor, degeneración neuronal, enfermedades de las neuronas motoras e incontinencia urinaria. En una realización, el compuesto tiene cualquiera de las Fórmulas IX, IXa, IXa-1, IXa-2, IXa-4, IXa-5, IXa-6, IXa-7, IXb-1, IXb-2, IXb-3, IXb-3, IXb-5, IXc y IXc-1.
- 35
- 40 En otro grupo más de realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto tal como se ha descrito en el presente documento, o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para tratar, evitar, inhibir o mejorar un trastorno o dolencia del sistema nervioso central o periférico. Los trastornos o dolencias a modo de ejemplo incluyen migraña, ataxia, enfermedad de Parkinson, trastornos bipolares, neuralgia del trigémino, espasticidad, trastornos del humor, tumores cerebrales, trastornos psicóticos, mioquimia, convulsiones, epilepsia, ictus, pérdida de audición y visión, enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria relacionada con la edad, deficiencias en el aprendizaje, degeneración de la retina, ansiedad por dolor, degeneración neuronal, enfermedades de las neuronas motoras e incontinencia urinaria. En una realización, el compuesto tiene cualquiera de las Fórmulas IX, IXa, IXa-1, IXa-2, IXa-4, IXa-5, IXa-6, IXa-7, IXb-1, IXb-2, IXb-3, IXb-3, IXb-5, IXc y IXc-1.

45 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar, la invención que se reivindica.

- Los compuestos incluidos en el ámbito de la presente invención se pueden sintetizar como se indica a continuación, usando una variedad de reacciones conocidas del experto en la técnica. Un experto en la técnica también reconocerá que se pueden emplear procedimientos alternativos para sintetizar los compuestos de la presente invención, y los enfoques descritos en el cuerpo del presente documento no son exhaustivos, pero proporcionan rutas ampliamente aplicables y prácticas para conseguir los compuestos de interés.
- 50

Algunas moléculas reivindicadas en esta patente pueden existir en diferentes formas enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas, y se reivindican todas las variantes de dichos compuestos.

- El experto en la técnica también reconocerá que, en los procedimientos de elaboración habituales en química orgánica, se utilizan ácidos y bases frecuentemente. En los procedimientos experimentales descritos en la presente patente se producen a menudo sales de los compuestos precursores, si tienen la acidez o basicidad intrínseca necesaria.
- 55

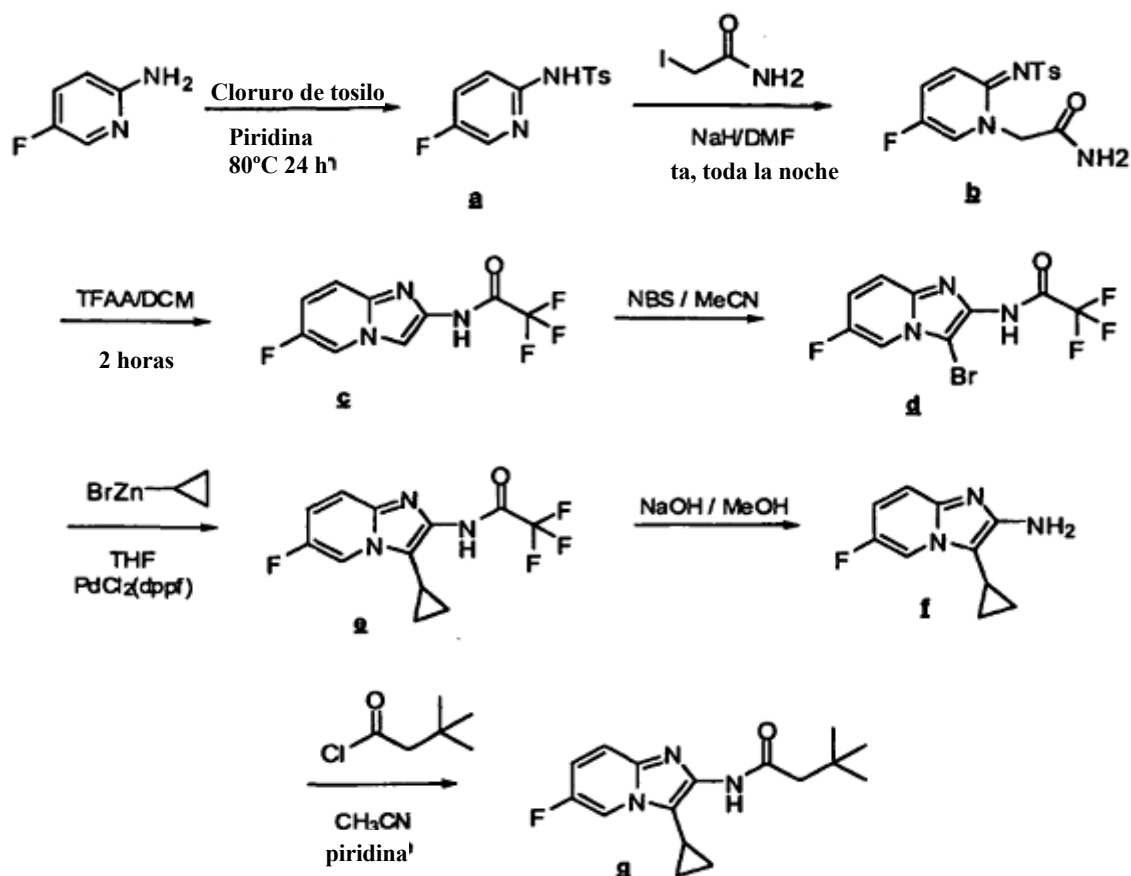
En los ejemplos siguientes, salvo que se indique otra cosa, las temperaturas se proporcionan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente (típicamente en un intervalo de aproximadamente 18-25 °C; la evaporación del solvente se llevó a cabo en un evaporador rotatorio a presión reducida (típicamente, 4,5-30 mm Hg) con una temperatura de baño de hasta 60 °C; el curso de las reacciones fue seguido típicamente mediante TLC y los tiempos de reacción se proporcionan solo con fines ilustrativos; los puntos de fusión no se han corregido; los productos mostraron datos de RMN ¹H y/o microanalíticos correctos; los rendimientos se proporcionan solo con fines ilustrativos, y también se utilizaron las siguientes abreviaturas convencionales: pf (punto de fusión), l (litro(s)), ml (mililitros), mmol (milimoles), g (gramos), mg (miligramos), min (minutos), y h (horas).

Los compuestos se prepararon usando cinco procedimientos relacionados que se describen en detalle a continuación. Los Ejemplos 1-5 ilustran cada procedimiento junto con los compuestos preparados utilizando dicho procedimiento.

Ejemplo 1

Preparación de N-(3-ciclopropil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida (g)

Procedimiento 1



Síntesis de N-(5-fluoro-piridin-2-il)-4-metil-bencenosulfonamida (a): la 2-amino-5-fluoropiridina (25 g, 0,22 moles) en piridina (100 ml) se trató en porciones con cloruro de p-toluensulfonilo (47,5 g, 0,25 moles) y se calentó hasta 80 °C durante 2 horas. El material enfriado se concentró para eliminar la mayoría de la piridina. La solución viscosa resultante se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y a continuación con 200 ml de agua. La suspensión resultante se agitó durante aproximadamente una hora para desmenuzar los sólidos y a continuación se filtró. La torta del filtró se lavó con agua y a continuación con acetato de etilo frío, se secó para dar 59 g de un sólido color marrón claro. Rf 0,43, 50% acetato de etilo/hexanos; MS *m/z* 266 (M+H).

Síntesis de 2-(5-fluoro-2-(tosilimino)piridin-1(2H)-il)acetamida (b): el hidruro de sodio (5,0 g, 0,21 mol) en N,N-dimetilformamida (370 ml) se trató en porciones con N-(5-fluoro-piridin-2-il)-4-metil-bencenosulfonamida (compuesto a, 50 g, 0,2 mol). Tras agitar durante 20 minutos, se agregó yodoacetamida (30 g, 0,2 moles) en una porción. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el solvente para dar un sólido color marrón. El material bruto se diluyó con 500 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua y se agitó durante 2 horas. El sólido se recogió por filtración y se secó para dar 36 g de 2-(5-fluoro-2-(tosilimino)piridin-1(2H)-il)acetamida. Rf 0,37, acetato de etilo puro MS *m/z* 324 (M+H).

Síntesis de 2,2,2-trifluoro-N-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida (c): la 2-(5-fluoro-2-(tosilimino) piridin-1(2H)-il)acetamida (compuesto **b**, 36g, 0,11 mol) se capturó en 360 ml de diclorometano y se trató con 135 ml de TFAA y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El solvente se eliminó y el residuo se capturó en acetato de etilo y bicarbonato de sodio sat. y se agitó hasta que cesó el desprendimiento de gas. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un sólido de color amarillo claro (33 g). El sólido bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (0-100% acetato de etilo/hexano) para dar 17 g de 2,2,2-trifluoro-N-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida. Rf 0,39, 50% acetato de etilo/hexanos; MS *m/z* 248 (M+H).

Síntesis de N-(3-bromo-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (d): se añadió N-bromosuccinimida (2,96 g, 0,0166 mol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-acetamida (compuesto **c**, 3.74 g, 0,0151 mol) en acetonitrilo (70 ml) y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el producto bruto se capturó en acetato de etilo, se lavó con agua, se recogió la capa orgánica, se secó con Na₂SO₄, se concentró *in vacuo* y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (50% acetato de etilo/hexanos) para dar producto como un sólido de color crema. Rf 0,47, 50% acetato de etilo/hexanos; MS *m/z* 327 (M+H).

Síntesis de N-(3-ciclopropil-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (e): se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0797 g, 0,00069 mol) a una solución de bromuro de ciclopropilcinc 0,50 M en tetrahidrofurano (4,1 ml) y N-(3-bromo-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (compuesto **d**, 0,225 g, 0,000690 mol) en tetrahidrofurano (20,0 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadió más cantidad de bromuro de ciclopropilcinc 0,50 M (4,1 ml) en tetrahidrofurano y de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,080 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se concentró *in vacuo* y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (50% acetato de etilo/hexanos) para dar N-(3-ciclopropil-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida como un sólido color amarillo. Rf 0,46, 50% acetato de etilo/hexanos; MS *m/z* 287 (M+H).

Síntesis de 3-ciclopropil-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilamina (f): se añadió hidróxido de sodio 6,00 M en agua (1,0 ml) a una solución de N-(3-ciclopropil-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (compuesto **e**, 0,197 g, 0,000617 mol) en metanol (2,00 ml, 0,0494 mol) y tetrahidrofurano (2,0 ml, 0,0246 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* hasta sequedad y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (5% metanol/diclorometano) como un sólido color amarillo. Rf 0,41, 5% metanol/ diclorometano; MS *m/z* 192 (M+H).

Síntesis de N-(3-Ciclopropil-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetil-butiramida (g): se añadió cloruro de terc-butil acetilo (0,040 ml, 0,00029 mol) a una solución de 3-ciclopropil-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilamina (compuesto **f**, 0,054 g, 0,00027 mol) en acetonitrilo (5,00 ml) que contenía piridina (0,0637 g, 0,00081 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (50% acetato de etilo/hexanos hasta acetato de etilo puro) para dar N-(3-ciclopropil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetil-butiramida como un sólido color amarillo. Rf 0,41, 5% metanol/diclorometano; MS *m/z* 289 (M+H). SH-SY5Y_CE₅₀ (μM): 2,5464.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del **Procedimiento 1**. En una realización, se usó 2-aminopiridazina como material de partida para la preparación de compuestos 67, 68, 74, 76 y 78, que contenía un resto imidazo[1,2-b]piridazina. El número indicado a continuación de cada compuesto relacionado a continuación corresponde al número de compuesto relacionado en la Tabla 1.

Sigue a continuación una lista de los compuestos preparados mediante el **Procedimiento 1**:

2,2,2-trifluoro-N-(5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 8 indica que el compuesto no forma parte de la invención.

3,3-dimetil-N-(5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)butanamida 9 indica que el compuesto no forma parte de la invención.

2,2,2-trifluoro-N-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 10 indica que el compuesto no forma parte de la invención.

2,2,2-trifluoro-N-(6-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 11 indica que el compuesto no forma parte de la invención.

2,2,2-trifluoro-N-(5-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 12 indica que el compuesto no forma parte de la invención.

2-(4-fluorofenil)-N-(5-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 13 indica que el compuesto no forma parte de la invención.

N-(3-ciclopropil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 14 N-(6-fluoro-3-neopentilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 15 indica que el compuesto no forma parte de la invención. N-(6-fluoro-3-(4-fluorobencil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 16

N-(6-fluoro-3-neopentilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida 17 indica que el compuesto no forma parte de la invención.

N-(6-fluoro-3-(4-fluorobencil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida 18

- 3,3-dimetil-N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)butanamida 19 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-fenilacetamida 20 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 5 2-(4-fluorofenil)-N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 21 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-phenoxyfenil)acetamida 22 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 10 4,4,4-trifluoro-3-metil-N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)butanamida 23 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 4,4-dimetil-N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pentanamida 24 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida 25 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 15 N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida 26 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 2-(4-clorofenil)-N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 27 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 20 N-(6-fluoro-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 28
- 4,4,4-trifluoro-N-(6-fluoro-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-metilbutanamida 29
- N-(6-fluoro-3-(4-(trifluorometil)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2,3-dimetilbutanamida 30
- N-(3-isopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 31 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 25 N-(3-(ciclohexilmetil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 32
- N-(3-(ciclohexil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 33
- 2-(1-metilciclopentil)-N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 34 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 2-(3-clorofenil)-N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 35 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 30 N-(3-isopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-fenilacetamida 36 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- N-(3-(ciclohexilmetil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-fenilacetamida 37
- N-(3-(ciclohexil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-fenilacetamida 38
- 35 2-(4-fluorofenil)-N-(3-isopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 39 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- N-(3-(ciclohexilmetil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida 40
- N-(3-(ciclohexil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida 41
- 2-(3-clorofenil)-N-(3-isopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 42 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 40 2-(3-clorofenil)-N-(3-(ciclohexilmetil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 43
- 2-(3-clorofenil)-N-(3-(ciclohexil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 44
- N-(3-isopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(1-metilciclopentil)acetamida 45 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- N-(3-(ciclohexilmetil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(1-metilciclopentil)acetamida 46
- 45 N-(3-(ciclohexil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(1-metilciclopentil)acetamida 47
- N-(3-(ciclopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 48
- N-(3-(ciclopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-fenilacetamida 49
- N-(3-(ciclopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida 50
- 50 N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)ciclopentanocarboxamida 51 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- N-(3-(ciclohexilmetil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)ciclopentanocarboxamida 52
- N-(3-isopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)ciclopentanocarboxamida 53 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- N-(3-(ciclohexil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)ciclopentanocarboxamida 54
- 55 N-(3-(ciclopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)ciclopentanocarboxamida 55
- N-(3-(ciclopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(1-metilciclopentil)acetamida 56
- 2-ciclopropil-N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 57 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 3-metil-N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)pentanamida 58 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 60 N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)ciclohexanocarboxamida 59 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 3,3,3-trifluoro-N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)propanamida 60 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 65 N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida 61 indica que el compuesto no forma parte de la invención.

- N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 62 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 3-metil-N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)butanamida 63 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 5 N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)ciclopropanecarboxamida 64 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- N-(3-ciclopropil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 65
- N-(3-(ciclohexilmetil)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 66
- 10 3,3-dimetil-N-(6-metil-3-neopentilimidazo[1,2-b]piridazina-2-il)butanamida 67 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 4,4,4-trifluoro-3-metil-N-(6-metil-3-neopentilimidazo[1,2-b]piridazina-2-il)butanamida 68 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- N-(3-ciclopropil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanamida 69
- 15 N-(3-ciclopropil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida 70
- 2-(2,2-difluorociclopropil)-N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 71 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 2-ciclopropil-N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 72 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 20 4,4-difluoro-N-(3-neopentil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)ciclohexanocarboxamida 73 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- N-(3-ciclopropil-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 74
- N-(3-ciclopropil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida 75
- N-(3-ciclopropil-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina-2-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanamida 76
- 25 N-(3-ciclopropil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(3,4-difluorofenil)acetamida 77
- N-(3-ciclopropil-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina-2-il)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida 78
- N-(3-ciclopropil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)acetamida 79
- N-(3-ciclopropil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)acetamida 80
- N-(3-ciclopropil-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 81
- 30 3,3-dimetil-N-(3-(tiazol-2-il)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)butanamida 82
- 4,4,4-trifluoro-3-metil-N-(3-(tiazol-2-il)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)butanamida 83
- 2-(4-fluorofenil)-N-(3-(tiazol-2-il)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 84
- N-(3-ciclopropil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2,2-difluorociclopropanecarboxamida 85
- 4,4,4-trifluoro-3-metil-N-(3-neopentilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)butanamida 86 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 35 4,4-difluoro-N-(3-neopentilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)ciclohexanocarboxamida 87 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 3,3-dimetil-N-(3-neopentilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)butanamida 88 indica que el compuesto no forma parte de la invención.
- 40 (R)-N-(3-ciclopropil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanamida 89
- (S)-N-(3-ciclopropil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanamida 90

La Tabla 1 define las potencias, la pureza, pesos moleculares calculados y pesos moleculares medidos de los compuestos representativos de la invención en la línea celular natural SH-SY5Y en un ensayo FLIPR (Lector Fluorométrico de Imagen de Placas) para una selección de compuestos. Los números de compuesto en la Tabla 1 se corresponden a los números de compuesto respectivos relacionados anteriormente en el Ejemplo 1.

45

Tabla 1

Nº de compuesto	SH-SY5Y CE ₅₀ , µM	Pureza (%)	Peso molecular	m/z observado (M+H)
<u>8</u>	+	98	243,1	244,1
<u>9</u>	+	98	245,3	246,3
<u>10</u>	+	98	247,1	248,1
<u>11</u>	+	98	373,0	374,0
<u>12</u>	+	98	297,1	298,1
<u>13</u>	+	98	337,3	338,3
<u>14</u>	++	95	289,3	290,3
<u>15</u>	++	95	319,4	320,4
<u>16</u>	+++	95	357,4	358,4
<u>17</u>	+++	95	357,4	358,4
<u>18</u>	+++	95	395,4	396,4
<u>19</u>	+++	95	369,4	370,4
<u>20</u>	+++	95	389,4	390,4
<u>21</u>	+++	95	407,4	408,4

ES 2 400 604 T3

(continuación)

Nº de compuesto	SH-SY5Y CE50, μ M	Pureza (%)	Peso molecular	m/z observado (M+H)
<u>22</u>	+++	95	481,5	482,5
<u>23</u>	+++	95	409,4	410,4
<u>24</u>	+++	95	383,5	384,5
<u>25</u>	+++	95	473,4	474,4
<u>26</u>	+++	95	473,4	474,4
<u>27</u>	+++	95	423,9	424,9
<u>28</u>	+++	95	407,4	408,4
<u>29</u>	+++	90	447,3	448,3
<u>30</u>	++	100	407,4	408,4
<u>31</u>	+++	95	369,4	370,4
<u>32</u>	+++	95	395,5	396,5
<u>33</u>	+++	95	381,4	382,4
<u>34</u>	+++	95	395,5	396,5
<u>35</u>	+++	95	423,9	424,9
<u>36</u>	+++	95	389,4	390,4
<u>37</u>	+++	95	415,5	416,5
<u>38</u>	+++	95	401,4	402,4
<u>39</u>	+++	95	407,4	408,4
<u>40</u>	+++	95	433,4	434,4
<u>41</u>	+++	95	419,4	420,4
<u>42</u>	+++	95	423,9	424,9
<u>43</u>	+++	95	449,9	450,9
<u>44</u>	+++	95	435,9	436,9
<u>45</u>	+++	95	395,5	396,5
<u>46</u>	+++	95	421,5	422,5
<u>47</u>	+++	95	407,5	408,5
<u>48</u>	+++	95	367,4	368,4
<u>49</u>	+++	95	387,4	388,4
<u>50</u>	+++	95	405,4	406,4
<u>51</u>	+++	98	367,4	368,4
<u>52</u>	+++	98	393,4	394,4
<u>53</u>	+++	98	367,4	368,4
<u>54</u>	+++	98	379,4	380,4
<u>55</u>	+++	98	365,4	366,4
<u>56</u>	+++	95	393,4	394,4
<u>57</u>	+++	98	353,4	354,4
<u>58</u>	+++	98	369,4	370,4
<u>59</u>	+++	98	381,4	382,4
<u>60</u>	+++	98	381,3	382,3
<u>61</u>	+++	98	457,4	458,4
<u>62</u>	+	98	313,3	314,3
<u>62</u>	++	95	355,4	356,4
<u>64</u>	++	98	339,4	340,4
<u>65</u>	++	95	339,4	340,4
<u>66</u>	+++	95	345,5	346,5
<u>67</u>	+++	98	316,4	317,4
<u>68</u>	+++	95	356,4	357,4
<u>63</u>	+++	95	379,3	380,3
<u>70</u>	+++	95	377,3	378,3
<u>71</u>	+++	95	417,4	418,4
<u>72</u>	+++	95	381,4	382,4

(continuación)

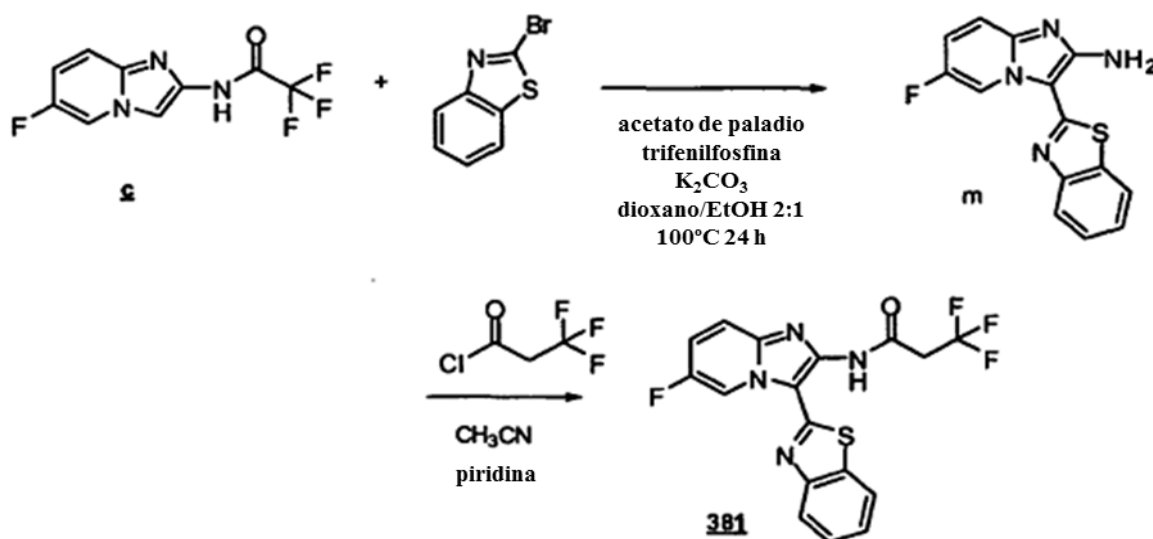
Nº de compuesto	SH-SY5Y CE50, μM	Pureza (%)	Peso molecular	m/z observado (M+H)
<u>73</u>	+++	95	417,4	418,4
<u>74</u>	++	98	286,4	287,4
<u>75</u>	+++	95	387,3	388,3
<u>76</u>	+	98	326,3	327,3
<u>77</u>	+++	95	395,3	396,3
<u>78</u>	++	98	334,4	335,4
<u>79</u>	++	95	395,3	396,3
<u>80</u>	+++	95	395,3	396,3
<u>81</u>	+	95	285,4	286,4
<u>82</u>	+	95	382,4	383,4
<u>83</u>	+	95	422,3	423,3
<u>84</u>	+++	95	420,4	421,4
<u>85</u>	++	95	345,3	346,3
<u>86</u>	++	98	341,4	342,4
<u>87</u>	++	98	349,4	350,4
<u>88</u>	++	95	301,4	302,4
<u>89</u>	++	95	379,3	380,3
<u>90</u>	++	95	379,3	380,3

"++" representa $10 \mu\text{M} > \text{CE}_{50} > 3 \mu\text{M}$ "+++" representa $3 \mu\text{M} > \text{CE}_{50} > 0,5 \mu\text{M}$ "++++" representa $\text{CE}_{50} < 0,5 \mu\text{M}$

Ejemplo 3

Preparación de N-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3,3-trifluoropropanamida (**381**)

5 Procedimiento 3



Síntesis de 3-(benzo[d]tiazol-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-amina (m): 2,2,2-Trifluoro-N-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-acetamida (compuesto **c**, 6 g, 0,02 mol), 2-bromo-1,3-benzotiazol (6,8 g, 32 mmol), carbonato de potasio (7000 mg, 0,05 mol), y trifenilfosfina (1000 mg, 0,005 mol) se diluyeron con 60 ml de una solución 2:1 de dioxano/etanol y se trató con acetato de paladio (500 mg, 0,002 mol). La reacción se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se enfrió y el sólido resultante se filtró y se lavó con diclorometano y a continuación se secó para dar 3-(benzo[d]tiazol-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-amina como un sólido color amarillo. Rf 0,37, 70% acetato de etilo/hexanos; MS m/z 285 (M+H).

10

Síntesis de N-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3,3-trifluoropropanamida (381): 3-(benzo[d]tiazol-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-amina (compuesto m, 250 mg, 0,0009 mol) en piridina (0,2 ml) se trató con cloruro de 3,3,3-trifluoropropionilo (0,134 ml, 0,0011 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 45 min. Se eliminó el solvente y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (50% acetato de etilo/hexano) para dar N-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3,3-trifluoropropanamida como un sólido de color blanco. Rf 0,32, 70% acetato de etilo/hexanos; MS *m/z* 395 (M+H). SH-SY5Y_{CE50} (µM): 2,1258.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del **Procedimiento 3**. En una realización, se usó 2-aminopiridazina como material de partida en la preparación de los compuestos 382, 385-390, 394-397 y 415, que contiene un resto imidazo[1,2-b]piridazina. En otra realización, se usó 2-aminopirimidina como material de partida en la preparación de los compuestos 362 y 377, que contenía un resto imidazo[1,2-a]pirimidina. El número situado a continuación de cada compuesto listado a continuación corresponde a los números de la Tabla 3.

Sigue a continuación una lista de los compuestos preparados mediante el **Procedimiento 3**:

- 15 N-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 347
 N-(6-fluoro-3-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 348
 N-(6-fluoro-3-(6-fluoropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 349
 N-(3-(6-cianopiridin-3-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 350
 N-(6-fluoro-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 351
 20 N-(6-fluoro-3-(5-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 352
 N-(6-fluoro-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 353
 N-(3-(5-cianopiridin-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 354
 N-(6-fluoro-3-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 355
 N-(3,3-dimetilbutanoil)-N-(6-fluoro-3-(5-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 356
 25 N-(3,3-dimetilbutanoil)-N-(6-fluoro-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 357
 N-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-(3,3-dimetilbutanoil)-3,3-dimetilbutanamida 358
 N-(6-fluoro-3-(5-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 359
 N-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 360
 30 N-(6-fluoro-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 361
 N-(6-fluoro-3-(pirimidin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 362
 N-(3-(5-chloropiridin-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 363
 N-(3-(4-cloropiridin-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 364
 N-(6-fluoro-3-(4-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 365
 35 N-(6-fluoro-3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 366
 N-(6-fluoro-3-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 367
 N-(6-fluoro-3-(5-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2,3-dimetilbutanamida 368
 4,4,4-trifluoro-N-(6-fluoro-3-(5-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-metilbutanamida 369
 N-(6-fluoro-3-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 370
 40 N-(6-fluoro-3-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 371
 N-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-4,4-dimetilpentanamida 372
 N-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2,3-dimetilbutanamida 373
 N-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanamida 374
 N-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(1-metilciclopentil)acetamida 375
 45 N-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 376
 N-(6-fluoro-3-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 377
 N-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)ciclopentanocarboxamida 378
 N-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida 379
 N-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-ciclopentilacetamida 380
 50 N-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3,3-trifluoropropanamida 381
 N-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 382
 4,4,4-trifluoro-N-(6-fluoro-3-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-metilbutanamida 383
 N-(6-fluoro-3-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida 384
 N-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina-2-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida 385
 55 N-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina-2-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanamida 386
 3,3-dimetil-N-(6-metil-3-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-il)butanamida 387
 4,4,4-trifluoro-3-metil-N-(6-metil-3-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-il)butanamida 388
 4,4-difluoro-N-(6-metil-3-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-il)ciclohexanocarboxamida 389
 2-(4-fluorofenil)-N-(6-metil-3-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-il)acetamida 390
 60 4,4-difluoro-N-(6-fluoro-3-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)ciclohexanocarboxamida 391
 N-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 392
 N-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida 393
 3,3-dimetil-N-(6-metil-3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-il)butanamida 394

- 2-(4-fluorofenil)-N-(6-metil-3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-il)acetamida 395
 4,4,4-trifluoro-3-metil-N-(6-metil-3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-il)butanamida 396
 4,4-difluoro-N-(6-metil-3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-2-il)ciclohexanocarboxamida 397
 3,3-dimetil-N-(6-(trifluorometil)-3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)butanamida 398
 5 4,4,4-trifluoro-3-metil-N-(6-(trifluorometil)-3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)butanamida 399
 2-(4-fluorofenil)-N-(6-(trifluorometil)-3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 400
 4,4,4-trifluoro-N-(6-fluoro-3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-metilbutanamida 401
 4,4-difluoro-N-(6-fluoro-3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)ciclohexanocarboxamida 402
 2-(4-fluorofenil)-N-(3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 403
 10 3,3-dimetil-N-(3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)butanamida 404
 4,4,4-trifluoro-3-metil-N-(3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)butanamida 405
 3,3-dimetil-N-(3-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)butanamida 406
 2-(4-fluorofenil)-N-(3-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 407
 4,4,4-trifluoro-3-metil-N-(3-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)butanamida 408
 15 4,4-difluoro-N-(3-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)ciclohexanocarboxamida 409
 N-(6-fluoro-3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida 410
 4,4-difluoro-N-(3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)ciclohexanocarboxamida 411
 2,2-difluoro-N-(6-fluoro-3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)ciclopropanecarboxamida 412
 2,2-difluoro-N-(3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)ciclopropanecarboxamida 413
 20 3,3-dimetil-N-(3-(tiazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)butanamida 414
 N-(6-metoxi-3-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-b] pindazin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 415
 3,3-dimetil-N-(3-(2-metiltiazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)butanamida 416
 3,3-dimetil-N-(3-(5-metiltiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)butanamida 417
 4,4,4-trifluoro-3-metil-N-(3-(5-metiltiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)butanamida 418
 25 La Tabla 3 define potencias, pureza, pesos moleculares calculados y pesos moleculares medidos de los compuestos representativos de la invención en la línea celular natural SH-SY5Y en un ensayo FLIPR, para una selección de compuestos. Los números de compuesto en la Tabla 3 se corresponden a los números de compuesto insertado a continuación de cada compuesto anteriormente relacionado en el Ejemplo 3.

Tabla 3

Nº de compuesto	SH-SY5Y CE ₅₀ , µM	Pureza (%)	Peso molecular	m/z observado (M+H)
<u>347</u>	+	90	326,4	327,4
<u>348</u>	+	95	326,4	327,4
<u>349</u>	++	90	344,4	345,4
<u>350</u>	++	90	351,4	352,4
<u>351</u>	+	90	326,4	327,4
<u>352</u>	++	90	344,4	345,4
<u>353</u>	+++	90	394,4	395,4
<u>354</u>	+	95	351,4	352,4
<u>355</u>	+	100	394,4	395,4
<u>356</u>	+	90	438,5	439,5
<u>357</u>	+	100	492,5	493,5
<u>358</u>	+	90	480,6	481,6
<u>359</u>	++	95	340,4	341,4
<u>360</u>	+++	90	382,5	383,5
<u>361</u>	+++	100	394,4	395,4
<u>362</u>	+	90	327,4	328,4
<u>363</u>	+++	97	360,8	361,8
<u>364</u>	++	99	360,8	361,8
<u>365</u>	++	99	340,4	341,4
<u>366</u>	+++	99	394,4	395,4
<u>367</u>	++	100	356,4	357,4
<u>368</u>	+	100	344,4	345,4
<u>369</u>	+	100	384,3	385,3
<u>370</u>	+	100	357,4	358,4

ES 2 400 604 T3

(continuación)

Nº de compuesto	SH-SY5Y CE ₅₀ , µM	Pureza (%)	Peso molecular	m/z observado (M+H)
<u>371</u>	++	90	332,4	333,4
<u>372</u>	++	95	396,5	397,5
<u>373</u>	+	95	382,5	383,5
<u>374</u>	+	90	422,4	423,4
<u>375</u>	+++	100	408,5	409,5
<u>376</u>	+++	100	432,5	433,5
<u>377</u>	+	98	395,4	396,4
<u>378</u>	+	95	380,4	381,4
<u>379</u>	++	90	420,4	421,4
<u>380</u>	++	90	394,5	395,5
<u>381</u>	++	95	394,3	395,3
<u>382</u>	+	98	379,5	380,5
<u>383</u>	+	98	372,3	373,3
<u>384</u>	++	92	370,4	371,4
<u>385</u>	+	98	417,5	418,5
<u>386</u>	+	98	419,4	420,4
<u>387</u>	+	95	329,4	330,4
<u>388</u>	+	95	369,4	370,4
<u>389</u>	+	95	377,4	378,4
<u>390</u>	+	95	367,4	368,4
<u>391</u>	+++	95	380,4	381,4
<u>392</u>	+	98	378,5	379,5
<u>393</u>	++	98	416,5	417,5
<u>394</u>	+	95	391,4	392,4
<u>395</u>	+	95	429,4	430,4
<u>396</u>	+	95	431,3	432,3
<u>397</u>	+	95	439,4	440,4
<u>398</u>	+++	95	444,4	445,4
<u>399</u>	++	95	484,3	485,3
<u>400</u>	+++	95	482,4	483,4
<u>401</u>	++	95	434,3	435,3
<u>402</u>	+++	95	442,4	443,4
<u>403</u>	+++	95	414,4	415,4
<u>404</u>	++	95	376,4	377,4
<u>405</u>	++	98	416,3	417,3
<u>406</u>	++	95	314,4	315,4
<u>407</u>	++	95	352,4	353,4
<u>408</u>	+	95	354,4	355,4
<u>409</u>	++	95	362,4	363,4
<u>410</u>	+++	95	432,3	433,3
<u>411</u>	+++	90	424,4	425,4
<u>412</u>	+	90	400,3	401,3
<u>413</u>	++	98	382,3	383,3
<u>414</u>	+	98	314,4	315,4
<u>415</u>	+	97	345,4	346,4

(continuación)

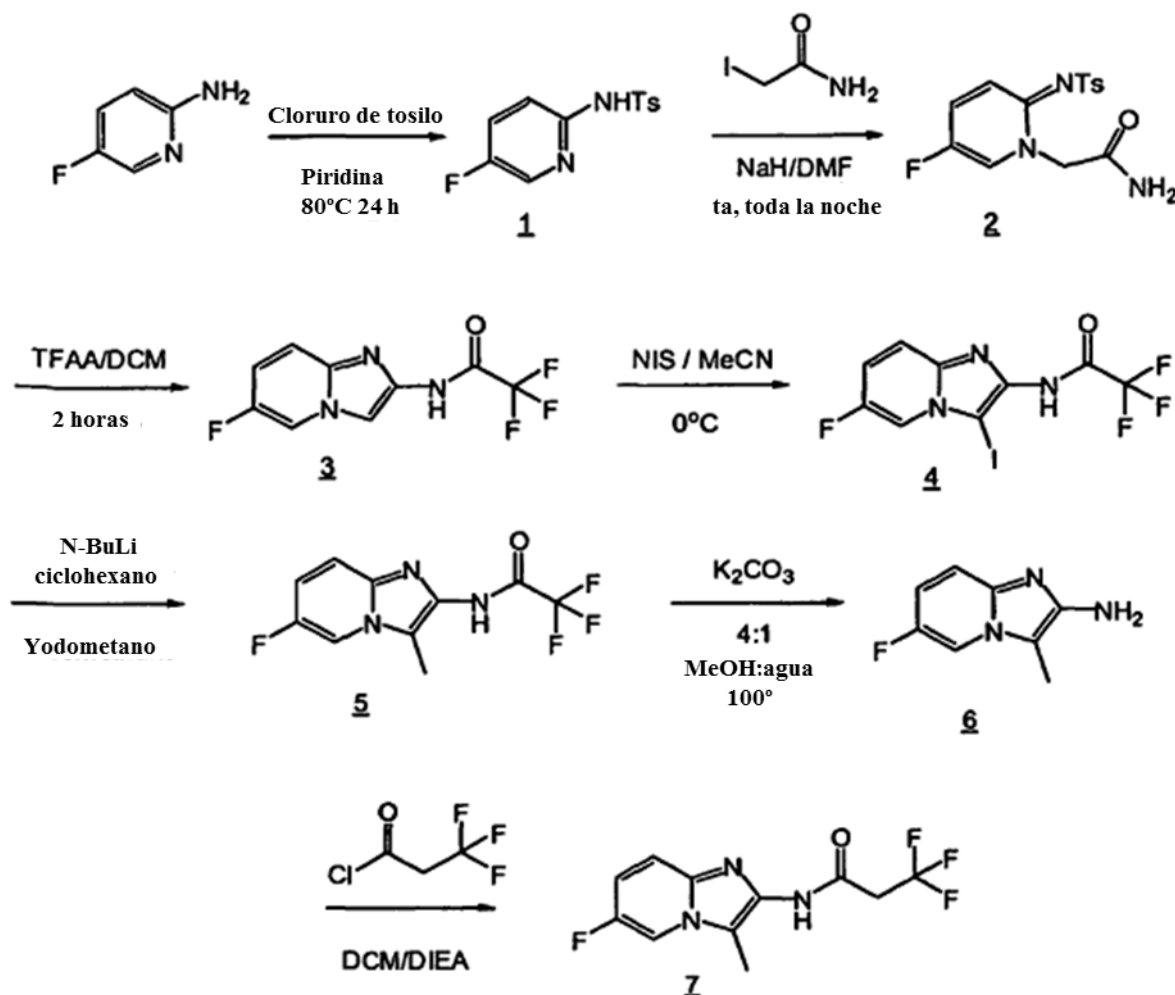
Nº de compuesto	SH-SY5Y CE ₅₀ , µM	Pureza (%)	Peso molecular	m/z observado (M+H)
416	+	98	328,4	329,4
417		98	328,4	329,4
(418)		98	368,4	369,4

"+" representa 10 µM > CE₅₀ > 3 µM
 "++" representa 3 µM > CE₅₀ > 0,5 µM
 "+++" representa CE₅₀ < 0,5 µM

Ejemplo 5

5 **Preparación de 3,3,3-trifluoro-N-(6-fluoro-3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)propanamida (Z)** indica que el compuesto no forma parte de la invención.

Procedimiento 5



10 **Síntesis de N-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (1):** 2-Amino-5-fluoropiridina (4,0 g, 0,036 moles) se disolvió en piridina (40 ml) y se añadió cloruro de p-toluensulfonilo (7,5 g, 0,039 moles). La reacción se calentó a 80 °C durante 24 horas y a continuación se enfrió y la piridina se eliminó bajo vacío. El residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó (3 x 100 ml) con agua y a continuación se secó y se arrastró el solvente para dar N-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metilbencenosulfonamida **1** puro Rf 0,42, 50% E/H; MS m/z 267 (M+H).

15 **Síntesis de 2-(5-fluoro-2-(tosilimino)piridin-1(2H)-il)acetamida (2):** se mezcló hidruro de sodio (0,43 g, 0,018 mol) con N,N-dimetilformamida (67,4 ml) y se añadió N-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metilbencenosulfonamida **1** (4,0 g, 0,015 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió yodoacetamida (3,3 g, 0,018

moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se vertió sobre agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron y a continuación se secaron con sulfato de magnesio y el solvente se eliminó. El producto bruto se cromatografió en gel de sílice usando metanol al 5% en diclorometano para dar 2-(5-fluoro-2-(tosilimino)piridin-1(2H)-il)acetamida 2 Rf 0,26, 5% metanol:diclorometano; MS m/z 324 (M+H)

Síntesis de 2,2,2-trifluoro-N-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida (3): 2-(5-fluoro-2-(tosilimino) piridin-1(2H)-il)acetamida (1,5 g, 0,0046 mol) se mezcló con diclorometano (18 ml) y se añadió anhídrido trifluoroacético (10 ml, 0,09 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente 30 min. Se eliminó el solvente y el residuo se capturó en acetato de etilo (50 ml) y a continuación se lavó con NaHCO₃ saturado (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y el solvente se eliminó. El residuo se cromatografió en gel de sílice (70 % acetato de etilo/hexanos) para dar 2,2,2-trifluoro-N-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 3 Rf 0,35, 70% acetato de etilo/hexanos; MS m/z 248 (M+H).

Síntesis de 2,2,2-trifluoro-N-(6-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida (4): 2,2,2-trifluoro-N-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida (0,89 g, 0,0036 mol) se disolvió en acetonitrilo (20 ml) y se enfrió a 0 °C. N-Se añadió yodosuccinimida (0,89 g, 0,0040 moles) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla se vertió sobre agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y el solvente se eliminó. El residuo se cromatografió en gel de sílice (60% acetato de etilo/hexanos) para dar 2,2,2-trifluoro-N-(6-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 4 Rf 0,40, 60% acetato de etilo/hexanos; MS m/z 374 (M+H).

Síntesis de 2,2,2-trifluoro-N-(6-fluoro-3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida (5): 2,2,2-trifluoro-N-(6-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida (0,500 g, 0,00134 mol) se disolvió en tetrahidrofurano (16 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió N-butil litio (2 molar en ciclohexano, 1,6 ml) y la reacción se calentó a -20 durante 15 minutos y a continuación se enfrió a -78 °C. Se añadió yoduro de metilo (110 uL, 0,0017 moles) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se eliminó el solvente. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (50 % acetato de etilo/hexanos) para dar 2,2,2-trifluoro-N-(6-fluoro-3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 5 Rf 0,47, 50% acetato de etilo/hexanos; MS m/z 262 (M+H).

Síntesis de 6-fluoro-3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-amina (6): 2,2,2-trifluoro-N-(6-fluoro-3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida (0,188 g, 0,00072 mol) se disolvió en metanol (4,0 ml) y agua (0,5 ml). Se añadió carbonato de potasio (0,40 g, 0,0029 moles) y se calentó en el horno microondas durante 45 min a 100° C. El solvente se concentró y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó (sulfato de magnesio) y a continuación se sometió a cromatografía en gel de sílice (55:40:5, DCM:acetonitrilo:MeOH) para dar 6-fluoro-3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-amina Rf 0,47, (55:40:5, DCM:acetonitrilo:MeOH); MS m/z 166 (M+H).

Síntesis de 3,3,3-trifluoro-N-(6-fluoro-3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)propanamida (7): 6-fluoro-3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-amina (0,033 g, 0,00020 mol) se disolvió en diclorometano (3,0 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,070 ml, 0,00040 mol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de 3,3,3-trifluoropropionilo (29 uL, 0,00024 moles). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se eliminó el solvente y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (70% acetato de etilo/hexanos) para dar 3,3,3-trifluoro-N-(6-fluoro-3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)propanamida Rf 0,43, 70% acetato de etilo/hexanos; MS m/z 276 (M+H). SH- SY5Y_CE₅₀ (μM): 10.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del **Procedimiento 5**. El número situado a continuación de cada compuesto listado a continuación corresponde al número de compuesto en Tabla 5.

2,2,2-trifluoro-N-(6-fluoro-3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 421 indica que el compuesto no forma parte de la invención.

N-(6-fluoro-3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida 422 indica que el compuesto no forma parte de la invención.

N-(6-fluoro-3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3,3-dimetilbutanamida 423 indica que el compuesto no forma parte de la invención.

3,3,3-trifluoro-N-(6-fluoro-3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)propanamida 424 indica que el compuesto no forma parte de la invención.

N-(6-fluoro-3-vinilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida 425

2-(4-fluorofenil)-N-(7-(trifluorometil)-3-vinilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida 426

3,3,3-trifluoro-N-(7-(trifluorometil)-3-vinilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)propanamida 427

La Tabla 5 define potencias, pureza, pesos moleculares calculados y pesos moleculares medidos de los compuestos representativos de la invención en la línea celular natural SH-SY5Y en un ensayo FLIPR, para una selección de compuestos. Los números de compuesto en la Tabla 5 se corresponden a los números de compuesto insertado a continuación de cada compuesto anteriormente relacionado en el Ejemplo 5.

Tabla 5

Nº de compuesto	SH-SY5Y CE ₅₀ , µM	Pureza (%)	Peso molecular	m/z observado (M+H)
<u>421</u>	+	98	261,2	262,2
<u>422</u>	+	98	301,3	302,3
<u>423</u>	+	98	263,3	264,3
<u>424</u>	+	98	275,2	276,2
<u>425</u>	++	98	313,3	314,3
<u>426</u>	++	98	363,3	364,3
<u>427</u>	+	98	337,2	338,2

"+" representa 10 µM > CE₅₀ > 3 µM
 "++" representa 3 µM > CE₅₀ > 0,5 µM
 "+++" representa CE₅₀ < 0,5 µM

Ejemplo 6

Materiales y procedimientos

5 Células SH-SY5Y, una línea celular híbrida de neuroblastoma de ratón y glioma de rata, expresa funcionalmente las corrientes M (Robbins y col., J. Physiol. 451: 159-85 (1992). Las corrientes M de SH-SY5Y están aparentemente compuestas, al menos en parte por KCNQ2, KCNQ3 y KCNQ5, ya que se ha notificado que estos genes se expresan de forma intensa en células SH-SY5Y diferenciadas (Selyanko y col., J. Neurosci. 19(18): 7742-56 (1999); Schroeder y col., J. Biol. Chem. 275(31): 24089-95 (2000)) y las construcciones con mutación dominante negativa para KCNQ3 reducen la densidad de corriente M en dichas células (Selyanko y col., J. Neurosci. 22(5): RC212 (2002).

10 Las SH-SY5Y se mantuvieron en DMEM (alto contenido en glucosa) suplementado con suero de ternera fetal al 10%, piridoxina 0,05 mM, hipoxantina 0,1 mM, aminopterina 400 nM, timidina 16 mM, 50 µgml⁻¹ de gentamicina y HEPES 10 mM, en una incubadora a 37°C con una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 %. Las células se plaquearon en placas de 96 pocillos diferenciadas por adición de PGE1 10 µM e isometilbutilxantina y 50 µM al medio de crecimiento antes del estudio.

15 Las células SH-SY5Y diferenciadas se cargaron con colorante sensible a la tensión mediante incubación en solución salina equilibrada de Earls (EBSS) que contenía DiBAC 5 mM durante 1h. Tras la carga, se añadió a cada pocillo solución de fármaco que contenía DiBAC 5 mM. Los cambios en la fluorescencia se midieron cada 30 s durante 25 min. El cambio máximo en la fluorescencia se midió y expresó como porcentaje de la respuesta máxima obtenida en presencia de un agente de control positivo.

Ejemplo 7

Ensayo en ratas in vivo para la actividad anticonvulsiva

25 Se alojaron ratas Wistar macho a 4 por jaula en un ciclo luz/oscuridad regular (luces encendidas de 0600-1800) durante una semana antes de las pruebas de anticonvulsivo. El equipo usado para inducir las convulsiones por electrochoque se obtuvo de Walhquist Instrument Co., Salt Lake City, UT. El nivel de choque se ajustó a 150 mA y la duración a 0,2 segundos. Se colocó una gota de solución de proparacaína al 1% en cada ojo de la rata, los electrodos se colocaron sobre los ojos, y se administró el choque. Se midió la latencia hasta extensión de la pata trasera con precisión de 0,1 segundo. Si la extensión no se produce en 6 segundos, la rata se puntuó como protegida, y se registró un valor de 6 segundos.

30 El aperturizante KCNQ se homogeneizó bien en carboximetilcelulosa al 0,5% en agua o bien en metilcelulosa al 0,5% en agua), y se administró a través de una sonda nasogástrica de acero calibre 18 para ratas en un volumen de 2 ml/kg de peso corporal. En el ensayo de cribado en monodosis, la latencia hasta la convulsión para el grupo del vehículo y para el grupo del aperturizante KCNQ se comparó usando la prueba de la t. De forma típica, se utilizó una dosis de aperturizante de 10 mg/kg. Sin embargo, los aperturizantes se pueden utilizar en un experimento dosis-respuesta, en el que se usaron dosis de 1, 3, 10 y 30 mg/kg.

35 En el ensayo de cribado en monodosis, la latencia para el grupo del vehículo y los grupos tratados con 10 mg/kg se compararon usando la prueba de la t. Las latencias hasta la convulsión en los estudios dosis-respuesta se sometieron al análisis de la varianza, y todos los grupos de dosis se compararon con el del vehículo usando el procedimiento de Dunnett (JMP© ver 5,1, SAS). En todos los casos, se considera que un efecto era significativo si $p \leq 0,05$. Las Tablas 6 y 7 proporcionan ejemplos del cribado y de los datos dosis-respuesta.

Tabla 6

Ejemplos	Actividad MES de la rata
128	+++
153	+++
353	+++
180	++
198	+++
360	+
19	+++
20	+
225	++
363	++
23	+
24	+
271	++
32	+
38	++
51	++
371	++
308	+++
316	++
68	+++
89	+++
+ 2-3 animales protegidos ++ 4-6 animales protegidos +++ 7-8 animales protegidos	

Tabla 7

Ejemplos	DE ₅₀ (mpk)
19	2,3
371	3,6
153	0,5
19	<1
308	1,6
89	5,8

5 Ensayo en ratas in vivo para el dolor neuropático

Se indujo en las ratas un estado de dolor neuropático usando un modelo de lesión nerviosa similar al procedimiento descrito por Kim y Chung (Kim, S. H. y Chung, J. M. (1992) Pain 50:355-363). Se utilizaron ratas (Sprague-Dawley macho, Charles River, Wilmington, MA) pesando 200-300 gramos. El alimento y el agua estuvieron disponibles a voluntad, excepto durante la prueba). Las ratas se anestesiaron con halotano, y se expuso el nervio espinal L5, se aisló cuidadosamente, y se ató fuertemente con sutura de seda 4.0 distal con respecto al ganglio de la raíz dorsal. Las heridas se suturaron, y se dejó que los animales se recuperaran en jaulas individuales. Para probar el efecto de un aperturizanteKCNQ sobre la alodinia táctil tras la ligadura del nervio L5, se determinaron los umbrales de retirada táctil de Von Frey. Los animales de ensayo se colocaron en una caja separada por paredes con suelo de alambre de malla para poder acceder a la superficie plantar de la pata. La prueba táctil se realiza usando un conjunto de fibras de nilón calibradas (hebras Von Frey), cada una aproximadamente de 3 cm de longitud y con diámetro y rigidez crecientes en secuencia, montadas en asas. Comenzando con una hebra intermedia, la punta de la fibra se coloca

sobre la superficie plantar de la pata de la rata, y se aplica con una presión suficiente para plegarla ligeramente. Si la rata responde elevando su pata, se utiliza la siguiente hebra inferior. Si no eleva la pata trasera después de 4 segundos se puntúa como respuesta negativa y se utiliza la siguiente hebra superior. Se aplicó el procedimiento de subida y bajada de Dixon para un total de 6 respuestas e incluyendo el primer cambio en la respuesta para determinar el 50% del umbral de retirada de la pata. El análisis de los datos se llevó a cabo usando análisis de varianza y comparaciones adecuadas posteriormente ($P < 0,05$) como se había descrito anteriormente. Se estimaron los valores DE_{50} usando regresión lineal por mínimos cuadrados.

Las medidas iniciales de alodinia se llevaron a cabo inmediatamente antes de la selección del sujeto y la administración del compuesto. Solo las ratas consideradas alodínicas (promedio del 50% de los umbrales de retirada < 5) está seleccionaron como sujeto en cada día del estudio. Los tamaños de muestra variaron con el número de animales alodínicos disponibles, en general 5-8 por grupo de tratamiento. El aperturizante KCNQ se homogeneizó bien en carboximetilcelulosa al 0,5% en agua o bien en metilcelulosa al 0,5% en agua, y se administró a través de una sonda nasogástrica de acero calibre 18 para ratas en un volumen de 2 ml/kg de peso corporal. El intervalo de dosis fue 1 - 100 mg/kg en un experimento típico usando 1, 3, 10 y 30 mg/kg para generar un valor de DE_{50} . Los aperturizantes se proporcionan de forma típica de 30 minutos a 2 horas antes de la prueba. Los umbrales adicionales de retirada de la pata se midieron en varios intervalos de tiempo tras la administración del compuesto. Los ejemplos 153 y 19 se evaluaron en este ensayo. El Ejemplo 153 tuvo un valor de DE_{50} de 1,9 mg/kg y el Ejemplo 19 tuvo un valor de DE_{50} de 10 mg/kg.

En el ensayo de cribado en monodosis, la latencia hasta la convulsión para el grupo del vehículo y para el grupo del aperturizante KCNQ se comparó usando la prueba de la t. De forma típica, se utilizó una dosis de aperturizante de 10 mg/kg. Sin embargo, los aperturizantes se pueden utilizar en un experimento dosis-respuesta, en el que se usaron dosis de 1, 3, 10 y 30 mg/kg.

Modelo en ratas in vivo para el dolor inflamatorio

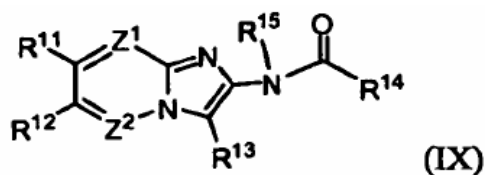
En este modelo de inflamación aguda, se inyectó carragenato en la pata, dando como resultado una inflamación local con hiperalgesia térmica, que se demostró por una reducción en la latencia hasta escape de la pata inflamada al presentarse un estímulo térmico. Los compuestos con actividad antihiperalgésica aumentarán (o retardarán) la latencia hasta escape de la pata inflamada.

Para inducir una inflamación local, se inyectaron, 50 μ l de una solución al 1% de λ -carragenato en agua estéril por vía subcutánea en la superficie plantar de la pata trasera derecha de la rata (ratas Sprague Dawley, tamaño de muestra = 8 por grupo de tratamiento). Los aperturizantes KCNQ típicamente a dosis en un intervalo de 1-100 mg/kg se homogeneizaron bien en carboximetilcelulosa al 0,5% en agua o bien en metilcelulosa al 0,5% en agua, y se administró a través de una sonda nasogástrica de acero calibre 18 para ratas en un volumen de 2 ml/kg de peso corporal en un plazo de 30 minutos antes de la inyección de carragenato. Tras la inyección de carragenato, se llevó a cabo una prueba conductual en el momento adecuado tras la administración del siguiente aperturizante o vehículo (generalmente se ensayó la T_{max} , el tiempo hasta los niveles plasmáticos superiores del compuesto). Para evaluar la respuesta de retirada de la pata evocada térmicamente, se usó una caja Hargreaves comercial (UCSD Department of Anesthesiology, San Diego; La Jolla, CA, intensidad del estímulo 5,15 A). Las ratas se colocaron sobre una superficie delgada de vidrio en cámaras individuales fabricadas en plástico transparente. Una pequeña bombilla de proyección de alta intensidad, colocada en un brazo móvil situado bajo el vidrio con base de espejo, que se puede colocar bajo la pata, sirve como estímulo térmico. El tiempo hasta la respuesta de retirada se mide en segundos y se asigna como latencia hasta la respuesta. Se ensayaron la pata trasera tanto derecha como la izquierda (pata inflamada y no inflamada) y los datos se notificaron como el promedio de tres medidas tomadas en un plazo de 5 minutos. El ejemplo 153 tuvo un valor de DE_{50} de 0,5 -1 mg/kg.

45

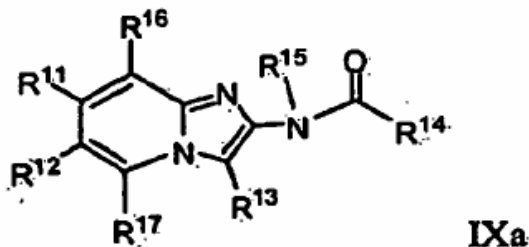
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (IX):



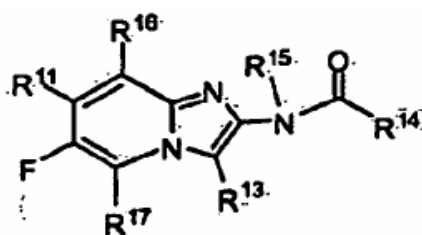
o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables,

- 5 R^{11} y R^{12} están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -H, halógeno, haloalquilo C_{1-8} , -CN, alquilo C_{1-8} , alcoxilo C_{1-8} , ariloxilo y arilalcoxilo C_{1-8} ;
- 10 R^{13} está seleccionado entre el grupo que consiste en alqueno C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , arilalquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{1-8} , heteroarilo y heteroarilalquilo C_{1-6} , en el que la porción aromática del grupo R^{13} está opcionalmente sustituida por 1-3 sustituyentes R^a , cada R^a está seleccionado de forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, haloalcoxilo C_{1-8} , alcoxilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , -CN y R^b , en el que R^b es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con entre 1-2 sustituyentes seleccionados entre halógeno, -CN, -OH, haloalcoxilo C_{1-8} o alcoxilo C_{1-8} ; o cualquiera de dos sustituyentes R^a adyacentes junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-8} ;
- 15 R^{14} está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{1-8} , arilo, arilalquilo C_{1-8} , alcoxilo C_{1-8} , arilalcoxilo C_{1-8} , heterocicloalquilo C_{4-5} , heterocicloalquil C_{4-5} alquilo C_{1-8} , R^c , -NHR^d y -N(R^d)₂, en el que R^c es alquilo C_{1-8} sustituido con entre 1-2 miembros seleccionados entre -OH, -CH₂N(R^d)₂, -OC(O) C_{1-8} alquilo, -OC(O), alcoxilo o ariloxilo C_{1-8} y R^d es alquilo C_{1-8} o arilalquilo C_{1-8} , en el que la porción aromática del grupo R^{14} está opcionalmente sustituida por 1-3 sustituyentes R^e seleccionados de forma independiente entre el grupo que
- 20 consiste en halógeno, haloalquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} , alcoxilo C_{1-8} , -CN o haloalcoxilo, -OH, -OC(O)O- R^f , -OC(O) R^f , -OC(O)NHR^f, -OC(O)N(R^f)₂, -S(O) R^f , -S(O)₂ R^f , -SO₂NH₂, -S(O)₂NHR^f, -S(O)₂N(R^f)₂, -NHS(O)₂ R^f , -NR^fS(O)₂ R^f , -C(O)NH₂, -C(O)NHR^f, -C(O)N(R^f)₂, -C(O) R^f , -C(O)H, en el que cada R^f es de forma independiente un alquilo C_{1-8} ; y la porción de cicloalquilo del grupo R^{14} está opcionalmente sustituida por 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-8} ; u opcionalmente fusionada con un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene entre 0-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre N, O, o S;
- 25 R^{15} es H o -C(O) alquilo C_{1-8} ;
- Z^1 es =N- o =C(R^{16})- y Z^2 es =N- o =C(R^{17})-, en el que R^{16} y R^{17} son cada uno de forma independiente -H, alquilo C_{1-8} , halógeno, -CN, haloalquilo C_{1-8} , o -N(R^g)₂, en el que R^g es, de forma independiente -H, alquilo C_{1-8} o arilalquilo C_{1-8} , con la condición de que Z^1 y Z^2 no sean simultáneamente =N-;
- 30 en cada aparición, "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, es un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, completamente saturado, no sustituido a no ser que se especifique otra cosa;
- en cada aparición, "cicloalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente es un radical de hidrocarburo cíclico, completamente saturado no sustituido, a no ser que se especifique otra cosa, y
- en cada aparición, "arilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente es un radical de hidrocarburo aromático monovalente monocíclico, bicíclico o policíclico poliinsaturado
- 35 2. El compuesto, sal, hidrato o solvato de la reivindicación 1, en el que R^{15} es H.
3. El compuesto, sal, hidrato o solvato de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (IXa):

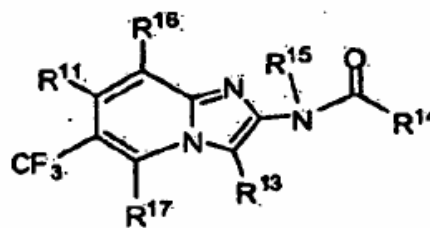


en la que R^{16} y R^{17} son cada uno de forma independiente -H, alquilo C_{1-8} , halógeno, -CN, haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxilo C_{1-8} , -OR^g o -N(R^g)₂, en la que R^g es de forma independiente -H, alquilo C_{1-8} o arilalquilo C_{1-8} .

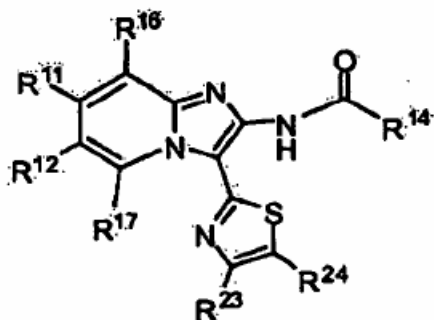
- 40 4. El compuesto, sal, hidrato o solvato de la reivindicación 3, en el que R^{15} es -H
5. El compuesto, sal, hidrato o solvato de la reivindicación 1, que tiene una Fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en:



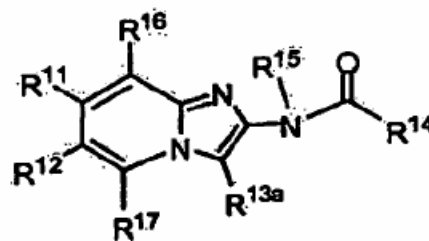
IXa-1



IXa-2



IXa-6



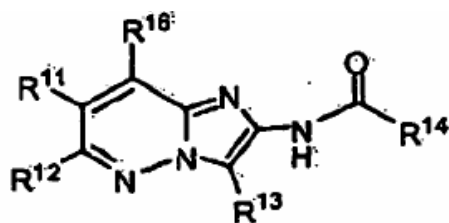
IXa-7

en las que

5 R^{16} y R^{17} son cada uno de forma independiente -H, alquilo C_{1-8} , halógeno, CN, haloalquilo C_{1-8} , o $-N(R^9)_2$, en el que R^9 es independientemente -H, alquilo C_{1-8} o arilalquilo C_{1-8} ;
 los subíndices m y n son cada uno de forma independiente un entero de 0-3;
 R^{13a} está seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
 R^{18} y R^{19} están seleccionados cada uno de forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, haloalcoxilo C_{1-8} , alcoxilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , -CN y R^9 , y
 10 R^{23} y R^{24} son cada uno de forma independiente -H, alquilo C_{1-8} , halógeno, haloalquilo C_{1-8} , -CN, -NH₂, -NH alquilo C_{1-8} , N(alquilo C_{1-8})₂ o R^9 .

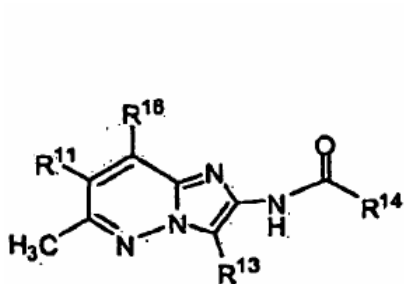
6. El compuesto, sal, hidrato o solvato de la reivindicación 5, en el que R^{15} es -H.

7. El compuesto, sal, hidrato o solvato de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (IXb):

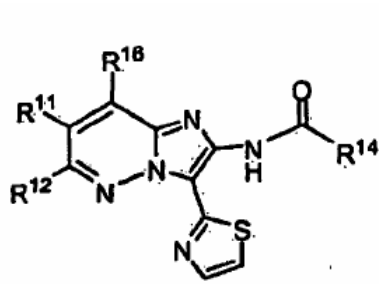


IXb

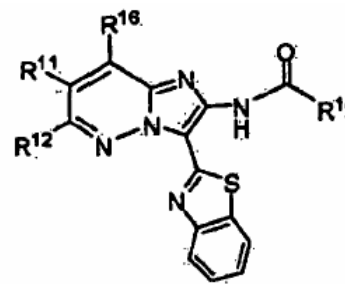
15 8. El compuesto, sal, hidrato o solvato de la reivindicación 7, que tiene una Fórmula seleccionada entre:



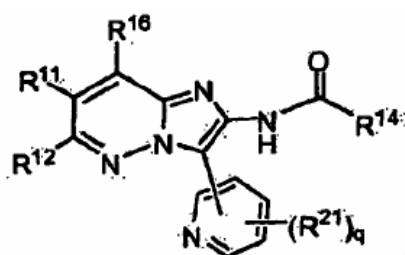
IXb-1



IXb-2



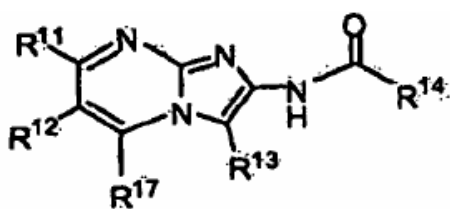
IXb-3



IXb-5

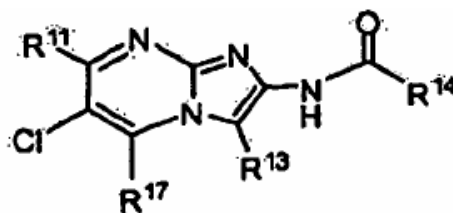
en las que los subíndices p y q son cada uno de forma independiente un entero de 0-3, y R²⁰ y R²¹ están seleccionados cada uno de forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, haloalcoxilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, -CN y R^b.

- 5 9. El compuesto, sal, hidrato o solvato de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (IXc):



IXc

10. El compuesto, sal, hidrato o solvato de la reivindicación 9, que tienen la Fórmula:



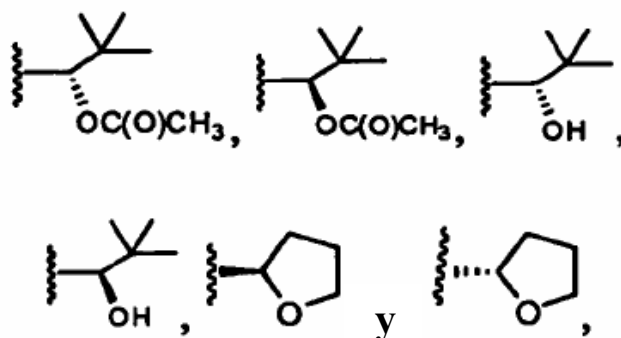
IXc-1

- 10 en la que el subíndice r es un entero de 0-3, y R²² está seleccionado entre halógeno, haloalcoxilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, -CN o R^b.

11. El compuesto, sal, hidrato o solvato de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R¹¹ es -H, -CH₃, -CF₃, -CN, -OCH₃, -Cl, PhO-, Ph-CH₂CH₂O- o PhCH₂O-.
12. El compuesto, sal, hidrato o solvato de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que, R¹² es -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, PhO-, Ph-CH₂CH₂O- o PhCH₂O-.
- 15 13. El compuesto, sal, hidrato o solvato de cualquiera de las reivindicaciones 3-6, en el que R¹¹ es -H, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -Cl, PhO- o PhCH₂O- y R¹² es -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -CF₃, PhO-, PhCH₂O- u -OCH₃.
14. El compuesto, sal, hidrato o solvato de cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en el que R¹¹ es -H y R¹² es -Cl, -CH₃ o -CF₃.
15. El compuesto, sal, hidrato o solvato de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R¹⁶ está seleccionado entre -H, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, y halógeno.
16. El compuesto, sal, hidrato o solvato de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 9-10, en el que R¹⁷ está seleccionado entre -H, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, y halógeno.
17. El compuesto, sal, hidrato o solvato de la reivindicación 1-8, en el que R¹⁶ está seleccionado entre -H, -F, -CF₃, CH₃ y -N(CH₃)(CH₂Ph).
- 25 18. El compuesto, sal, hidrato o solvato de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 9-10, en el que R¹⁷ está seleccionado entre -H, -F; -CF₃, CH₃ y -N(CH₃)(CH₂Ph).
19. El compuesto, sal, hidrato o solvato de la reivindicación 1, en el que R¹⁶ y R¹⁷ son -H.

20. El compuesto, sal, hidrato o solvato de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R¹³ está seleccionado entre el grupo que consiste en alqueno C₂₋₈, cicloalilo C₃₋₈, arilalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ alquilo C₁₋₈, y un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre N, O, o S, en el que el resto arilo o heteroarilo del grupo R¹³ está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^a, cada R^a está seleccionado de forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, -OCF₃, alcoxilo C₁₋₈, -CF₃, -CN, hidroxialquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cianoalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈ alquilo C₁₋₈; u opcionalmente cualquiera de dos sustituyentes R^a adyacentes junto con los átomos a los cuales se unen forman una anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₈.
21. El compuesto, sal, hidrato o solvato de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R¹³ está seleccionado entre el grupo que consiste en:
- alqueno C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈ alquilo C₁₋₈;
 - bencilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-piridinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo o 1,3,5-triazin-2-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de forma independiente entre -F, Br, Cl, I, -CH₃, alquilo C₁₋₈, isopropilo, -CF₃, -CN, -C(CH₃)₂CN, -OCF₃, alcoxilo C₁₋₄ o -CHF₂; y
 - 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-benzotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₈.
22. El compuesto, sal, hidrato o solvato de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R¹³ está seleccionado entre el grupo que consiste en vinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, ciclopropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 6-fluoro-3-piridilo, 2-fluoro-3-piridilo, 4-fluoro-3-piridilo, 5-fluoro-3-piridilo, -6-ciano-3-piridilo, 2-ciano-3-piridilo, 4-ciano-3-piridilo, 5-ciano-3-piridilo, 6-fluoro-2-piridilo, 3-fluoro-2-piridilo, 4-fluoro-2-piridilo, 5-fluoro-2-piridilo, 6-trifluorometil-2-piridilo, 3-trifluorometil-2-piridilo, 4-trifluorometil-2-piridilo, 5-trifluorometil-2-piridilo, 4-trifluorometil-3-piridilo, 5-trifluorometil-3-piridilo, 6-trifluorometil-3-piridilo, 5-metil-2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, benzotiazol-2-ilo, 2-pirimidinilo, 3-cloro-2-piridilo, 4-cloro-2-piridilo, 5-cloro-2-piridilo, 6-cloro-2-piridilo, 3-metoxi-2-piridilo, 4-metoxi-2-piridilo, 5-metoxi-2-piridilo, 6-metoxi-2-piridilo, 1-isopropil-4-pirazolilo, ciclohexilmetilo, ciclohexilo, 3-metil-1-butilo, ciclopentilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-metil-4-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo y 4-metil-2-tiazolilo.
23. El compuesto, sal, hidrato o solvato de la reivindicación 7 u 8, en el que R¹³ es 2,2-dimetilpropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilo, 2-tiazolilo, benzotiazol-2-ilo, 6-trifluorometil-2-piridilo, 3-trifluorometil-2-piridilo, 4-trifluorometil-2-piridilo o 5-trifluorometil-2-piridilo.
24. El compuesto, sal, hidrato o solvato de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 9-10, en el que R¹³ es cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquil C₃₋₈ alquilo C₁₋₄.
25. El compuesto, sal, hidrato o solvato de la reivindicación 24, en el que R¹³ está seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopropilmetilo, ciclopropilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
26. El compuesto, sal, hidrato o solvato de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R¹⁴ se detecta entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈ alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, arilalcoxilo C₁₋₈, heterocicloalquilo C₄₋₅, heterocicloalquil C₄₋₅ alquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-C(O)O-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ alquilo C₁₋₈ o ariloxialquilo C₁₋₈, -NHR^d y -N(R^d)₂, en el que R^d es alquilo C₁₋₈ o arilalquilo C₁₋₈ en el que la porción aromática del grupo R¹⁴ está opcionalmente sustituida por 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, -CN o haloalcoxilo y la porción cicloalquilo del grupo R¹⁴ está opcionalmente sustituida por 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₈ u opcionalmente fusionada con un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene entre 0-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre N, O, o S.
27. El compuesto, sal, hidrato o solvato de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R¹⁴ está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, heterocicloalquil C₄₋₅ alquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈ -C(O)O-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ alquilo C₁₋₈, -NH (alquilo C₁₋₈) y -N (alquilo C₁₋₈)₂, fenilo, fenilalquilo C₁₋₈, fenilalcoxilo C₁₋₈, fenil-C(O)O-alquilo C₁₋₈, fenoxialquilo C₁₋₈ o (fenilalquilo C₁₋₈)NH-, cicloalquil C₃₋₈-cicloalquil C₃₋₈ alquilo C₁₋₈, en el que cada resto fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 miembros seleccionados de forma independiente entre halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁₋₈ o alcoxilo C₁₋₈; y cada resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados entre halógeno y alquilo C₁₋₈ u opcionalmente fusionado con un anillo de fenilo.
28. El compuesto, sal, hidrato o solvato de la reivindicación 27, en el que R¹⁴ está seleccionado entre el grupo que consiste en -CH₃, -CF₃, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,2-dimetilpropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, ciclopentilmetilo, Ph(CH₃)CH₂-, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-metoxibencilo, 3-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, PhCH₂CH₂-, 2-trifluorometilbencilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 4-cianobencilo, 3,4-difluorobencilo, 3,5-difluorobencilo, 3,6-difluorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 2,4,4-trimetilpentilo, 2-fluoro-6-clorobencilo, 2-fluoro-3-

- clorobencilo, 2-fluoro-4-clorobencilo, 2-fluoro-5-clorobencilo, 3-fluoro-4-clorobencilo, 3-fluoro-5-clorobencilo, 3-fluoro-6-clorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 3,5-diclorobencilo, 3,6-diclorobencilo, 2,6-diclorobencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2-metil-3,3,3-trifluoropropilo, benciloxilo, 2-metilbutilo, CN-CH₂CH₂CH₂-, (CH₃)₂CHCH(CH₃)-, 3,3-dimetilbutilo, ciclopropiletilo, 4,4,4-trifluorobutilo, (biciclo[2,2,1]heptan-2-il)metilo, (1-metilciclohexil)metilo, (1-metilciclopentil)metilo, (CH₃)₃CCH(OH)-, ciclobutilmetilo, CH₃C(O)OCH₂C(CH₃)₂CH₂-, (OH)CH₂C(CH₃)₂CH₂-, 1,1-difluoro-2,2-dimetilpropilo, t-butoximetilo, t-butoxietilo, 2-(4-fluorofenil)etilamino, 4-fluorobencilamino, t-butilamino, 2-ciano-2-metilpropilo, ciclopentiletilo, Ph-O-CH₂-Ph-O-CH(CH₃)-, 4-fenoxibencilo, PhCH₂-OCH₂-, 2-tetrahidropirano, 3,4-diclorofenoximetilo, 3,5-diclorofenoximetilo, 3,6-diclorofenoximetilo, 2,3-diclorofenoximetilo, 2,4-diclorofenoximetilo, 2,5-diclorofenoximetilo, 2,6-diclorofenoximetilo, 2-fluorofenoxietilo, 3-fluorofenoxietilo, 4-fluorofenoxietilo, (tetrahidropiran-4-il)metilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-trifluorometoxibencilo, 3-trifluorometoxibencilo, 4-trifluorometoxibencilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, cicloheptilo, 2-indanilo, 1-indanilo, isobutilo, 3,3-difluorociclopentilmetilo, 4,4-difluorociclohexilo, 2,2-difluorociclopropilo, (R)-CF₃CH(CH₃)CH₂-, (S)-CF₃CH(CH₃)CH₂-, CH₃C(O)OCH(t-butilo)-, HOCH(t-butilo)-, 2-tetrahidrofuranilo,



- 15 en las que la línea ondulada indica el punto de unión del resto de la molécula.
- 20 29. El compuesto, sal, hidrato o solvato de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R¹⁴ está seleccionado entre el grupo que consiste en 3,4-difluorobencilo, ciclobutilo, -CH(s-OH)-t-Bu, -CH₂-t-Bu, -CH₂CH(CF₃)CH₃, (R)-CH₂CH(CF₃)CH₃, (S)-CH₂CH(CF₃)CH₃, -CH₂CH(CF₃)CH₃, ciclohexilmetilo, -CH(CH₃)CH(CH₃)₂, 4-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, ciclobutilmetilo, -CH₂CH₂-t-Bu, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, -CH(CH₃)-t-Bu, (R)-2-tetrahidrofuranilo, -CH₂CH(CH₃)CF₃, ciclopentilo, -CH₂CH₂CF₃, 3,3-difluorociclopentilmetilo, 4,4-difluorociclohexilo y 2,2-difluorociclopropilo.
30. El compuesto, sal, hidrato o solvato de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R¹¹, R¹⁶ y R¹⁷ son H.
31. El compuesto, sal, hidrato o solvato de la reivindicación 7 u 8, en el que R¹¹ y R¹⁶ son -H.
- 25 32. El compuesto, sal, hidrato o solvato de la reivindicación 9 o 10, en el que R¹¹ y R¹⁷ son -H.
33. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal, hidrato o solvato de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
34. Un compuesto, sal, hidrato o solvato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 para uso en una actividad moduladora de un canal de iones potasio en un sujeto.
- 30 35. Un compuesto, sal, hidrato o solvato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 para su uso en el tratamiento de un trastorno o dolencia seleccionado entre el grupo que consiste en migraña, ataxia, enfermedad de Parkinson, trastornos bipolares, neuralgia del trigémino, espasticidad, trastornos del humor, tumores cerebrales, trastornos psicóticos, mioquimia, convulsiones, epilepsia, ictus, pérdida de audición y visión, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria relacionada con la edad, deficiencias en el aprendizaje, degeneración de la retina, dolor, ansiedad, degeneración neuronal, enfermedades de las neuronas motoras e incontinencia urinaria.
- 35