

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 603**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/40** (2006.01)

**A61K 31/445** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2008 E 08767992 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2164325**

54 Título: **Compuestos oximino y el uso de estos**

30 Prioridad:

**31.05.2007 US 924808 P**

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

**12.09.2013**

73 Titular/es:

**SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)  
1-8, Doshomachi 3-chome Chuo-ku  
Osaka-shi Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**TSUNO, NAOKI;  
MIKAMIYAMA, HIDENORI y  
MASUI, MORIYASU**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 422 603 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos oximiino y el uso de estos.

## CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención pertenece al campo de la química médica. La invención se refiere a compuestos oximiino y al descubrimiento de que estos compuestos actúan como bloqueadores de canales de calcio ( $Ca^{2+}$ ).

## ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

10 Los iones de calcio juegan papeles fundamentales en la regulación de muchos procesos celulares. Por tanto, es esencial que sus niveles intracelulares se mantengan bajo un control estricto, pero dinámico (Davila, H.M., Annals of the New York Academy of Sciences, pp. 102-117 (1999)). Los canales de calcio regulados por voltaje (VGCC, por sus siglas en inglés) funcionan como uno de los mecanismos importantes que existen para la entrada rápida de calcio en la célula. Los canales de calcio son proteínas heterooligoméricas constituidas por una subunidad ( $\alpha 1$ ) que forma poros, la cual es capaz de formar canales funcionales por sí sola en sistemas de expresión heteróloga, y un conjunto de subunidades regulatorias o auxiliares. Los canales de calcio se han clasificado en función de sus propiedades farmacológicas y/o electrofisiológicas. La clasificación de los canales de calcio regulados por voltaje los divide en tres grupos: (i) canales activados por voltaje alto (HVA, por sus siglas en inglés), que incluyen los tipos L, N, P y Q; (ii) canales de tipo R activados por voltaje intermedio (IVA, por sus siglas en inglés) y (iii) canales de tipo T activados por voltaje bajo (VGCC, por sus siglas en inglés) (Davila, supra). A los canales de calcio regulados por voltaje también se les conoce como canales de calcio dependientes del voltaje (VDCC, por sus siglas en inglés) o canales de calcio sensibles al voltaje (VSCC, por sus siglas en inglés).

15 Los canales de calcio sensibles al voltaje (VSCC) regulan la concentración de calcio intracelular, la cual afecta a varias funciones neuronales importantes tales como la excitabilidad celular, liberación de neurotransmisores, secreción hormonal, metabolismo intracelular, actividad neurosecretora y expresión génica (Hu et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 8:1203-1212 (2000)). Los canales de tipo N se encuentran principalmente en las neuronas periféricas y centrales, y están localizados principalmente en las terminaciones nerviosas presinápticas. Estos canales regulan el flujo de calcio requerido para la liberación de un transmisor desde las terminaciones sinápticas provocada por la despolarización. La transmisión de las señales del dolor del sistema nervioso periférico al central (SNC) está mediada por canales de calcio de tipo N localizados en la médula espinal (Song et al., J. Med. Chem. 43:3474-3477 (2000)).

20 Los seis tipos de canales de calcio (es decir, L, N, P, Q, R y T) se expresan a lo largo de todo el sistema nervioso (Wallace, M. S., The Clinical Journal of Pain 16:580-585 (2000)). Los canales de calcio sensibles al voltaje de tipo N se encuentran en las láminas superficiales del asta dorsal y se cree que modulan el procesamiento nociceptivo mediante un mecanismo central. El bloqueo de los canales de calcio de tipo N en el asta dorsal superficial modula la excitabilidad de la membrana e inhibe la liberación de neurotransmisores, lo que da como resultado un alivio del dolor. Wallace (supra) sugiere que, de acuerdo con los modelos en animales, los antagonistas de canales de calcio de tipo N tienen una potencia analgésica mayor que los antagonistas de canales de sodio.

25 Los bloqueadores de canales de calcio de tipo N son útiles para la neuroprotección y analgesia. Se ha descubierto que el zicotonide, que es un bloqueador selectivo de canales de calcio de tipo N, tiene actividad analgésica en modelos en animales y actividad neuroprotectora en modelos de isquemia globales y focales (Song et al., supra). Los ejemplos de bloqueadores de canales de calcio conocidos incluyen la flunarizina, fluspirileno, cilnipide, PD 157767, SB-201823, SB-206284, NNC09-0026 y PD 151307 (Hu et al., supra).

30 El bloqueo de canales de calcio de tipo N puede prevenir y/o atenuar el dolor subjetivo así como la alodinia e hiperalgia primaria y/o secundaria en varias afecciones clínicas y experimentales (Vanegas, H. et al., Pain 85:9-18 (2000)). Los canales de calcio regulados por voltaje de tipo N (VGCC) juegan un papel fundamental en la liberación de mediadores sinápticos tales como el glutamato, acetilcolina, dopamina, norepinefrina, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, por sus siglas en inglés).

35 Se ha demostrado que la inhibición de canales de calcio de tipo L regulados por voltaje es beneficiosa para la neuroprotección (Song et al, supra). Sin embargo, la inhibición de canales de calcio de tipo L cardiacos puede provocar hipotensión. Se cree que una bajada rápida y marcada de la presión arterial tiende a contrarrestar los efectos neuroprotectores de los bloqueadores de canales de calcio de tipo L. Se necesitan antagonistas que sean selectivos para los canales de calcio de tipo N frente a los canales de calcio de tipo L para evitar posibles efectos hipotensores.

En los documentos EP1741702, WO2005097129, WO2004105750 y WO1999026926 se describen compuestos similares a los de la presente invención, pero las estructuras de estos compuestos son diferentes de las de los compuestos de la presente invención.

BREVE COMPENDIO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere al uso de compuestos oximinio, representados por la Fórmula I, I' o I'' a continuación, y de sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, como bloqueadores de canales de calcio ( $Ca^{2+}$ ). Ciertos compuestos de Fórmula I, I' o I'' muestran selectividad como bloqueadores de canales de calcio de tipo N.

10 La invención también se refiere al tratamiento, prevención o mejora de un trastorno que responda al bloqueo de canales de calcio en un mamífero que padece una actividad excesiva de dichos canales mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, I' o I'', o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables de este, tal como se describe en la presente. Concretamente, la invención se refiere al tratamiento, prevención o mejora de un trastorno que responda al bloqueo de canales de calcio de tipo N en un mamífero que padece una actividad excesiva de dichos canales mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, I' o I'', o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables de este, tal como se describe en la presente.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos novedosos de Fórmula I o a una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables estos.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de los compuestos novedosos de Fórmula I, compuestos de Fórmula I' o compuestos de Fórmula I'' o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de estos, como bloqueadores de canales de calcio de tipo N.

25 Un aspecto adicional de la presente invención consiste en proporcionar un compuesto para uso en el tratamiento, prevención o mejora del accidente cerebrovascular, daño neuronal como consecuencia de un traumatismo en la cabeza, epilepsia, dolor (p. ej., dolor agudo, dolor crónico, el cual incluye, pero sin carácter limitante, dolor neuropático y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico), migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo (p. ej., enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o enfermedad de Parkinson), depresión, ansiedad, una psicosis, hipertensión o arritmia cardíaca, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, I' o I'', o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables de este, a un mamífero que necesita un tratamiento, prevención o mejora de este tipo.

30 Un aspecto adicional de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica útil para el tratamiento, prevención o mejora de un trastorno que responda al bloqueo de canales de iones de calcio, especialmente canales de iones de calcio de tipo N, donde dicha composición farmacéutica contiene una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, I' o I'', o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables de este, mezclado con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

35 Además, un aspecto de la invención consiste en proporcionar un método para modular canales de calcio, especialmente canales de calcio de tipo N, en un mamífero, donde dicho método comprende la administración al mamífero de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I, I' o I'', o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables de este.

40 Un aspecto adicional de la presente invención consiste en proporcionar compuestos de Fórmula I, I' o I'' marcados radiactivamente y el uso de compuestos de este tipo, o de sus sales, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables, como radioligandos para su sitio de unión en el canal de calcio.

45 Un aspecto adicional de la invención consiste en proporcionar un método para detectar un compuesto candidato según su capacidad para unirse a un receptor empleando un compuesto de Fórmula I, I' o I'' marcado radiactivamente con  $^3H$ ,  $^{11}C$  o  $^{14}C$ , o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables de este. Este método comprende a) añadir una concentración fija del compuesto marcado radiactivamente al receptor para formar una mezcla; b) valorar la mezcla con un compuesto candidato y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho receptor.

50 Un aspecto adicional de la invención consiste en proporcionar el uso de un compuesto de Fórmula I, I' o I'', o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables de este, en la producción de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora del accidente cerebrovascular, daño neuronal como consecuencia de un traumatismo en la cabeza, epilepsia, dolor, migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, depresión, ansiedad, una psicosis, hipertensión o arritmia cardíaca en un mamífero. En una

realización preferida, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, I' o I'', o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables de este, en la producción de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora del dolor (p. ej., dolor agudo, dolor crónico, el cual incluye, pero sin carácter limitante, dolor neuropático y dolor inflamatorio o dolor quirúrgico). En la descripción que sigue, se expondrán en parte realizaciones y ventajas adicionales de la invención, y se deducirán de la descripción o se podrán comprender al poner en práctica la invención. Las realizaciones y ventajas de la invención se realizarán y conseguirán por medio de los elementos y combinaciones indicados específicamente en las reivindicaciones anexadas.

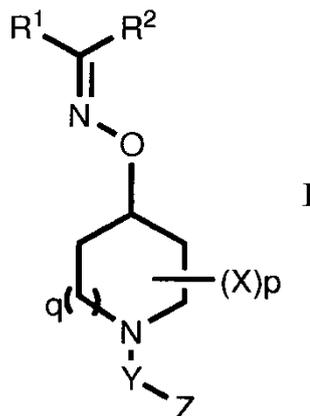
Debe sobreentenderse que tanto el compendio anterior como la siguiente descripción detallada tienen únicamente un carácter ilustrativo y explicativo y que no restringen la invención, tal como se reivindica.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

Un aspecto de la presente invención se basa en el uso de compuestos de Fórmula I, I' o I'', y de sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, como bloqueadores de canales de  $Ca^{2+}$ . A la vista de esta propiedad, los compuestos de Fórmula I y las sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para el tratamiento de trastornos que responden al bloqueo de canales de iones de calcio. En un aspecto, los compuestos de Fórmula I, I' o I'', y las sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, bloquean selectivamente canales de iones de calcio de tipo N y, por tanto, son útiles para el tratamiento de trastornos que responden al bloqueo selectivo de canales de iones de calcio de tipo N.

La presente invención proporciona:

1) Un compuesto que tiene la Fórmula I:



o una sal, un profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables de este, donde:

Y es CO o SO<sub>m</sub>;

Z es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, bicicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, COR<sup>5</sup> o CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ciano, COR<sup>5</sup> o CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, considerados conjuntamente junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido, bicicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, bicicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

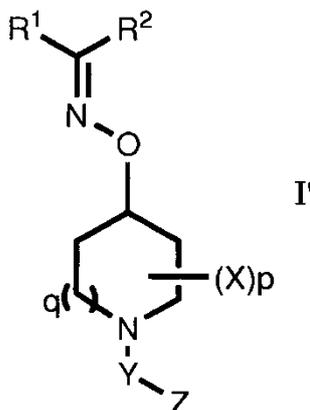
cada X es independientemente =O, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, nitro, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, COR<sup>5</sup>, COOR<sup>5</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>COR<sup>5</sup>, OCOR<sup>5</sup>, SOR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>, SONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>SOR<sup>5</sup> o NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;

m es 1 o 2;

p es 0, 1 o 2; y  
q es 0 o 1;

y siempre que

- 5 cuando R<sup>1</sup> sea fenilo opcionalmente sustituido, R<sup>2</sup> sea heterociclilo opcionalmente sustituido o tiazolilcarbamoilo e Y sea CO, entonces Z no sea metilo, tert-butoxi ni 2-(N,N'-dimetilamino)etoxi.  
cuando R<sup>1</sup> sea aminotiazolilo, R<sup>2</sup> sea CONHR<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> sea heterociclilo opcionalmente sustituido e Y sea CO, Z no sea 4-nitrobenciloxi.
- 2) El compuesto del apartado anterior 1), donde Y es SO<sub>2</sub>.
- 10 3) El compuesto de los apartados anteriores 1) o 2), donde Z es arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido.
- 4) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de los apartados anteriores 1)-3) y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 5) Un compuesto para uso en el tratamiento, prevención o mejora del accidente cerebrovascular, daño neuronal como consecuencia de un traumatismo en la cabeza, epilepsia, dolor, migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, depresión, ansiedad, una psicosis, hipertensión o arritmia cardíaca en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de los apartados anteriores 1)-3).
- 6) El compuesto para uso del apartado anterior 5), donde el compuesto es para uso en el tratamiento, prevención o mejora del dolor seleccionado a partir del grupo constituido por dolor crónico, dolor agudo y dolor quirúrgico.
- 20 7) Un compuesto que tiene la Fórmula I tal como se describe en los apartados anteriores 1)-3), donde el compuesto está marcado radiactivamente con <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C o <sup>14</sup>C.
- 8) Un método para detectar un compuesto candidato según su capacidad para unirse a un receptor empleando un compuesto marcado radiactivamente del apartado anterior 7), que comprende: a) añadir una concentración fija del compuesto marcado radiactivamente al receptor para formar una mezcla; b) valorar la mezcla con un compuesto candidato y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho receptor.
- 25 9) El uso de un compuesto de Fórmula I tal como se describe en cualquiera de los apartados anteriores 1)-3) en la producción de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora del accidente cerebrovascular, daño neuronal como consecuencia de un traumatismo en la cabeza, epilepsia, dolor, migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, depresión, ansiedad, una psicosis, hipertensión o arritmia cardíaca en un mamífero.
- 30 10) El uso de un compuesto de Fórmula I tal como se describe en cualquiera de los apartados anteriores 1)-3) en la producción de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora del dolor seleccionado entre dolor crónico, dolor agudo y dolor quirúrgico.
- 35 11) Una composición farmacéutica para la modulación de los canales de calcio en un mamífero, que comprende el compuesto que tiene la Fórmula I':



o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables de este, donde:

Y es CO o SO<sub>m</sub>;

Z es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, COR<sup>5</sup> o CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ciano, COR<sup>5</sup> o CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, considerados conjuntamente junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquino opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada X es independientemente =O, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, nitro, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, COR<sup>5</sup>, COOR<sup>5</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>COR<sup>5</sup>, OCOR<sup>5</sup>, SOR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>, SONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>SOR<sup>5</sup> o NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;

m es 1 o 2;

p es 0, 1 o 2; y

q es 0 o 1;

y un portador farmacéuticamente aceptable.

2) Un compuesto para uso en el tratamiento, prevención o mejora del accidente cerebrovascular, daño neuronal como consecuencia de un traumatismo en la cabeza, epilepsia, dolor, migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, depresión, ansiedad, una psicosis, hipertensión o arritmia cardíaca en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto del apartado anterior 15).

3) El compuesto para uso del apartado anterior 2), donde el compuesto es para uso en el tratamiento, prevención o mejora del dolor seleccionado a partir del grupo constituido por dolor crónico, dolor agudo y dolor quirúrgico.

14) Un método para detectar un compuesto candidato según su capacidad para unirse a un receptor empleando un compuesto marcado radiactivamente del apartado anterior 7), que comprende: a) añadir una concentración fija del compuesto marcado radiactivamente al receptor para formar una mezcla; b) valorar la mezcla con un compuesto candidato y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho receptor.

15) El uso de un compuesto del apartado anterior 7) en la producción de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora del accidente cerebrovascular, daño neuronal como consecuencia de un traumatismo en la cabeza, epilepsia, dolor, migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, depresión, ansiedad, una psicosis, hipertensión o arritmia cardíaca en un mamífero.

16) El uso de un compuesto del apartado anterior 7) en la producción de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora del dolor seleccionado a partir del grupo constituido por dolor crónico, dolor agudo y dolor quirúrgico.

17) Un kit que comprende un envase que contiene una cantidad eficaz del compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto del apartado anterior 1).

En la presente memoria descriptiva, el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefiere flúor o cloro. Las partes halógenas de "halo(alquilo inferior)", "halo(alcoxi inferior)" y "haloacilo" son idénticas al "halógeno" anterior.

La expresión "alquilo inferior" incluye cadenas de tipo alquilo lineales o ramificada que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono y más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono. Por ejemplo, se incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isoctilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

Los sustituyentes opcionales del "alquilo inferior opcionalmente sustituido" incluyen:

1) halógeno,

- 2) hidroxilo,  
 3) carboxilo,  
 4) mercapto,  
 5) ciano,  
 5) alcoxi inferior opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo  
 constituido por el Grupo A y Grupo C,  
 6) acilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo constituido por el  
 Grupo A, Grupo B y Grupo C,  
 7) aciloxi opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo constituido por  
 el Grupo A, Grupo B y Grupo C,  
 8) alcocarbonilo inferior opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo  
 constituido por el Grupo A y Grupo C  
 9) ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo  
 constituido por el Grupo A, Grupo B y Grupo C,  
 10) alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo  
 constituido por el Grupo A y Grupo C,  
 11) alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del Grupo  
 A y Grupo C,  
 12) amino opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo constituido por  
 el Grupo A, Grupo B y Grupo C,  
 13) imino opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo constituido por  
 el Grupo A, Grupo B y Grupo C,  
 14) carbamoilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo  
 constituido por el Grupo B y Grupo C,  
 15) carbamoiloxi opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo  
 constituido por el Grupo B y Grupo C,  
 16) tiocarbamoilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo  
 constituido por el Grupo B y Grupo C,  
 17) cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo  
 constituido por el Grupo A, Grupo B y Grupo C,  
 18) cicloalquenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo  
 constituido por el Grupo A, Grupo B y Grupo C,  
 19) arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo constituido por el  
 Grupo A, Grupo B y Grupo C,  
 20) heterociclilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo  
 constituido por el Grupo A, Grupo B, Grupo C y oxo,  
 21) ariloxi opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo constituido por  
 el Grupo A, Grupo B y Grupo C,  
 22) ariltio opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo constituido por  
 el Grupo A, Grupo B y Grupo C,  
 23) cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo  
 constituido por el Grupo A, Grupo B y Grupo C,  
 24) arilsulfonilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo  
 constituido por el Grupo A, Grupo B y Grupo C,  
 25) heterocicilsulfonilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo  
 constituido por el Grupo A, Grupo B, Grupo C y oxo

y similares.

El Grupo A incluye: hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior, halo(alcoxi inferior), hidroxilo(alcoxi inferior), aril(alcoxi inferior),  
 acilo, haloacilo, aminoacilo, aciloxi, carboxilo, alcocarbonilo inferior, carbamoilo, alquilcarbamoilo inferior y amino  
 opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo constituido por halógeno, hidroxilo,  
 alquilo inferior, hidroxilo(alquilo inferior), alcoxi inferior(alquilo inferior), acilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo.

El Grupo B incluye alquilo inferior, halo(alquilo inferior), hidroxilo(alquilo inferior), alcoxi inferior (alquilo inferior),  
 amino(alquilo inferior), alquilamino(alquilo inferior) inferior, aril(alquilo inferior) y heterocicilil(alquilo inferior).

El Grupo C incluye cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente  
 sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo  
 constituido por el Grupo A, Grupo B y oxo.

La expresión "alquilo inferior opcionalmente sustituido" se refiere a un alquilo inferior que puede estar sustituido con  
 uno o más de los sustituyentes mencionados anteriormente en cualquiera de las posiciones posibles.

- 5 Los partes correspondientes a alquilo inferior de “alcoxi inferior”, “alcoxicarbonilo inferior”, “alquilsulfonilo inferior”, “alquiltio inferior”, “halo(alquilo inferior)”, hidroxil(alquilo inferior)”, “amino(alquilo inferior)”, “alquilamino inferior”, “alquilamino inferior(alquilo inferior)”, “aril(alquilo inferior)”, “halo(alcoxi inferior)”, hidroxil(alcoxi inferior)”, alcoxi inferior(alquilo inferior)”, “aril(alcoxi inferior)”, alquilcarbamoilo inferior”, “heterociclicil(alquilo inferior)” y “alquilenodioxi inferior” son tal como se definen para “alquilo inferior”.
- Los sustituyentes opcionales en “alcoxi inferior opcionalmente sustituido” incluyen aquellos definidos para “alquilo inferior opcionalmente sustituido”.
- 10 La expresión “alquenilo inferior” se refiere a cadenas de tipo alquenilo lineales o ramificadas de entre 2 y 10 átomos de carbono, preferentemente de entre 2 y 8 átomos de carbono, más preferentemente de entre 3 y 6 átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace en cualquiera de las posiciones posibles. Los grupos alquenilo inferior útiles incluyen, por ejemplo, vinilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, prenilo, butadienilo, pentenilo, isopentenilo, pentadienilo, hexenilo, isohexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo y similares.
- Los sustituyentes opcionales en “alquenilo inferior opcionalmente sustituido” y “alquinilo inferior opcionalmente sustituido” incluyen aquellos definidos para “alquilo inferior opcionalmente sustituido”.
- 15 La expresión “alquinilo inferior” se refiere a cadenas de tipo alquenilo lineales o ramificadas de entre 2 y 10 átomos de carbono, preferentemente de entre 2 y 8 átomos de carbono, más preferentemente de entre 3 y 6 átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace en cualquiera de las posiciones posibles. Además, “alquinilo inferior” puede tener al menos un doble enlace en cualquiera de las posiciones posibles. Algunos grupos alquinilo inferiores adecuados son, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo y similares.
- 20 Los sustituyentes para “alquinilo inferior opcionalmente sustituido” son aquellos definidos para “alquilo inferior opcionalmente sustituido”.
- 25 El término “acilo” se refiere a acilos de cadena alifática lineal o ramificada que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, acilos alifáticos cíclicos que tienen de 4 a 9 átomos de carbono, preferentemente de 4 a 7 átomos de carbono, aroilo y heterociclicarbonilo. Los grupos acilo adecuados incluyen, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, pivaloilo, hexanoilo, acrililo, propiloilo, metacrililo, crotonilo, ciclopropilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, ciclooctilcarbonilo, benzoilo, piridincarbonilo, pirimidincarbonilo, piperidincarbonilo, piperazincarbonilo, morforincarbonilo y similares.
- 30 La parte correspondiente a acilo en “aciloxi”, “haloacilo” y “aminoacilo” es aquella definida para “acilo”.
- El término “cicloalquilo” se refiere a un carbociclo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.
- Algunos ejemplos de sustituyentes para “cicloalquilo opcionalmente sustituido” son:
- 35 1) alquilo inferior opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo constituido por el Grupo A y Grupo C, y  
2) los mismos que aquellos definidos para “alquilo inferior opcionalmente sustituido”.
- La expresión “cicloalquilo opcionalmente sustituido” se refiere a un cicloalquilo definido anteriormente que puede estar sustituido con uno o más de estos sustituyentes.
- La parte correspondiente a cicloalquilo de “cicloalquilsulfonilo” es tal como se define para “cicloalquilo”.
- 40 El término “bicicloalquilo” se refiere a un sistema anular hidrocarbonado bicíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono y al menos un anillo de tipo alquilo cíclico saturado. Algunos ejemplos de grupos bicicloalquilo son indanilo, norbornilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, perhidronaftilo y similares.
- Los ejemplos de sustituyentes para “bicicloalquilo opcionalmente sustituido” son idénticos a aquellos para el “cicloalquilo opcionalmente sustituido” anterior.
- 45 El término “cicloalquenilo” se refiere a un grupo que tiene al menos un doble enlace en cualquiera de las posiciones posibles en el “cicloalquilo” anterior. Algunos ejemplos son ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclohexenilo y ciclohexadienilo. Los sustituyentes para “cicloalquenilo opcionalmente sustituido” son aquellos definidos para “cicloalquilo opcionalmente sustituido”.

Como sustituyentes para “amino opcionalmente sustituido” se pueden utilizar como ejemplos

- 1) alquilo inferior opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo constituido por el Grupo A y Grupo C, y
- 2) los mismos que aquellos definidos para “alquilo inferior opcionalmente sustituido”.

5 La expresión “alquilamino inferior” incluye monoalquilamino y dialquilamino.

El término “arilo” incluye fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, indenilo y similares. El preferido es fenilo.

Las partes correspondientes a arilo de “ariloxi”, “ariloxicarbonilo”, “ariltio”, “arilsulfonilo”, “aril(alquilo inferior)” y “aril(alcoxi inferior)” son idénticos al “arilo” anterior.

10 Los términos “heterociclilo” o “heterociclo” se refieren a un grupo heterocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado arbitrariamente a partir del grupo constituido por O, S y N. Algunos grupos heterociclicos adecuados son, por ejemplo, grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros, tales como pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furilo y tienilo; grupos heterociclilo fusionados que tienen dos anillos, tales como indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzopirano, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, triazopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, dihidropiridilo, tetrahidroquinolilo y tetrahidrobenzotienilo; grupos heterociclilo fusionados que tienen tres anillos tales como carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo y dibenzofurilo; y heterociclicos no aromáticos tales como dioxanilo, tiiranilo, oxiranilo, oxatolanilo, azetidínilo, tianilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, pirazolidínilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, dihidropiridilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiazolilo y tetrahidroisotiazolilo.

Las partes correspondientes a heterociclilo de “heterocicliil(alquilo inferior)” y “heterocicliilsulfonilo” son idénticas al “heterociclilo” anterior.

25 Algunos ejemplos de sustituyentes para “arilo opcionalmente sustituido” y “heterociclilo opcionalmente sustituido” son:

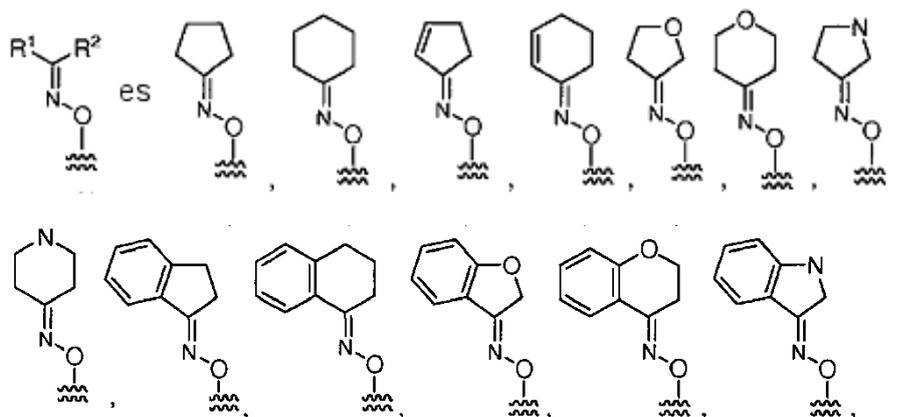
- 1) los mismos que aquellos para el “alquilo inferior opcionalmente sustituido” anterior,
- 2) alquilo inferior opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado a partir del Grupo A y Grupo C,
- 3) oxo y
- 4) alquilenodioxi inferior.

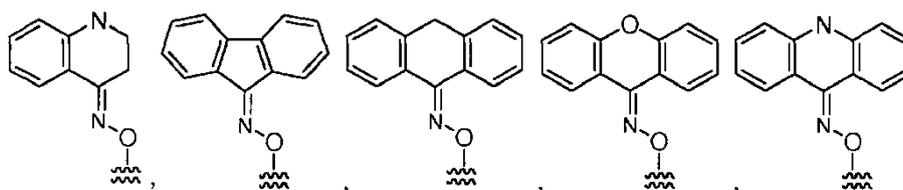
30

Estos sustituyentes se pueden unir a una o más de las cualesquiera posiciones posibles.

La frase “R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> considerados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalcano opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un bicicloalcano opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido” se refiere a que

35

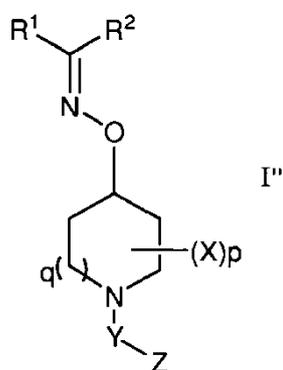




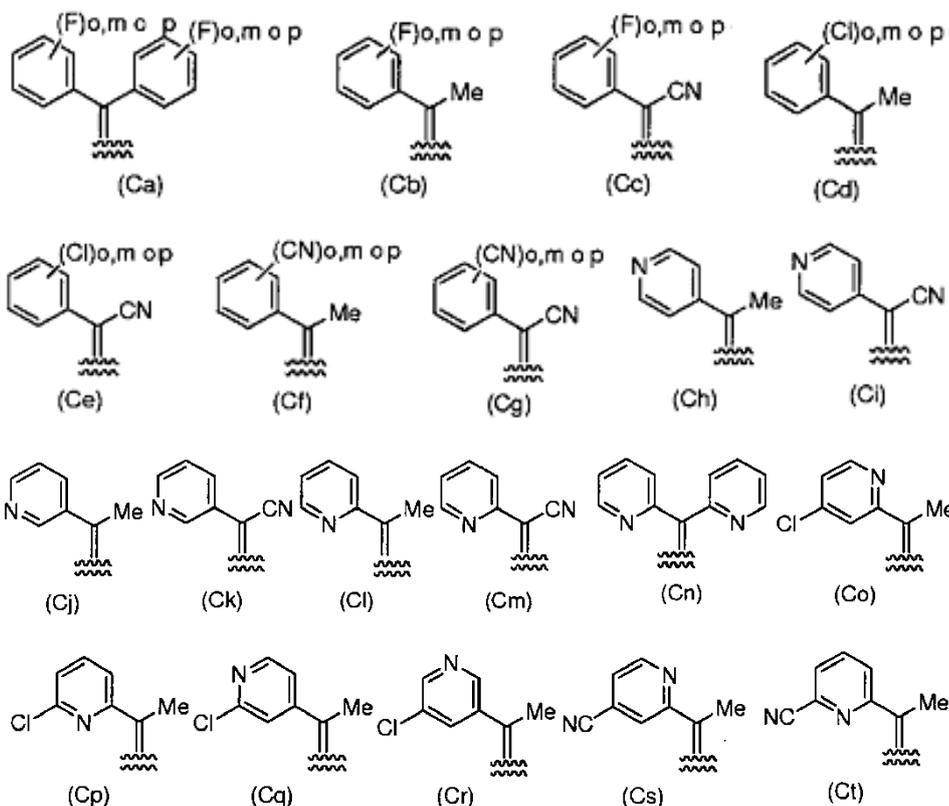
5 o similares. Estos cicloalcano, cicloalqueno, bicicloalcano y heterociclo pueden estar sustituidos respectivamente con los sustituyentes descritos en los "cicloalquilo opcionalmente sustituido", "cicloalquenilo opcionalmente sustituido", "bicicloalquilo opcionalmente sustituido" y "heterociclilo opcionalmente sustituido" definidos anteriormente.

Cuando p es 2, cada X puede ser idéntico o diferente.

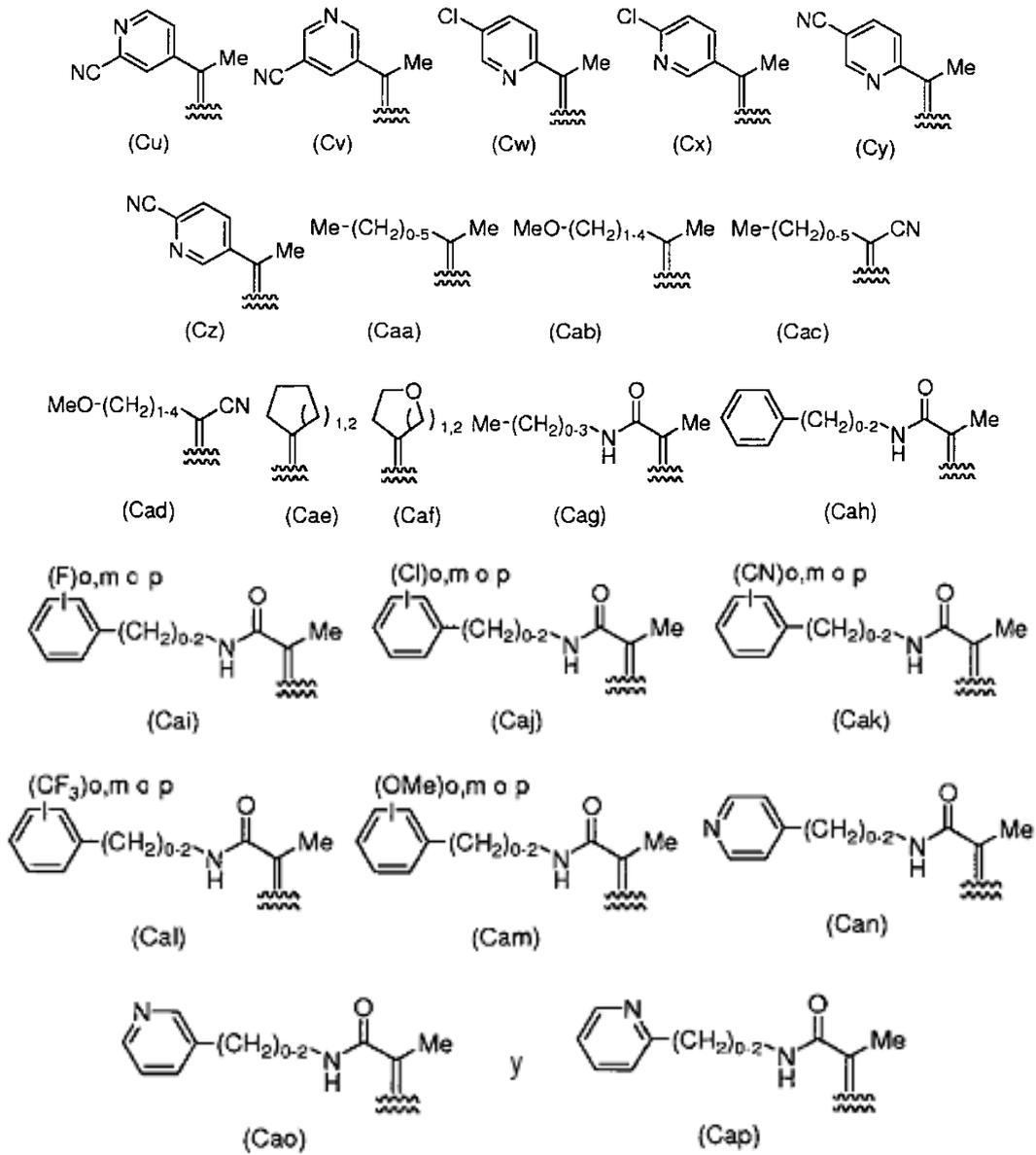
En una realización, los compuestos de la siguiente Fórmula I'' son los compuestos oximino preferidos:



donde =CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo constituido por:

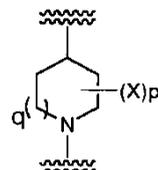


10



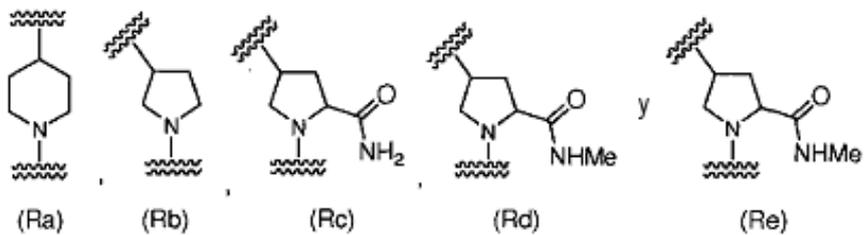
5

En otra realización, los compuestos de Fórmula I' útiles incluyen aquellos en los cuales

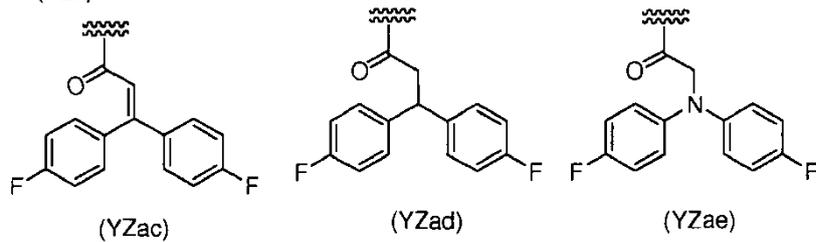
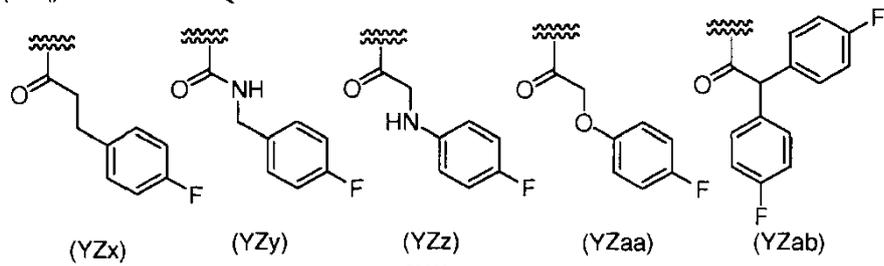
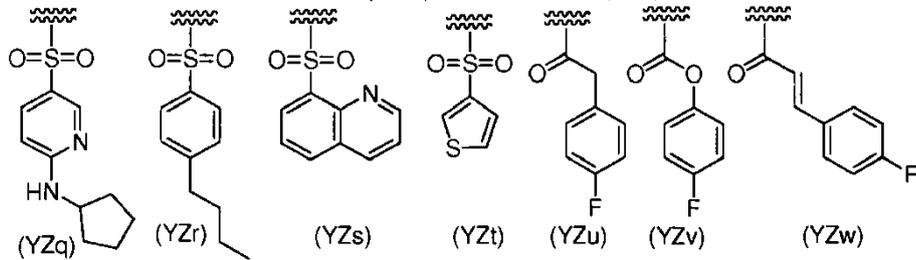
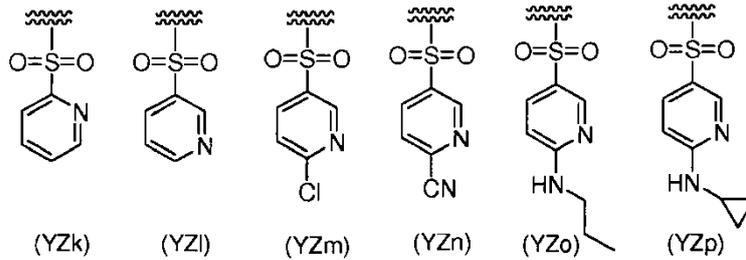
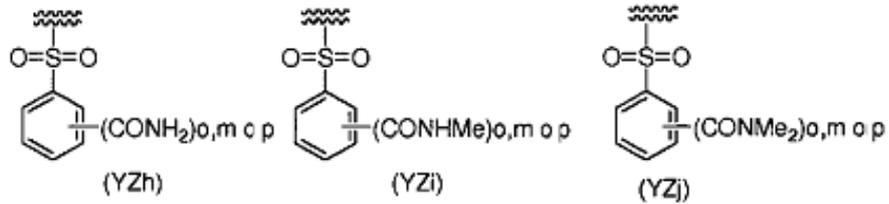
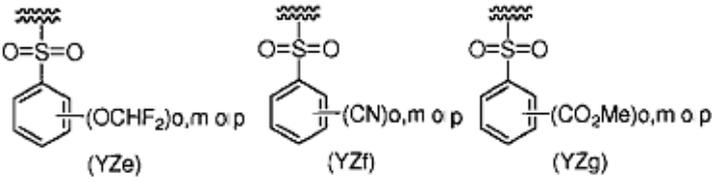
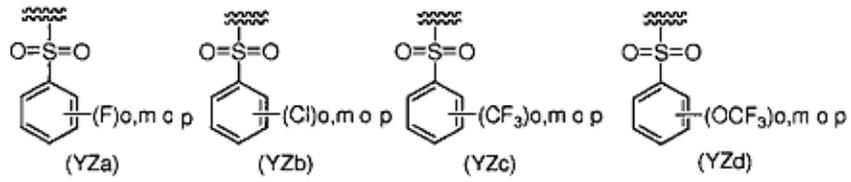


(en lo sucesivo denominada Xpq) es uno de los siguientes:

10



En otra realización, los compuestos de Fórmula I' útiles incluyen aquellos en los cuales Y-Z es uno de lossiguientes:



5

10







YZb),(Ch,Rc,YZc),(Ch,Rc,YZd),(Ch,Rc,YZe),(Ch,Rc,YZf),(Ch,Rc,YZg),(Ch,Rc,YZh),(Ch,  
 Rc,YZi),(Ch,Rc,YZj),(Ch,Rc,YZk),(Ch,Rc,YZl),(Ch,Rc,YZm),(Ch,Rc,YZn),(Ch,Rc,YZo),(C  
 h,Rc,YZp),(Ch,Rc,YZq),(Ch,Rc,YZr),(Ch,Rc,YZs),(Ch,Rc,YZt),(Ch,Rc,YZu),(Ch,Rc,YZv),(  
 Ch,Rc,YZw),(Ch,Rc,YZx),(Ch,Rc,YZy),(Ch,Rc,YZz),(Ch,Rc,YZaa),(Ch,Rc,YZab),(Ch,Rc,  
 5 YZac),(Ch,Rc,YZad),(Ch,Rc,YZae),(Ch,Rc,YZaf),(Ch,Rc,YZag),(Ch,Rd,YZa),(Ch,Rd,YZb),  
 (Ch,Rd,YZc),(Ch,Rd,YZd),(Ch,Rd,YZe),(Ch,Rd,YZf),(Ch,Rd,YZg),(Ch,Rd,YZh),(Ch,Rd,Y  
 Zi),(Ch,Rd,YZj),(Ch,Rd,YZk),(Ch,Rd,YZl),(Ch,Rd,YZm),(Ch,Rd,YZn),(Ch,Rd,YZo),(Ch,R  
 d,YZp),(Ch,Rd,YZq),(Ch,Rd,YZr),(Ch,Rd,YZs),(Ch,Rd,YZt),(Ch,Rd,YZu),(Ch,Rd,YZv),(C  
 h,Rd,YZw),(Ch,Rd,YZx),(Ch,Rd,YZy),(Ch,Rd,YZz),(Ch,Rd,YZaa),(Ch,Rd,YZab),(Ch,Rd,Y  
 10 Zac),(Ch,Rd,YZad),(Ch,Rd,YZae),(Ch,Rd,YZaf),(Ch,Rd,YZag),(Ch,Re,YZa),(Ch,Re,YZb),  
 (Ch,Re,YZc),(Ch,Re,YZd),(Ch,Re,YZe),(Ch,Re,YZf),(Ch,Re,YZg),(Ch,Re,YZh),(Ch,Re,YZi  
 ),(Ch,Re,YZj),(Ch,Re,YZk),(Ch,Re,YZl),(Ch,Re,YZm),(Ch,Re,YZn),(Ch,Re,YZo),(Ch,Re,Y  
 Zp),(Ch,Re,YZq),(Ch,Re,YZr),(Ch,Re,YZs),(Ch,Re,YZt),(Ch,Re,YZu),(Ch,Re,YZv),(Ch,Re,  
 YZw),(Ch,Re,YZx),(Ch,Re,YZy),(Ch,Re,YZz),(Ch,Re,YZaa),(Ch,Re,YZab),(Ch,Re,YZac),(  
 15 Ch,Re,YZad),(Ch,Re,YZae),(Ch,Re,YZaf),(Ch,Re,YZag),(Ci,Ra,YZa),(Ci,Ra,YZb),(Ci,Ra,Y  
 Zc),(Ci,Ra,YZd),(Ci,Ra,YZe),(Ci,Ra,YZf),(Ci,Ra,YZg),(Ci,Ra,YZh),(Ci,Ra,YZi),(Ci,Ra,YZj  
 ),(Ci,Ra,YZk),(Ci,Ra,YZl),(Ci,Ra,YZm),(Ci,Ra,YZn),(Ci,Ra,YZo),(Ci,Ra,YZp),(Ci,Ra,YZq  
 ),(Ci,Ra,YZr),(Ci,Ra,YZs),(Ci,Ra,YZt),(Ci,Ra,YZu),(Ci,Ra,YZv),(Ci,Ra,YZw),(Ci,Ra,YZx),(  
 Ci,Ra,YZy),(Ci,Ra,YZz),(Ci,Ra,YZaa),(Ci,Ra,YZab),(Ci,Ra,YZac),(Ci,Ra,YZad),(Ci,Ra,YZ  
 20 ae),(Ci,Ra,YZaf),(Ci,Ra,YZag),(Ci,Rb,YZa),(Ci,Rb,YZb),(Ci,Rb,YZc),(Ci,Rb,YZd),(Ci,Rb,  
 YZe),(Ci,Rb,YZf),(Ci,Rb,YZg),(Ci,Rb,YZh),(Ci,Rb,YZi),(Ci,Rb,YZj),(Ci,Rb,YZk),(Ci,Rb,Y  
 Zl),(Ci,Rb,YZm),(Ci,Rb,YZn),(Ci,Rb,YZo),(Ci,Rb,YZp),(Ci,Rb,YZq),(Ci,Rb,YZr),(Ci,Rb,Y  
 Zs),(Ci,Rb,YZt),(Ci,Rb,YZu),(Ci,Rb,YZv),(Ci,Rb,YZw),(Ci,Rb,YZx),(Ci,Rb,YZy),(Ci,Rb,Y  
 Zz),(Ci,Rb,YZaa),(Ci,Rb,YZab),(Ci,Rb,YZac),(Ci,Rb,YZad),(Ci,Rb,YZae),(Ci,Rb,YZaf),(Ci  
 25 ,Rb,YZag),(Ci,Rc,YZa),(Ci,Rc,YZb),(Ci,Rc,YZc),(Ci,Rc,YZd),(Ci,Rc,YZe),(Ci,Rc,YZf),(Ci,  
 Rc,YZg),(Ci,Rc,YZh),(Ci,Rc,YZi),(Ci,Rc,YZj),(Ci,Rc,YZk),(Ci,Rc,YZl),(Ci,Rc,YZm),(Ci,R  
 c,YZn),(Ci,Rc,YZo),(Ci,Rc,YZp),(Ci,Rc,YZq),(Ci,Rc,YZr),(Ci,Rc,YZs),(Ci,Rc,YZt),(Ci,Rc,  
 YZu),(Ci,Rc,YZv),(Ci,Rc,YZw),(Ci,Rc,YZx),(Ci,Rc,YZy),(Ci,Rc,YZz),(Ci,Rc,YZaa),(Ci,Rc  
 ,YZab),(Ci,Rc,YZac),(Ci,Rc,YZad),(Ci,Rc,YZae),(Ci,Rc,YZaf),(Ci,Rc,YZag),(Ci,Rd,YZa),(  
 30 Ci,Rd,YZb),(Ci,Rd,YZc),(Ci,Rd,YZd),(Ci,Rd,YZe),(Ci,Rd,YZf),(Ci,Rd,YZg),(Ci,Rd,YZh),(  
 Ci,Rd,YZi),(Ci,Rd,YZj),(Ci,Rd,YZk),(Ci,Rd,YZl),(Ci,Rd,YZm),(Ci,Rd,YZn),(Ci,Rd,YZo),(  
 Ci,Rd,YZp),(Ci,Rd,YZq),(Ci,Rd,YZr),(Ci,Rd,YZs),(Ci,Rd,YZt),(Ci,Rd,YZu),(Ci,Rd,YZv),(  
 Ci,Rd,YZw),(Ci,Rd,YZx),(Ci,Rd,YZy),(Ci,Rd,YZz),(Ci,Rd,YZaa),(Ci,Rd,YZab),(Ci,Rd,YZa  
 c),(Ci,Rd,YZad),(Ci,Rd,YZae),(Ci,Rd,YZaf),(Ci,Rd,YZag),(Ci,Re,YZa),(Ci,Re,YZb),(Ci,Re,  
 35 YZc),(Ci,Re,YZd),(Ci,Re,YZe),(Ci,Re,YZf),(Ci,Re,YZg),(Ci,Re,YZh),(Ci,Re,YZi),(Ci,Re,Y  
 Zj),(Ci,Re,YZk),(Ci,Re,YZl),(Ci,Re,YZm),(Ci,Re,YZn),(Ci,Re,YZo),(Ci,Re,YZp),(Ci,Re,YZ  
 q),(Ci,Re,YZr),(Ci,Re,YZs),(Ci,Re,YZt),(Ci,Re,YZu),(Ci,Re,YZv),(Ci,Re,YZw),(Ci,Re,YZx  
 ),(Ci,Re,YZy),(Ci,Re,YZz),(Ci,Re,YZaa),(Ci,Re,YZab),(Ci,Re,YZac),(Ci,Re,YZad),(Ci,Re,  
 YZae),(Ci,Re,YZaf),(Ci,Re,YZag),(Cj,Ra,YZa),(Cj,Ra,YZb),(Cj,Ra,YZc),(Cj,Ra,YZd),(Cj,R  
 40 a,YZe),(Cj,Ra,YZf),(Cj,Ra,YZg),(Cj,Ra,YZh),(Cj,Ra,YZi),(Cj,Ra,YZj),(Cj,Ra,YZk),(Cj,Ra,  
 YZl),(Cj,Ra,YZm),(Cj,Ra,YZn),(Cj,Ra,YZo),(Cj,Ra,YZp),(Cj,Ra,YZq),(Cj,Ra,YZr),(Cj,Ra,  
 YZs),(Cj,Ra,YZt),(Cj,Ra,YZu),(Cj,Ra,YZv),(Cj,Ra,YZw),(Cj,Ra,YZx),(Cj,Ra,YZy),(Cj,Ra,  
 YZz),(Cj,Ra,YZaa),(Cj,Ra,YZab),(Cj,Ra,YZac),(Cj,Ra,YZad),(Cj,Ra,YZae),(Cj,Ra,YZaf),(C  
 j,Ra,YZag),(Cj,Rb,YZa),(Cj,Rb,YZb),(Cj,Rb,YZc),(Cj,Rb,YZd),(Cj,Rb,YZe),(Cj,Rb,YZf),(C  
 45 j,Rb,YZg),(Cj,Rb,YZh),(Cj,Rb,YZi),(Cj,Rb,YZj),(Cj,Rb,YZk),(Cj,Rb,YZl),(Cj,Rb,YZm),(Cj  
 ,Rb,YZn),(Cj,Rb,YZo),(Cj,Rb,YZp),(Cj,Rb,YZq),(Cj,Rb,YZr),(Cj,Rb,YZs),(Cj,Rb,YZt),(Cj  
 ,Rb,YZu),(Cj,Rb,YZv),(Cj,Rb,YZw),(Cj,Rb,YZx),(Cj,Rb,YZy),(Cj,Rb,YZz),(Cj,Rb,YZaa),(C  
 j,Rb,YZab),(Cj,Rb,YZac),(Cj,Rb,YZad),(Cj,Rb,YZae),(Cj,Rb,YZaf),(Cj,Rb,YZag),(Cj,Rc,Y  
 Za),(Cj,Rc,YZb),(Cj,Rc,YZc),(Cj,Rc,YZd),(Cj,Rc,YZe),(Cj,Rc,YZf),(Cj,Rc,YZg),(Cj,Rc,YZ  
 50 h),(Cj,Rc,YZi),(Cj,Rc,YZj),(Cj,Rc,YZk),(Cj,Rc,YZl),(Cj,Rc,YZm),(Cj,Rc,YZn),(Cj,Rc,YZo  
 ),(Cj,Rc,YZp),(Cj,Rc,YZq),(Cj,Rc,YZr),(Cj,Rc,YZs),(Cj,Rc,YZt),(Cj,Rc,YZu),(Cj,Rc,YZv),(  
 Cj,Rc,YZw),(Cj,Rc,YZx),(Cj,Rc,YZy),(Cj,Rc,YZz),(Cj,Rc,YZaa),(Cj,Rc,YZab),(Cj,Rc,YZac  
 ),(Cj,Rc,YZad),(Cj,Rc,YZae),(Cj,Rc,YZaf),(Cj,Rc,YZag),(Cj,Rd,YZa),(Cj,Rd,YZb),(Cj,Rd,  
 55 YZc),(Cj,Rd,YZd),(Cj,Rd,YZe),(Cj,Rd,YZf),(Cj,Rd,YZg),(Cj,Rd,YZh),(Cj,Rd,YZi),(Cj,Rd,  
 YZj),(Cj,Rd,YZk),(Cj,Rd,YZl),(Cj,Rd,YZm),(Cj,Rd,YZn),(Cj,Rd,YZo),(Cj,Rd,YZp),(Cj,Rd,  
 YZq),(Cj,Rd,YZr),(Cj,Rd,YZs),(Cj,Rd,YZt),(Cj,Rd,YZu),(Cj,Rd,YZv),(Cj,Rd,YZw),(Cj,Rd,  
 YZx),(Cj,Rd,YZy),(Cj,Rd,YZz),(Cj,Rd,YZaa),(Cj,Rd,YZab),(Cj,Rd,YZac),(Cj,Rd,YZad),(Cj  
 ,Rd,YZae),(Cj,Rd,YZag),(Cj,Rd,YZag),(Cj,Re,YZa),(Cj,Re,YZb),(Cj,Re,YZc),(Cj,Re,YZd),(  
 Cj,Re,YZe),(Cj,Re,YZf),(Cj,Re,YZg),(Cj,Re,YZh),(Cj,Re,YZi),(Cj,Re,YZj),(Cj,Re,YZk),(Cj  
 60 ,Re,YZl),(Cj,Re,YZm),(Cj,Re,YZn),(Cj,Re,YZo),(Cj,Re,YZp),(Cj,Re,YZq),(Cj,Re,YZr),(Cj,  
 Re,YZs),(Cj,Re,YZt),(Cj,Re,YZu),(Cj,Re,YZv),(Cj,Re,YZw),(Cj,Re,YZx),(Cj,Re,YZy),(Cj,  
 Re,YZz),(Cj,Re,YZaa),(Cj,Re,YZab),(Cj,Re,YZac),(Cj,Re,YZad),(Cj,Re,YZae),(Cj,Re,YZaf  
 ),(Cj,Re,YZag),(Ck,Ra,YZa),(Ck,Ra,YZb),(Ck,Ra,YZc),(Ck,Ra,YZd),(Ck,Ra,YZe),(Ck,Ra,  
 YZf),(Ck,Ra,YZg),(Ck,Ra,YZh),(Ck,Ra,YZi),(Ck,Ra,YZj),(Ck,Ra,YZk),(Ck,Ra,YZl),(Ck,Ra  
 65 ,YZm),(Ck,Ra,YZn),(Ck,Ra,YZo),(Ck,Ra,YZp),(Ck,Ra,YZq),(Ck,Ra,YZr),(Ck,Ra,YZs),(Ck,



m,Rd,YZy),(Cm,Rd,YZz),(Cm,Rd,YZaa),(Cm,Rd,YZab),(Cm,Rd,YZac),(Cm,Rd,YZad),(Cm  
 ,Rd,YZae),(Cm,Rd,YZaf),(Cm,Rd,YZag),(Cm,Re,YZa),(Cm,Re,YZb),(Cm,Re,YZc),(Cm,Re,  
 YZd),(Cm,Re,YZe),(Cm,Re,YZf),(Cm,Re,YZg),(Cm,Re,YZh),(Cm,Re,YZi),(Cm,Re,YZj),(C  
 m,Re,YZk),(Cm,Re,YZl),(Cm,Re,YZm),(Cm,Re,YZn),(Cm,Re,YZp),(Cm,Re,YZp),(Cm,Re,  
 5 YZq),(Cm,Re,YZr),(Cm,Re,YZs),(Cm,Re,YZt),(Cm,Re,YZu),(Cm,Re,YZv),(Cm,Re,YZw),(  
 Cm,Re,YZx),(Cm,Re,YZy),(Cm,Re,YZz),(Cm,Re,YZaa),(Cm,Re,YZab),(Cm,Re,YZac),(Cm  
 ,Re,YZad),(Cm,Re,YZae),(Cm,Re,YZaf),(Cm,Re,YZag),(Cn,Ra,YZa),(Cn,Ra,YZb),(Cn,Ra,  
 YZc),(Cn,Ra,YZd),(Cn,Ra,YZe),(Cn,Ra,YZf),(Cn,Ra,YZg),(Cn,Ra,YZh),(Cn,Ra,YZi),(Cn,R  
 a,YZj),(Cn,Ra,YZk),(Cn,Ra,YZl),(Cn,Ra,YZm),(Cn,Ra,YZn),(Cn,Ra,YZo),(Cn,Ra,YZp),(Cn  
 10 ,Ra,YZq),(Cn,Ra,YZr),(Cn,Ra,YZs),(Cn,Ra,YZt),(Cn,Ra,YZu),(Cn,Ra,YZv),(Cn,Ra,YZw),(  
 Cn,Ra,YZx),(Cn,Ra,YZy),(Cn,Ra,YZz),(Cn,Ra,YZaa),(Cn,Ra,YZab),(Cn,Ra,YZac),(Cn,Ra,  
 YZad),(Cn,Ra,YZae),(Cn,Ra,YZaf),(Cn,Ra,YZag),(Cn,Rb,YZa),(Cn,Rb,YZb),(Cn,Rb,YZc),(  
 Cn,Rb,YZd),(Cn,Rb,YZe),(Cn,Rb,YZf),(Cn,Rb,YZg),(Cn,Rb,YZh),(Cn,Rb,YZi),(Cn,Rb,YZj  
 ),(Cn,Rb,YZk),(Cn,Rb,YZl),(Cn,Rb,YZm),(Cn,Rb,YZn),(Cn,Rb,YZo),(Cn,Rb,YZp),(Cn,Rb,  
 15 YZq),(Cn,Rb,YZr),(Cn,Rb,YZs),(Cn,Rb,YZt),(Cn,Rb,YZu),(Cn,Rb,YZv),(Cn,Rb,YZw),(Cn,  
 Rb,YZx),(Cn,Rb,YZy),(Cn,Rb,YZz),(Cn,Rb,YZaa),(Cn,Rb,YZab),(Cn,Rb,YZac),(Cn,Rb,YZ  
 ad),(Cn,Rb,YZae),(Cn,Rb,YZaf),(Cn,Rb,YZag),(Cn,Rc,YZa),(Cn,Rc,YZb),(Cn,Rc,YZc),(Cn,  
 Rc,YZd),(Cn,Rc,YZe),(Cn,Rc,YZf),(Cn,Rc,YZg),(Cn,Rc,YZh),(Cn,Rc,YZi),(Cn,Rc,YZj),(C  
 n,Rc,YZk),(Cn,Rc,YZl),(Cn,Rc,YZm),(Cn,Rc,YZn),(Cn,Rc,YZo),(Cn,Rc,YZp),(Cn,Rc,YZq)  
 20 ,(Cn,Rc,YZr),(Cn,Rc,YZs),(Cn,Rc,YZt),(Cn,Rc,YZu),(Cn,Rc,YZv),(Cn,Rc,YZw),(Cn,Rc,YZ  
 x),(Cn,Rc,YZy),(Cn,Rc,YZz),(Cn,Rc,YZaa),(Cn,Rc,YZab),(Cn,Rc,YZac),(Cn,Rc,YZad),(Cn,  
 Rc,YZae),(Cn,Rc,YZaf),(Cn,Rc,YZag),(Cn,Rd,YZa),(Cn,Rd,YZb),(Cn,Rd,YZc),(Cn,Rd,YZd  
 ),(Cn,Rd,YZe),(Cn,Rd,YZf),(Cn,Rd,YZg),(Cn,Rd,YZh),(Cn,Rd,YZi),(Cn,Rd,YZj),(Cn,Rd,Y  
 Zk),(Cn,Rd,YZl),(Cn,Rd,YZm),(Cn,Rd,YZn),(Cn,Rd,YZo),(Cn,Rd,YZp),(Cn,Rd,YZq),(Cn,  
 25 Rd,YZr),(Cn,Rd,YZs),(Cn,Rd,YZt),(Cn,Rd,YZu),(Cn,Rd,YZv),(Cn,Rd,YZw),(Cn,Rd,YZx),(  
 Cn,Rd,YZy),(Cn,Rd,YZz),(Cn,Rd,YZaa),(Cn,Rd,YZab),(Cn,Rd,YZac),(Cn,Rd,YZad),(Cn,R  
 d,YZae),(Cn,Rd,YZaf),(Cn,Rd,YZag),(Cn,Re,YZa),(Cn,Re,YZb),(Cn,Re,YZc),(Cn,Re,YZd),  
 (Cn,Re,YZe),(Cn,Re,YZf),(Cn,Re,YZg),(Cn,Re,YZh),(Cn,Re,YZi),(Cn,Re,YZj),(Cn,Re,YZk  
 ),(Cn,Re,YZl),(Cn,Re,YZm),(Cn,Re,YZn),(Cn,Re,YZo),(Cn,Re,YZp),(Cn,Re,YZq),(Cn,Re,  
 30 YZr),(Cn,Re,YZs),(Cn,Re,YZt),(Cn,Re,YZu),(Cn,Re,YZv),(Cn,Re,YZw),(Cn,Re,YZx),(Cn,  
 Re,YZy),(Cn,Re,YZz),(Cn,Re,YZaa),(Cn,Re,YZab),(Cn,Re,YZac),(Cn,Re,YZad),(Cn,Re,YZ  
 ae),(Cn,Re,YZaf),(Cn,Re,YZag),(Co,Ra,YZa),(Co,Ra,YZb),(Co,Ra,YZc),(Co,Ra,YZd),(Co,  
 Ra,YZe),(Co,Ra,YZf),(Co,Ra,YZg),(Co,Ra,YZh),(Co,Ra,YZi),(Co,Ra,YZj),(Co,Ra,YZk),(C  
 o,Ra,YZl),(Co,Ra,YZm),(Co,Ra,YZn),(Co,Ra,YZo),(Co,Ra,YZp),(Co,Ra,YZq),(Co,Ra,YZr),  
 35 (Co,Ra,YZs),(Co,Ra,YZt),(Co,Ra,YZu),(Co,Ra,YZv),(Co,Ra,YZw),(Co,Ra,YZx),(Co,Ra,YZ  
 y),(Co,Ra,YZz),(Co,Ra,YZaa),(Co,Ra,YZab),(Co,Ra,YZac),(Co,Ra,YZad),(Co,Ra,YZae),(C  
 o,Ra,YZaf),(Co,Ra,YZag),(Co,Rb,YZa),(Co,Rb,YZb),(Co,Rb,YZc),(Co,Rb,YZd),(Co,Rb,YZ  
 e),(Co,Rb,YZf),(Co,Rb,YZg),(Co,Rb,YZh),(Co,Rb,YZi),(Co,Rb,YZj),(Co,Rb,YZk),(Co,Rb,  
 YZl),(Co,Rb,YZm),(Co,Rb,YZn),(Co,Rb,YZo),(Co,Rb,YZp),(Co,Rb,YZq),(Co,Rb,YZr),(Co,Rb,YZs),  
 40 (Co,Rb,YZt),(Co,Rb,YZu),(Co,Rb,YZv),(Co,Rb,YZw),(Co,Rb,YZx),(Co,Rb,YZy),  
 (Co,Rb,YZz),(Co,Rb,YZaa),(Co,Rb,YZab),(Co,Rb,YZac),(Co,Rb,YZad),(Co,Rb,YZae),(Co,R  
 b,YZaf),(Co,Rb,YZag),(Co,Rc,YZa),(Co,Rc,YZb),(Co,Rc,YZc),(Co,Rc,YZd),(Co,Rc,YZe),(  
 Co,Rc,YZf),(Co,Rc,YZg),(Co,Rc,YZh),(Co,Rc,YZi),(Co,Rc,YZj),(Co,Rc,YZk),(Co,Rc,YZl),  
 (Co,Rc,YZm),(Co,Rc,YZn),(Co,Rc,YZo),(Co,Rc,YZp),(Co,Rc,YZq),(Co,Rc,YZr),(Co,Rc,Y  
 45 Zs),(Co,Rc,YZt),(Co,Rc,YZu),(Co,Rc,YZv),(Co,Rc,YZw),(Co,Rc,YZx),(Co,Rc,YZy),(Co,Rc  
 ,YZz),(Co,Rc,YZaa),(Co,Rc,YZab),(Co,Rc,YZac),(Co,Rc,YZad),(Co,Rc,YZae),(Co,Rc,YZaf  
 ),(Co,Rc,YZag),(Co,Rd,YZa),(Co,Rd,YZb),(Co,Rd,YZc),(Co,Rd,YZd),(Co,Rd,YZe),(Co,Rd,  
 YZf),(Co,Rd,YZg),(Co,Rd,YZh),(Co,Rd,YZi),(Co,Rd,YZj),(Co,Rd,YZk),(Co,Rd,YZl),(Co,R  
 d,YZm),(Co,Rd,YZn),(Co,Rd,YZo),(Co,Rd,YZp),(Co,Rd,YZq),(Co,Rd,YZr),(Co,Rd,YZs),(  
 50 Co,Rd,YZt),(Co,Rd,YZu),(Co,Rd,YZv),(Co,Rd,YZw),(Co,Rd,YZx),(Co,Rd,YZy),(Co,Rd,Y  
 Zz),(Co,Rd,YZaa),(Co,Rd,YZab),(Co,Rd,YZac),(Co,Rd,YZad),(Co,Rd,YZae),(Co,Rd,YZaf),  
 (Co,Rd,YZag),(Co,Re,YZa),(Co,Re,YZb),(Co,Re,YZc),(Co,Re,YZd),(Co,Re,YZe),(Co,Re,Y  
 Zf),(Co,Re,YZg),(Co,Re,YZh),(Co,Re,YZi),(Co,Re,YZj),(Co,Re,YZk),(Co,Re,YZl),(Co,Re,  
 YZm),(Co,Re,YZn),(Co,Re,YZo),(Co,Re,YZp),(Co,Re,YZq),(Co,Re,YZr),(Co,Re,YZs),(Co,  
 55 Re,YZt),(Co,Re,YZu),(Co,Re,YZv),(Co,Re,YZw),(Co,Re,YZx),(Co,Re,YZy),(Co,Re,YZz),(  
 Co,Re,YZaa),(Co,Re,YZab),(Co,Re,YZac),(Co,Re,YZad),(Co,Re,YZae),(Co,Re,YZaf),(Co,R  
 e,YZag),(Cp,Ra,YZa),(Cp,Ra,YZb),(Cp,Ra,YZc),(Cp,Ra,YZd),(Cp,Ra,YZe),(Cp,Ra,YZf),(C  
 p,Ra,YZg),(Cp,Ra,YZh),(Cp,Ra,YZi),(Cp,Ra,YZj),(Cp,Ra,YZk),(Cp,Ra,YZl),(Cp,Ra,YZm),  
 (Cp,Ra,YZn),(Cp,Ra,YZo),(Cp,Ra,YZp),(Cp,Ra,YZq),(Cp,Ra,YZr),(Cp,Ra,YZs),(Cp,Ra,YZt  
 60 ),(Cp,Ra,YZu),(Cp,Ra,YZv),(Cp,Ra,YZw),(Cp,Ra,YZx),(Cp,Ra,YZy),(Cp,Ra,YZz),(Cp,Ra,  
 YZaa),(Cp,Ra,YZab),(Cp,Ra,YZac),(Cp,Ra,YZad),(Cp,Ra,YZae),(Cp,Ra,YZaf),(Cp,Ra,YZa  
 g),(Cp,Rb,YZa),(Cp,Rb,YZb),(Cp,Rb,YZc),(Cp,Rb,YZd),(Cp,Rb,YZe),(Cp,Rb,YZf),(Cp,Rb,  
 YZg),(Cp,Rb,YZh),(Cp,Rb,YZi),(Cp,Rb,YZj),(Cp,Rb,YZk),(Cp,Rb,YZl),(Cp,Rb,YZm),(Cp,  
 Rb,YZn),(Cp,Rb,YZo),(Cp,Rb,YZp),(Cp,Rb,YZq),(Cp,Rb,YZr),(Cp,Rb,YZs),(Cp,Rb,YZt),(  
 65 Cp,Rb,YZu),(Cp,Rb,YZv),(Cp,Rb,YZw),(Cp,Rb,YZx),(Cp,Rb,YZy),(Cp,Rb,YZz),(Cp,Rb,Y







x,Rb,YZp),(Cx,Rb,YZq),(Cx,Rb,YZr),(Cx,Rb,YZs),(Cx,Rb,YZt),(Cx,Rb,YZu),(Cx,Rb,YZv),  
 (Cx,Rb,YZw),(Cx,Rb,YZx),(Cx,Rb,YZy),(Cx,Rb,YZz),(Cx,Rb,YZaa),(Cx,Rb,YZab),(Cx,Rb,  
 YZac),(Cx,Rb,YZad),(Cx,Rb,YZae),(Cx,Rb,YZaf),(Cx,Rb,YZag),(Cx,Rc,YZa),(Cx,Rc,YZb  
 5 ),(Cx,Rc,YZc),(Cx,Rc,YZd),(Cx,Rc,YZe),(Cx,Rc,YZf),(Cx,Rc,YZg),(Cx,Rc,YZh),(Cx,Rc,Y  
 Zi),(Cx,Rc,YZj),(Cx,Rc,YZk),(Cx,Rc,YZl),(Cx,Rc,YZm),(Cx,Rc,YZn),(Cx,Rc,YZo),(Cx,Rc,  
 YZp),(Cx,Rc,YZq),(Cx,Rc,YZr),(Cx,Rc,YZs),(Cx,Rc,YZt),(Cx,Rc,YZu),(Cx,Rc,YZv),(Cx,R  
 c,YZw),(Cx,Rc,YZx),(Cx,Rc,YZy),(Cx,Rc,YZz),(Cx,Rc,YZaa),(Cx,Rc,YZab),(Cx,Rc,YZac)  
 ,(Cx,Rc,YZad),(Cx,Rc,YZae),(Cx,Rc,YZaf),(Cx,Rc,YZag),(Cx,Rd,YZa),(Cx,Rd,YZb),(Cx,R  
 10 d,YZc),(Cx,Rd,YZd),(Cx,Rd,YZe),(Cx,Rd,YZf),(Cx,Rd,YZg),(Cx,Rd,YZh),(Cx,Rd,YZi),(C  
 x,Rd,YZj),(Cx,Rd,YZk),(Cx,Rd,YZl),(Cx,Rd,YZm),(Cx,Rd,YZn),(Cx,Rd,YZo),(Cx,Rd,YZp  
 ),(Cx,Rd,YZq),(Cx,Rd,YZr),(Cx,Rd,YZs),(Cx,Rd,YZt),(Cx,Rd,YZu),(Cx,Rd,YZv),(Cx,Rd,Y  
 Zw),(Cx,Rd,YZx),(Cx,Rd,YZy),(Cx,Rd,YZz),(Cx,Rd,YZaa),(Cx,Rd,YZab),(Cx,Rd,YZac),(C  
 x,Rd,YZad),(Cx,Rd,YZae),(Cx,Rd,YZaf),(Cx,Rd,YZag),(Cx,Re,YZa),(Cx,Re,YZb),(Cx,Re,  
 YZc),(Cx,Re,YZd),(Cx,Re,YZe),(Cx,Re,YZf),(Cx,Re,YZg),(Cx,Re,YZh),(Cx,Re,YZi),(Cx,R  
 15 e,YZj),(Cx,Re,YZk),(Cx,Re,YZl),(Cx,Re,YZm),(Cx,Re,YZn),(Cx,Re,YZo),(Cx,Re,YZp),(Cx  
 ,Re,YZq),(Cx,Re,YZr),(Cx,Re,YZs),(Cx,Re,YZt),(Cx,Re,YZu),(Cx,Re,YZv),(Cx,Re,YZw),(  
 Cx,Re,YZx),(Cx,Re,YZy),(Cx,Re,YZz),(Cx,Re,YZaa),(Cx,Re,YZab),(Cx,Re,YZac),(Cx,Re,  
 YZad),(Cx,Re,YZae),(Cx,Re,YZaf),(Cx,Re,YZag),(Cy,Ra,YZa),(Cy,Ra,YZb),(Cy,Ra,YZc),(  
 20 Cy,Ra,YZd),(Cy,Ra,YZe),(Cy,Ra,YZf),(Cy,Ra,YZg),(Cy,Ra,YZh),(Cy,Ra,YZi),(Cy,Ra,YZj  
 ),(Cy,Ra,YZk),(Cy,Ra,YZl),(Cy,Ra,YZm),(Cy,Ra,YZn),(Cy,Ra,YZo),(Cy,Ra,YZp),(Cy,Ra,Y  
 Zq),(Cy,Ra,YZr),(Cy,Ra,YZs),(Cy,Ra,YZt),(Cy,Ra,YZu),(Cy,Ra,YZv),(Cy,Ra,YZw),(Cy,Ra  
 ,YZx),(Cy,Ra,YZy),(Cy,Ra,YZz),(Cy,Ra,YZaa),(Cy,Ra,YZab),(Cy,Ra,YZac),(Cy,Ra,YZad),  
 (Cy,Ra,YZae),(Cy,Ra,YZaf),(Cy,Ra,YZag),(Cy,Rb,YZa),(Cy,Rb,YZb),(Cy,Rb,YZc),(Cy,Rb,  
 YZd),(Cy,Rb,YZe),(Cy,Rb,YZf),(Cy,Rb,YZg),(Cy,Rb,YZh),(Cy,Rb,YZi),(Cy,Rb,YZj),(Cy,  
 25 Rb,YZk),(Cy,Rb,YZl),(Cy,Rb,YZm),(Cy,Rb,YZn),(Cy,Rb,YZo),(Cy,Rb,YZp),(Cy,Rb,YZq),  
 (Cy,Rb,YZr),(Cy,Rb,YZs),(Cy,Rb,YZt),(Cy,Rb,YZu),(Cy,Rb,YZv),(Cy,Rb,YZw),(Cy,Rb,Y  
 Zx),(Cy,Rb,YZy),(Cy,Rb,YZz),(Cy,Rb,YZaa),(Cy,Rb,YZab),(Cy,Rb,YZac),(Cy,Rb,YZad),(  
 Cy,Rb,YZae),(Cy,Rb,YZaf),(Cy,Rb,YZag),(Cy,Rc,YZa),(Cy,Rc,YZb),(Cy,Rc,YZc),(Cy,Rc,  
 YZd),(Cy,Rc,YZe),(Cy,Rc,YZf),(Cy,Rc,YZg),(Cy,Rc,YZh),(Cy,Rc,YZi),(Cy,Rc,YZj),(Cy,R  
 30 c,YZk),(Cy,Rc,YZl),(Cy,Rc,YZm),(Cy,Rc,YZn),(Cy,Rc,YZo),(Cy,Rc,YZp),(Cy,Rc,YZq),(C  
 y,Rc,YZr),(Cy,Rc,YZs),(Cy,Rc,YZt),(Cy,Rc,YZu),(Cy,Rc,YZv),(Cy,Rc,YZw),(Cy,Rc,YZx),  
 (Cy,Rc,YZy),(Cy,Rc,YZz),(Cy,Rc,YZaa),(Cy,Rc,YZab),(Cy,Rc,YZac),(Cy,Rc,YZad),(Cy,R  
 c,YZae),(Cy,Rc,YZaf),(Cy,Rc,YZag),(Cy,Rd,YZa),(Cy,Rd,YZb),(Cy,Rd,YZc),(Cy,Rd,YZd),  
 (Cy,Rd,YZe),(Cy,Rd,YZf),(Cy,Rd,YZg),(Cy,Rd,YZh),(Cy,Rd,YZi),(Cy,Rd,YZj),(Cy,Rd,YZ  
 35 k),(Cy,Rd,YZl),(Cy,Rd,YZm),(Cy,Rd,YZn),(Cy,Rd,YZo),(Cy,Rd,YZp),(Cy,Rd,YZq),(Cy,Rd  
 ,YZr),(Cy,Rd,YZs),(Cy,Rd,YZt),(Cy,Rd,YZu),(Cy,Rd,YZv),(Cy,Rd,YZw),(Cy,Rd,YZx),(Cy  
 ,Rd,YZy),(Cy,Rd,YZz),(Cy,Rd,YZaa),(Cy,Rd,YZab),(Cy,Rd,YZac),(Cy,Rd,YZad),(Cy,Rd,Y  
 Zae),(Cy,Rd,YZaf),(Cy,Rd,YZag),(Cy,Re,YZa),(Cy,Re,YZb),(Cy,Re,YZc),(Cy,Re,YZd),(Cy  
 ,Re,YZe),(Cy,Re,YZf),(Cy,Re,YZg),(Cy,Re,YZh),(Cy,Re,YZi),(Cy,Re,YZj),(Cy,Re,YZk),(C  
 40 y,Re,YZl),(Cy,Re,YZm),(Cy,Re,YZn),(Cy,Re,YZo),(Cy,Re,YZp),(Cy,Re,YZq),(Cy,Re,YZr),  
 (Cy,Re,YZs),(Cy,Re,YZt),(Cy,Re,YZu),(Cy,Re,YZv),(Cy,Re,YZw),(Cy,Re,YZx),(Cy,Re,YZ  
 y),(Cy,Re,YZz),(Cy,Re,YZaa),(Cy,Re,YZab),(Cy,Re,YZac),(Cy,Re,YZad),(Cy,Re,YZae),(C  
 y,Re,YZaf),(Cy,Re,YZag),(Cz,Ra,YZa),(Cz,Ra,YZb),(Cz,Ra,YZc),(Cz,Ra,YZd),(Cz,Ra,YZ  
 45 e),(Cz,Ra,YZf),(Cz,Ra,YZg),(Cz,Ra,YZh),(Cz,Ra,YZi),(Cz,Ra,YZj),(Cz,Ra,YZk),(Cz,Ra,YZl  
 ),(Cz,Ra,YZm),(Cz,Ra,YZn),(Cz,Ra,YZo),(Cz,Ra,YZp),(Cz,Ra,YZq),(Cz,Ra,YZr),(Cz,Ra,Y  
 Zs),(Cz,Ra,YZt),(Cz,Ra,YZu),(Cz,Ra,YZv),(Cz,Ra,YZw),(Cz,Ra,YZx),(Cz,Ra,YZy),(Cz,Ra,  
 YZz),(Cz,Ra,YZaa),(Cz,Ra,YZab),(Cz,Ra,YZac),(Cz,Ra,YZad),(Cz,Ra,YZae),(Cz,Ra,YZaf),  
 (Cz,Ra,YZag),(Cz,Rb,YZa),(Cz,Rb,YZb),(Cz,Rb,YZc),(Cz,Rb,YZd),(Cz,Rb,YZe),(Cz,Rb,Y  
 Zf),(Cz,Rb,YZg),(Cz,Rb,YZh),(Cz,Rb,YZi),(Cz,Rb,YZj),(Cz,Rb,YZk),(Cz,Rb,YZl),(Cz,Rb,  
 50 YZm),(Cz,Rb,YZn),(Cz,Rb,YZo),(Cz,Rb,YZp),(Cz,Rb,YZq),(Cz,Rb,YZr),(Cz,Rb,YZs),(Cz,  
 Rb,YZt),(Cz,Rb,YZu),(Cz,Rb,YZv),(Cz,Rb,YZw),(Cz,Rb,YZx),(Cz,Rb,YZy),(Cz,Rb,YZz),(  
 Cz,Rb,YZaa),(Cz,Rb,YZab),(Cz,Rb,YZac),(Cz,Rb,YZad),(Cz,Rb,YZae),(Cz,Rb,YZaf),(Cz,R  
 b,YZag),(Cz,Rc,YZa),(Cz,Rc,YZb),(Cz,Rc,YZc),(Cz,Rc,YZd),(Cz,Rc,YZe),(Cz,Rc,YZf),(Cz  
 ,Rc,YZg),(Cz,Rc,YZh),(Cz,Rc,YZi),(Cz,Rc,YZj),(Cz,Rc,YZk),(Cz,Rc,YZl),(Cz,Rc,YZm),(C  
 55 z,Rc,YZn),(Cz,Rc,YZo),(Cz,Rc,YZp),(Cz,Rc,YZq),(Cz,Rc,YZr),(Cz,Rc,YZs),(Cz,Rc,YZt),(  
 Cz,Rc,YZu),(Cz,Rc,YZv),(Cz,Rc,YZw),(Cz,Rc,YZx),(Cz,Rc,YZy),(Cz,Rc,YZz),(Cz,Rc,YZa  
 a),(Cz,Rc,YZab),(Cz,Rc,YZac),(Cz,Rc,YZad),(Cz,Rc,YZae),(Cz,Rc,YZaf),(Cz,Rc,YZag),(C  
 z,Rd,YZa),(Cz,Rd,YZb),(Cz,Rd,YZc),(Cz,Rd,YZd),(Cz,Rd,YZe),(Cz,Rd,YZf),(Cz,Rd,YZg),  
 (Cz,Rd,YZh),(Cz,Rd,YZi),(Cz,Rd,YZj),(Cz,Rd,YZk),(Cz,Rd,YZl),(Cz,Rd,YZm),(Cz,Rd,YZ  
 60 n),(Cz,Rd,YZo),(Cz,Rd,YZp),(Cz,Rd,YZq),(Cz,Rd,YZr),(Cz,Rd,YZs),(Cz,Rd,YZt),(Cz,Rd,Y  
 Zu),(Cz,Rd,YZv),(Cz,Rd,YZw),(Cz,Rd,YZx),(Cz,Rd,YZy),(Cz,Rd,YZz),(Cz,Rd,YZaa),(Cz,  
 Rd,YZab),(Cz,Rd,YZac),(Cz,Rd,YZad),(Cz,Rd,YZae),(Cz,Rd,YZaf),(Cz,Rd,YZag),(Cz,Re,  
 YZa),(Cz,Re,YZb),(Cz,Re,YZc),(Cz,Re,YZd),(Cz,Re,YZe),(Cz,Re,YZf),(Cz,Re,YZg),(Cz,R  
 e,YZh),(Cz,Re,YZi),(Cz,Re,YZj),(Cz,Re,YZk),(Cz,Re,YZl),(Cz,Re,YZm),(Cz,Re,YZn),(Cz,  
 65 Re,YZo),(Cz,Re,YZp),(Cz,Re,YZq),(Cz,Re,YZr),(Cz,Re,YZs),(Cz,Re,YZt),(Cz,Re,YZu),(Cz

,Re, YZv),(Cz, Re, YZw),(Cz, Re, YZx),(Cz, Re, YZy),(Cz, Re, YZz),(Cz, Re, YZaa),(Cz, Re, YZab)  
 ,(Cz, Re, YZac),(Cz, Re, YZad),(Cz, Re, YZae),(Cz, Re, YZaf),(Cz, Re, YZag),(Caa, Ra, YZa),(Caa,  
 Ra, YZb),(Caa, Ra, YZc),(Caa, Ra, YZd),(Caa, Ra, YZe),(Caa, Ra, YZf),(Caa, Ra, YZg),(Caa, Ra, Y  
 Zh),(Caa, Ra, YZi),(Caa, Ra, YZj),(Caa, Ra, YZk),(Caa, Ra, YZl),(Caa, Ra, YZm),(Caa, Ra, YZn),(  
 5 Caa, Ra, YZo),(Caa, Ra, YZp),(Caa, Ra, YZq),(Caa, Ra, YZr),(Caa, Ra, YZs),(Caa, Ra, YZt),(Caa, R  
 a, YZu),(Caa, Ra, YZv),(Caa, Ra, YZw),(Caa, Ra, YZx),(Caa, Ra, YZy),(Caa, Ra, YZz),(Caa, Ra, Y  
 Zaa),(Caa, Ra, YZab),(Caa, Ra, YZac),(Caa, Ra, YZad),(Caa, Ra, YZae),(Caa, Ra, YZaf),(Caa, Ra,  
 YZag),(Caa, Rb, YZa),(Caa, Rb, YZb),(Caa, Rb, YZc),(Caa, Rb, YZd),(Caa, Rb, YZe),(Caa, Rb, YZ  
 f),(Caa, Rb, YZg),(Caa, Rb, YZh),(Caa, Rb, YZi),(Caa, Rb, YZj),(Caa, Rb, YZk),(Caa, Rb, YZl),(C  
 a, Rb, YZm),(Caa, Rb, YZn),(Caa, Rb, YZo),(Caa, Rb, YZp),(Caa, Rb, YZq),(Caa, Rb, YZr),(Caa, R  
 10 b, YZs),(Caa, Rb, YZt),(Caa, Rb, YZu),(Caa, Rb, YZv),(Caa, Rb, YZw),(Caa, Rb, YZx),(Caa, Rb, Y  
 Zy),(Caa, Rb, YZz),(Caa, Rb, YZaa),(Caa, Rb, YZab),(Caa, Rb, YZac),(Caa, Rb, YZad),(Caa, Rb, Y  
 Zae),(Caa, Rb, YZaf),(Caa, Rb, YZag),(Caa, Rc, YZa),(Caa, Rc, YZb),(Caa, Rc, YZc),(Caa, Rc, YZ  
 d),(Caa, Rc, YZe),(Caa, Rc, YZf),(Caa, Rc, YZg),(Caa, Rc, YZh),(Caa, Rc, YZi),(Caa, Rc, YZj),(C  
 a, Rc, YZk),(Caa, Rc, YZl),(Caa, Rc, YZm),(Caa, Rc, YZn),(Caa, Rc, YZo),(Caa, Rc, YZp),(Caa, Rc,  
 15 YZq),(Caa, Rc, YZr),(Caa, Rc, YZs),(Caa, Rc, YZt),(Caa, Rc, YZu),(Caa, Rc, YZv),(Caa, Rc, YZw)  
 ,(Caa, Rc, YZx),(Caa, Rc, YZy),(Caa, Rc, YZz),(Caa, Rc, YZaa),(Caa, Rc, YZab),(Caa, Rc, YZac),(  
 Caa, Rc, YZad),(Caa, Rc, YZae),(Caa, Rc, YZaf),(Caa, Rc, YZag),(Caa, Rd, YZa),(Caa, Rd, YZb),(  
 Caa, Rd, YZc),(Caa, Rd, YZd),(Caa, Rd, YZe),(Caa, Rd, YZf),(Caa, Rd, YZg),(Caa, Rd, YZh),(Caa,  
 20 Rd, YZi),(Caa, Rd, YZj),(Caa, Rd, YZk),(Caa, Rd, YZl),(Caa, Rd, YZm),(Caa, Rd, YZn),(Caa, Rd, Y  
 Zo),(Caa, Rd, YZp),(Caa, Rd, YZq),(Caa, Rd, YZr),(Caa, Rd, YZs),(Caa, Rd, YZt),(Caa, Rd, YZu),(  
 Caa, Rd, YZv),(Caa, Rd, YZw),(Caa, Rd, YZx),(Caa, Rd, YZy),(Caa, Rd, YZz),(Caa, Rd, YZaa),(C  
 a, Rd, YZab),(Caa, Rd, YZac),(Caa, Rd, YZad),(Caa, Rd, YZae),(Caa, Rd, YZaf),(Caa, Rd, YZag),(  
 Caa, Re, YZa),(Caa, Re, YZb),(Caa, Re, YZc),(Caa, Re, YZd),(Caa, Re, YZe),(Caa, Re, YZf),(Caa,  
 25 Re, YZg),(Caa, Re, YZh),(Caa, Re, YZi),(Caa, Re, YZj),(Caa, Re, YZk),(Caa, Re, YZl),(Caa, Re, YZ  
 m),(Caa, Re, YZn),(Caa, Re, YZo),(Caa, Re, YZp),(Caa, Re, YZq),(Caa, Re, YZr),(Caa, Re, YZs),(C  
 aa, Re, YZt),(Caa, Re, YZu),(Caa, Re, YZv),(Caa, Re, YZw),(Caa, Re, YZx),(Caa, Re, YZy),(Caa, R  
 e, YZz),(Caa, Re, YZaa),(Caa, Re, YZab),(Caa, Re, YZac),(Caa, Re, YZad),(Caa, Re, YZae),(Caa, R  
 e, YZaf),(Caa, Re, YZag),(Caa, Ra, YZa),(Cab, Ra, YZb),(Cab, Ra, YZc),(Cab, Ra, YZd),(Cab, Ra,  
 30 YZe),(Cab, Ra, YZf),(Cab, Ra, YZg),(Cab, Ra, YZh),(Cab, Ra, YZi),(Cab, Ra, YZj),(Cab, Ra, YZk),  
 (Cab, Ra, YZl),(Cab, Ra, YZm),(Cab, Ra, YZn),(Cab, Ra, YZo),(Cab, Ra, YZp),(Cab, Ra, YZq),(Ca  
 b, Ra, YZr),(Cab, Ra, YZs),(Cab, Ra, YZt),(Cab, Ra, YZu),(Cab, Ra, YZv),(Cab, Ra, YZw),(Cab, Ra  
 , YZx),(Cab, Ra, YZy),(Cab, Ra, YZz),(Cab, Ra, YZaa),(Cab, Ra, YZab),(Cab, Ra, YZac),(Cab, Ra,  
 YZad),(Cab, Ra, YZae),(Cab, Ra, YZaf),(Cab, Ra, YZag),(Cab, Rb, YZa),(Cab, Rb, YZb),(Cab, Rb,  
 35 YZc),(Cab, Rb, YZd),(Cab, Rb, YZe),(Cab, Rb, YZf),(Cab, Rb, YZg),(Cab, Rb, YZh),(Cab, Rb, YZ  
 i),(Cab, Rb, YZj),(Cab, Rb, YZk),(Cab, Rb, YZl),(Cab, Rb, YZm),(Cab, Rb, YZn),(Cab, Rb, YZo),(C  
 ab, Rb, YZp),(Cab, Rb, YZq),(Cab, Rb, YZr),(Cab, Rb, YZs),(Cab, Rb, YZt),(Cab, Rb, YZu),(Cab, R  
 b, YZv),(Cab, Rb, YZw),(Cab, Rb, YZx),(Cab, Rb, YZy),(Cab, Rb, YZz),(Cab, Rb, YZaa),(Cab, Rb,  
 YZab),(Cab, Rb, YZac),(Cab, Rb, YZad),(Cab, Rb, YZae),(Cab, Rb, YZaf),(Cab, Rb, YZag),(Cab,  
 40 Rc, YZa),(Cab, Rc, YZb),(Cab, Rc, YZc),(Cab, Rc, YZd),(Cab, Rc, YZe),(Cab, Rc, YZf),(Cab, Rc, Y  
 Zg),(Cab, Rc, YZh),(Cab, Rc, YZi),(Cab, Rc, YZj),(Cab, Rc, YZk),(Cab, Rc, YZl),(Cab, Rc, YZm),(  
 Cab, Rc, YZn),(Cab, Rc, YZo),(Cab, Rc, YZp),(Cab, Rc, YZq),(Cab, Rc, YZr),(Cab, Rc, YZs),(Cab,  
 Rc, YZt),(Cab, Rc, YZu),(Cab, Rc, YZv),(Cab, Rc, YZw),(Cab, Rc, YZx),(Cab, Rc, YZy),(Cab, Rc,  
 45 YZz),(Cab, Rc, YZaa),(Cab, Rc, YZab),(Cab, Rc, YZac),(Cab, Rc, YZad),(Cab, Rc, YZae),(Cab, R  
 c, YZaf),(Cab, Rc, YZag),(Cab, Rd, YZa),(Cab, Rd, YZb),(Cab, Rd, YZc),(Cab, Rd, YZd),(Cab, Rd,  
 YZe),(Cab, Rd, YZf),(Cab, Rd, YZg),(Cab, Rd, YZh),(Cab, Rd, YZi),(Cab, Rd, YZj),(Cab, Rd, YZk  
 ),(Cab, Rd, YZl),(Cab, Rd, YZm),(Cab, Rd, YZn),(Cab, Rd, YZo),(Cab, Rd, YZp),(Cab, Rd, YZq),(  
 Cab, Rd, YZr),(Cab, Rd, YZs),(Cab, Rd, YZt),(Cab, Rd, YZu),(Cab, Rd, YZv),(Cab, Rd, YZw),(Cab  
 , Rd, YZx),(Cab, Rd, YZy),(Cab, Rd, YZz),(Cab, Rd, YZaa),(Cab, Rd, YZab),(Cab, Rd, YZac),(Cab,  
 50 Rd, YZad),(Cab, Rd, YZae),(Cab, Rd, YZaf),(Cab, Rd, YZag),(Cab, Re, YZa),(Cab, Re, YZb),(Cab,  
 Re, YZc),(Cab, Re, YZd),(Cab, Re, YZe),(Cab, Re, YZf),(Cab, Re, YZg),(Cab, Re, YZh),(Cab, Re,  
 YZi),(Cab, Re, YZj),(Cab, Re, YZk),(Cab, Re, YZl),(Cab, Re, YZm),(Cab, Re, YZn),(Cab, Re, YZo)  
 ,(Cab, Re, YZp),(Cab, Re, YZq),(Cab, Re, YZr),(Cab, Re, YZs),(Cab, Re, YZt),(Cab, Re, YZu),(Cab  
 , Re, YZv),(Cab, Re, YZw),(Cab, Re, YZx),(Cab, Re, YZy),(Cab, Re, YZz),(Cab, Re, YZaa),(Cab, R  
 e, YZab),(Cab, Re, YZac),(Cab, Re, YZad),(Cab, Re, YZae),(Cab, Re, YZaf),(Cab, Re, YZag),(Cac,  
 Ra, YZa),(Cac, Ra, YZb),(Cac, Ra, YZc),(Cac, Ra, YZd),(Cac, Ra, YZe),(Cac, Ra, YZf),(Cac, Ra, Y  
 Zg),(Cac, Ra, YZh),(Cac, Ra, YZi),(Cac, Ra, YZj),(Cac, Ra, YZk),(Cac, Ra, YZl),(Cac, Ra, YZm),(  
 55 Cac, Ra, YZn),(Cac, Ra, YZo),(Cac, Ra, YZp),(Cac, Ra, YZq),(Cac, Ra, YZr),(Cac, Ra, YZs),(Cac,  
 Ra, YZt),(Cac, Ra, YZu),(Cac, Ra, YZv),(Cac, Ra, YZw),(Cac, Ra, YZx),(Cac, Ra, YZy),(Cac, Ra, Y  
 Zz),(Cac, Ra, YZaa),(Cac, Ra, YZab),(Cac, Ra, YZac),(Cac, Ra, YZad),(Cac, Ra, YZae),(Cac, Ra, Y  
 Zaf),(Cac, Ra, YZag),(Cac, Rb, YZa),(Cac, Rb, YZb),(Cac, Rb, YZc),(Cac, Rb, YZd),(Cac, Rb, YZ  
 e),(Cac, Rb, YZf),(Cac, Rb, YZg),(Cac, Rb, YZh),(Cac, Rb, YZi),(Cac, Rb, YZj),(Cac, Rb, YZk),(Ca  
 c, Rb, YZl),(Cac, Rb, YZm),(Cac, Rb, YZn),(Cac, Rb, YZo),(Cac, Rb, YZp),(Cac, Rb, YZq),(Cac, R  
 60 b, YZr),(Cac, Rb, YZs),(Cac, Rb, YZt),(Cac, Rb, YZu),(Cac, Rb, YZv),(Cac, Rb, YZw),(Cac, Rb, Y  
 Zx),(Cac, Rb, YZy),(Cac, Rb, YZz),(Cac, Rb, YZaa),(Cac, Rb, YZab),(Cac, Rb, YZac),(Cac, Rb, YZ

ad),(Cac,Rb,YZae),(Cac,Rb,YZaf),(Cac,Rb,YZag),(Cac,Rc,YZa),(Cac,Rc,YZb),(Cac,Rc,YZc),  
 (Cac,Rc,YZd),(Cac,Rc,YZe),(Cac,Rc,YZf),(Cac,Rc,YZg),(Cac,Rc,YZh),(Cac,Rc,YZi),(Cac,  
 ,Rc,YZj),(Cac,Rc,YZk),(Cac,Rc,YZl),(Cac,Rc,YZm),(Cac,Rc,YZn),(Cac,Rc,YZo),(Cac,Rc,  
 5 YZp),(Cac,Rc,YZq),(Cac,Rc,YZr),(Cac,Rc,YZs),(Cac,Rc,YZt),(Cac,Rc,YZu),(Cac,Rc,YZv),  
 (Cac,Rc,YZw),(Cac,Rc,YZx),(Cac,Rc,YZy),(Cac,Rc,YZz),(Cac,Rc,YZaa),(Cac,Rc,YZab),(C  
 ac,Rc,YZac),(Cac,Rc,YZad),(Cac,Rc,YZae),(Cac,Rc,YZaf),(Cac,Rc,YZag),(Cac,Rd,YZa),(C  
 ac,Rd,YZb),(Cac,Rd,YZc),(Cac,Rd,YZd),(Cac,Rd,YZe),(Cac,Rd,YZf),(Cac,Rd,YZg),(Cac,R  
 d,YZh),(Cac,Rd,YZi),(Cac,Rd,YZj),(Cac,Rd,YZk),(Cac,Rd,YZl),(Cac,Rd,YZm),(Cac,Rd,YZ  
 10 n),(Cac,Rd,YZo),(Cac,Rd,YZp),(Cac,Rd,YZq),(Cac,Rd,YZr),(Cac,Rd,YZs),(Cac,Rd,YZt),(C  
 ac,Rd,YZu),(Cac,Rd,YZv),(Cac,Rd,YZw),(Cac,Rd,YZx),(Cac,Rd,YZy),(Cac,Rd,YZz),(Cac,  
 Rd,YZaa),(Cac,Rd,YZab),(Cac,Rd,YZac),(Cac,Rd,YZad),(Cac,Rd,YZae),(Cac,Rd,YZaf),(C  
 ac,Rd,YZag),(Cac,Re,YZa),(Cac,Re,YZb),(Cac,Re,YZc),(Cac,Re,YZd),(Cac,Re,YZe),(Cac,R  
 e,YZf),(Cac,Re,YZg),(Cac,Re,YZh),(Cac,Re,YZi),(Cac,Re,YZj),(Cac,Re,YZk),(Cac,Re,YZl)  
 15 ,(Cac,Re,YZm),(Cac,Re,YZn),(Cac,Re,YZo),(Cac,Re,YZp),(Cac,Re,YZq),(Cac,Re,YZr),(C  
 ac,Re,YZs),(Cac,Re,YZt),(Cac,Re,YZu),(Cac,Re,YZv),(Cac,Re,YZw),(Cac,Re,YZx),(Cac,Re,  
 YZy),(Cac,Re,YZz),(Cac,Re,YZaa),(Cac,Re,YZab),(Cac,Re,YZac),(Cac,Re,YZad),(Cac,Re,  
 YZae),(Cac,Re,YZaf),(Cac,Re,YZag),(Cac,Ra,YZa),(Cac,Ra,YZb),(Cac,Ra,YZc),(Cac,Ra,Y  
 Zd),(Cac,Ra,YZe),(Cac,Ra,YZf),(Cac,Ra,YZg),(Cac,Ra,YZh),(Cac,Ra,YZi),(Cac,Ra,YZj),(  
 20 Cad,Ra,YZk),(Cad,Ra,YZl),(Cad,Ra,YZm),(Cad,Ra,YZn),(Cad,Ra,YZo),(Cad,Ra,YZp),(Cad  
 ,Ra,YZq),(Cad,Ra,YZr),(Cad,Ra,YZs),(Cad,Ra,YZt),(Cad,Ra,YZu),(Cad,Ra,YZv),(Cad,Ra,  
 YZw),(Cad,Ra,YZx),(Cad,Ra,YZy),(Cad,Ra,YZz),(Cad,Ra,YZaa),(Cad,Ra,YZab),(Cad,Ra,Y  
 Zac),(Cad,Ra,YZad),(Cad,Ra,YZae),(Cad,Ra,YZaf),(Cad,Ra,YZag),(Cad,Rb,YZa),(Cad,Rb,  
 25 YZb),(Cad,Rb,YZc),(Cad,Rb,YZd),(Cad,Rb,YZe),(Cad,Rb,YZf),(Cad,Rb,YZg),(Cad,Rb,YZ  
 h),(Cad,Rb,YZi),(Cad,Rb,YZj),(Cad,Rb,YZk),(Cad,Rb,YZl),(Cad,Rb,YZm),(Cad,Rb,YZn),(  
 Cad,Rb,YZo),(Cad,Rb,YZp),(Cad,Rb,YZq),(Cad,Rb,YZr),(Cad,Rb,YZs),(Cad,Rb,YZt),(Cad,  
 Rb,YZu),(Cad,Rb,YZv),(Cad,Rb,YZw),(Cad,Rb,YZx),(Cad,Rb,YZy),(Cad,Rb,YZz),(Cad,Rb,  
 30 YZaa),(Cad,Rb,YZab),(Cad,Rb,YZac),(Cad,Rb,YZad),(Cad,Rb,YZae),(Cad,Rb,YZaf),(Cad,  
 Rb,YZag),(Cad,Rc,YZa),(Cad,Rc,YZb),(Cad,Rc,YZc),(Cad,Rc,YZd),(Cad,Rc,YZe),(Cad,Rc,  
 YZf),(Cad,Rc,YZg),(Cad,Rc,YZh),(Cad,Rc,YZi),(Cad,Rc,YZj),(Cad,Rc,YZk),(Cad,Rc,YZl),  
 (Cad,Rc,YZm),(Cad,Rc,YZn),(Cad,Rc,YZo),(Cad,Rc,YZp),(Cad,Rc,YZq),(Cad,Rc,YZr),(Ca  
 d,Rc,YZs),(Cad,Rc,YZt),(Cad,Rc,YZu),(Cad,Rc,YZv),(Cad,Rc,YZw),(Cad,Rc,YZx),(Cad,Rc  
 ,YZy),(Cad,Rc,YZz),(Cad,Rc,YZaa),(Cad,Rc,YZab),(Cad,Rc,YZac),(Cad,Rc,YZad),(Cad,Rc  
 ,YZae),(Cad,Rc,YZaf),(Cad,Rc,YZag),(Cad,Rd,YZa),(Cad,Rd,YZb),(Cad,Rd,YZc),(Cad,Rd,  
 35 YZd),(Cad,Rd,YZe),(Cad,Rd,YZf),(Cad,Rd,YZg),(Cad,Rd,YZh),(Cad,Rd,YZi),(Cad,Rd,YZj  
 ),(Cad,Rd,YZk),(Cad,Rd,YZl),(Cad,Rd,YZm),(Cad,Rd,YZn),(Cad,Rd,YZo),(Cad,Rd,YZp),(  
 Cad,Rd,YZq),(Cad,Rd,YZr),(Cad,Rd,YZs),(Cad,Rd,YZt),(Cad,Rd,YZu),(Cad,Rd,YZv),(Cad,  
 Rd,YZw),(Cad,Rd,YZx),(Cad,Rd,YZy),(Cad,Rd,YZz),(Cad,Rd,YZaa),(Cad,Rd,YZab),(Cad,  
 Rd,YZac),(Cad,Rd,YZad),(Cad,Rd,YZae),(Cad,Rd,YZag),(Cad,Rd,YZag),(Cad,Re,YZa),(Ca  
 d,Re,YZb),(Cad,Re,YZc),(Cad,Re,YZd),(Cad,Re,YZe),(Cad,Re,YZf),(Cad,Re,YZg),(Cad,Re  
 40 ,YZh),(Cad,Re,YZi),(Cad,Re,YZj),(Cad,Re,YZk),(Cad,Re,YZl),(Cad,Re,YZm),(Cad,Re,YZn  
 ),(Cad,Re,YZo),(Cad,Re,YZp),(Cad,Re,YZq),(Cad,Re,YZr),(Cad,Re,YZs),(Cad,Re,YZt),(Ca  
 d,Re,YZu),(Cad,Re,YZv),(Cad,Re,YZw),(Cad,Re,YZx),(Cad,Re,YZy),(Cad,Re,YZz),(Cad,R  
 e,YZaa),(Cad,Re,YZab),(Cad,Re,YZac),(Cad,Re,YZad),(Cad,Re,YZae),(Cad,Re,YZaf),(Cad,  
 Re,YZag),(Cae,Ra,YZa),(Cae,Ra,YZb),(Cae,Ra,YZc),(Cae,Ra,YZd),(Cae,Ra,YZe),(Cae,Ra,  
 45 YZf),(Cae,Ra,YZg),(Cae,Ra,YZh),(Cae,Ra,YZi),(Cae,Ra,YZj),(Cae,Ra,YZk),(Cae,Ra,YZl),(  
 Cae,Ra,YZm),(Cae,Ra,YZn),(Cae,Ra,YZo),(Cae,Ra,YZp),(Cae,Ra,YZq),(Cae,Ra,YZr),(Cae,  
 Ra,YZs),(Cae,Ra,YZt),(Cae,Ra,YZu),(Cae,Ra,YZv),(Cae,Ra,YZw),(Cae,Ra,YZx),(Cae,Ra,Y  
 Zy),(Cae,Ra,YZz),(Cae,Ra,YZaa),(Cae,Ra,YZab),(Cae,Ra,YZac),(Cae,Ra,YZad),(Cae,Ra,Y  
 Zae),(Cae,Ra,YZaf),(Cae,Ra,YZag),(Cae,Rb,YZa),(Cae,Rb,YZb),(Cae,Rb,YZc),(Cae,Rb,YZ  
 50 d),(Cae,Rb,YZe),(Cae,Rb,YZf),(Cae,Rb,YZg),(Cae,Rb,YZh),(Cae,Rb,YZi),(Cae,Rb,YZj),(C  
 ae,Rb,YZk),(Cae,Rb,YZl),(Cae,Rb,YZm),(Cae,Rb,YZn),(Cae,Rb,YZo),(Cae,Rb,YZp),(Cae,  
 Rb,YZq),(Cae,Rb,YZr),(Cae,Rb,YZs),(Cae,Rb,YZt),(Cae,Rb,YZu),(Cae,Rb,YZv),(Cae,Rb,Y  
 Zw),(Cae,Rb,YZx),(Cae,Rb,YZy),(Cae,Rb,YZz),(Cae,Rb,YZaa),(Cae,Rb,YZab),(Cae,Rb,YZ  
 ac),(Cae,Rb,YZad),(Cae,Rb,YZae),(Cae,Rb,YZaf),(Cae,Rb,YZag),(Cae,Rc,YZa),(Cae,Rc,YZ  
 55 b),(Cae,Rc,YZc),(Cae,Rc,YZd),(Cae,Rc,YZe),(Cae,Rc,YZf),(Cae,Rc,YZg),(Cae,Rc,YZh),(C  
 ae,Rc,YZi),(Cae,Rc,YZj),(Cae,Rc,YZk),(Cae,Rc,YZl),(Cae,Rc,YZm),(Cae,Rc,YZn),(Cae,Rc,  
 YZo),(Cae,Rc,YZp),(Cae,Rc,YZq),(Cae,Rc,YZr),(Cae,Rc,YZs),(Cae,Rc,YZt),(Cae,Rc,YZu),  
 (Cae,Rc,YZv),(Cae,Rc,YZw),(Cae,Rc,YZx),(Cae,Rc,YZy),(Cae,Rc,YZz),(Cae,Rc,YZaa),(C  
 ae,Rc,YZab),(Cae,Rc,YZac),(Cae,Rc,YZad),(Cae,Rc,YZae),(Cae,Rc,YZaf),(Cae,Rc,YZag),(C  
 ae,Rd,YZa),(Cae,Rd,YZb),(Cae,Rd,YZc),(Cae,Rd,YZd),(Cae,Rd,YZe),(Cae,Rd,YZf),(Cae,R  
 60 d,YZg),(Cae,Rd,YZh),(Cae,Rd,YZi),(Cae,Rd,YZj),(Cae,Rd,YZk),(Cae,Rd,YZl),(Cae,Rd,YZ  
 m),(Cae,Rd,YZn),(Cae,Rd,YZo),(Cae,Rd,YZp),(Cae,Rd,YZq),(Cae,Rd,YZr),(Cae,Rd,YZs),(  
 Cae,Rd,YZt),(Cae,Rd,YZu),(Cae,Rd,YZv),(Cae,Rd,YZw),(Cae,Rd,YZx),(Cae,Rd,YZy),(Cae  
 ,Rd,YZz),(Cae,Rd,YZaa),(Cae,Rd,YZab),(Cae,Rd,YZac),(Cae,Rd,YZad),(Cae,Rd,YZae),(Ca  
 e,Rd,YZaf),(Cae,Rd,YZag),(Cae,Re,YZa),(Cae,Re,YZb),(Cae,Re,YZc),(Cae,Re,YZd),(Cae,R









o,Rd,YZk),(Cao,Rd,YZl),(Cao,Rd,YZm),(Cao,Rd,YZn),(Cao,Rd,YZo),(Cao,Rd,YZp),(Cao,  
 Rd,YZq),(Cao,Rd,YZr),(Cao,Rd,YZs),(Cao,Rd,YZt),(Cao,Rd,YZu),(Cao,Rd,YZv),(Cao,Rd,  
 YZw),(Cao,Rd,YZx),(Cao,Rd,YZy),(Cao,Rd,YZz),(Cao,Rd,YZaa),(Cao,Rd,YZab),(Cao,Rd,  
 YZac),(Cao,Rd,YZad),(Cao,Rd,YZae),(Cao,Rd,YZaf),(Cao,Rd,YZag),(Cao,Re,YZa),(Cao,R  
 e,YZb),(Cao,Re,YZc),(Cao,Re,YZd),(Cao,Re,YZe),(Cao,Re,YZf),(Cao,Re,YZg),(Cao,Re,YZ  
 h),(Cao,Re,YZi),(Cao,Re,YZj),(Cao,Re,YZk),(Cao,Re,YZl),(Cao,Re,YZm),(Cao,Re,YZn),(C  
 ao,Re,YZo),(Cao,Re,YZp),(Cao,Re,YZq),(Cao,Re,YZr),(Cao,Re,YZs),(Cao,Re,YZt),(Cao,R  
 e,YZu),(Cao,Re,YZv),(Cao,Re,YZw),(Cao,Re,YZx),(Cao,Re,YZy),(Cao,Re,YZz),(Cao,Re,Y  
 Zaa),(Cao,Re,YZab),(Cao,Re,YZac),(Cao,Re,YZad),(Cao,Re,YZae),(Cao,Re,YZaf),(Cao,Re,  
 YZag),(Cap,Ra,YZa),(Cap,Ra,YZb),(Cap,Ra,YZc),(Cap,Ra,YZd),(Cap,Ra,YZe),(Cap,Ra,YZ  
 f),(Cap,Ra,YZg),(Cap,Ra,YZh),(Cap,Ra,YZi),(Cap,Ra,YZj),(Cap,Ra,YZk),(Cap,Ra,YZl),(Ca  
 p,Ra,YZm),(Cap,Ra,YZn),(Cap,Ra,YZo),(Cap,Ra,YZp),(Cap,Ra,YZq),(Cap,Ra,YZr),(Cap,R  
 a,YZs),(Cap,Ra,YZt),(Cap,Ra,YZu),(Cap,Ra,YZv),(Cap,Ra,YZw),(Cap,Ra,YZx),(Cap,Ra,Y  
 Zy),(Cap,Ra,YZz),(Cap,Ra,YZaa),(Cap,Ra,YZab),(Cap,Ra,YZac),(Cap,Ra,YZad),(Cap,Ra,Y  
 Zae),(Cap,Ra,YZaf),(Cap,Ra,YZag),(Cap,Rb,YZa),(Cap,Rb,YZb),(Cap,Rb,YZc),(Cap,Rb,Y  
 Zd),(Cap,Rb,YZe),(Cap,Rb,YZf),(Cap,Rb,YZg),(Cap,Rb,YZh),(Cap,Rb,YZi),(Cap,Rb,YZj),(  
 Cap,Rb,YZk),(Cap,Rb,YZl),(Cap,Rb,YZm),(Cap,Rb,YZn),(Cap,Rb,YZo),(Cap,Rb,YZp),(Ca  
 p,Rb,YZq),(Cap,Rb,YZr),(Cap,Rb,YZs),(Cap,Rb,YZt),(Cap,Rb,YZu),(Cap,Rb,YZv),(Cap,Rb  
 ,YZw),(Cap,Rb,YZx),(Cap,Rb,YZy),(Cap,Rb,YZz),(Cap,Rb,YZaa),(Cap,Rb,YZab),(Cap,Rb,  
 YZac),(Cap,Rb,YZad),(Cap,Rb,YZae),(Cap,Rb,YZaf),(Cap,Rb,YZag),(Cap,Rc,YZa),(Cap,R  
 c,YZb),(Cap,Rc,YZc),(Cap,Rc,YZd),(Cap,Rc,YZe),(Cap,Rc,YZf),(Cap,Rc,YZg),(Cap,Rc,YZ  
 h),(Cap,Rc,YZi),(Cap,Rc,YZj),(Cap,Rc,YZk),(Cap,Rc,YZl),(Cap,Rc,YZm),(Cap,Rc,YZn),(C  
 ap,Rc,YZo),(Cap,Rc,YZp),(Cap,Rc,YZq),(Cap,Rc,YZr),(Cap,Rc,YZs),(Cap,Rc,YZt),(Cap,R  
 c,YZu),(Cap,Rc,YZv),(Cap,Rc,YZw),(Cap,Rc,YZx),(Cap,Rc,YZy),(Cap,Rc,YZz),(Cap,Rc,Y  
 Zaa),(Cap,Rc,YZab),(Cap,Rc,YZac),(Cap,Rc,YZad),(Cap,Rc,YZae),(Cap,Rc,YZaf),(Cap,Rc,  
 YZag),(Cap,Rd,YZa),(Cap,Rd,YZb),(Cap,Rd,YZc),(Cap,Rd,YZd),(Cap,Rd,YZe),(Cap,Rd,Y  
 Zf),(Cap,Rd,YZg),(Cap,Rd,YZh),(Cap,Rd,YZi),(Cap,Rd,YZj),(Cap,Rd,YZk),(Cap,Rd,YZl),(  
 Cap,Rd,YZm),(Cap,Rd,YZn),(Cap,Rd,YZo),(Cap,Rd,YZp),(Cap,Rd,YZq),(Cap,Rd,YZr),(Ca  
 p,Rd,YZs),(Cap,Rd,YZt),(Cap,Rd,YZu),(Cap,Rd,YZv),(Cap,Rd,YZw),(Cap,Rd,YZx),(Cap,R  
 d,YZy),(Cap,Rd,YZz),(Cap,Rd,YZaa),(Cap,Rd,YZab),(Cap,Rd,YZac),(Cap,Rd,YZad),(Cap,  
 Rd,YZae),(Cap,Rd,YZaf),(Cap,Rd,YZag),(Cap,Re,YZa),(Cap,Re,YZb),(Cap,Re,YZc),(Cap,  
 Re,YZd),(Cap,Re,YZe),(Cap,Re,YZf),(Cap,Re,YZg),(Cap,Re,YZh),(Cap,Re,YZi),(Cap,Re,Y  
 Zj),(Cap,Re,YZk),(Cap,Re,YZl),(Cap,Re,YZm),(Cap,Re,YZn),(Cap,Re,YZo),(Cap,Re,YZp),  
 (Cap,Re,YZq),(Cap,Re,YZr),(Cap,Re,YZs),(Cap,Re,YZt),(Cap,Re,YZu),(Cap,Re,YZv),(Cap,  
 Re,YZw),(Cap,Re,YZx),(Cap,Re,YZy),(Cap,Re,YZz),(Cap,Re,YZaa),(Cap,Re,YZab),(Cap,R  
 e,YZac),(Cap,Re,YZad),(Cap,Re,YZae),(Cap,Re,YZaf), and (Cap,Re,YZag).

Algunos compuestos preferidos con carácter ilustrativo útiles en la presente invención incluyen:

(E)-3-((1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxiimino)metil)benzonitrilo;  
 3-(ciclopropil(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxiimino)metil)benzonitrilo;  
 oxima de la O-1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il bis(4-fluorofenil)metanona; y  
 (E)-3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxiimino)etil)benzonitrilo.

También se pretende que la invención descrita en la presente abarque los profármacos de los compuestos descritos.  
 Se consideran profármacos cualesquiera portadores unidos covalentemente que liberan el fármaco activo de partida  
 in vivo. Los ejemplos de profármacos sin carácter limitante incluyen ésteres o amidas de los compuestos de Fórmula  
 I, I' o I'' que tienen un hidroxilo o amino como sustituyente y estos se pueden preparar haciendo reaccionar  
 compuestos de este tipo con anhídridos tales como el anhídrido succínico.

También se pretende que la invención descrita en la presente abarque los compuestos descritos que se han  
 marcado isotópicamente reemplazando uno o más átomos por un átomo que tiene una masa atómica o número  
 másico diferente. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos descritos incluyen isótopos  
 de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  
 $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$  respectivamente y, preferentemente,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . Los compuestos marcados isotópicamente de  
 la presente invención se pueden preparar por métodos de uso común en la técnica.

La presente invención también se refiere específicamente a compuestos de Fórmula I, I' o I'', así como sales,  
 profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, marcados radiactivamente con  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$  y el  
 uso de cualesquiera compuestos de este tipo como radioligandos para su sitio de unión en el canal de calcio. Por  
 ejemplo, un uso de los compuestos marcados de la presente invención es la caracterización de la unión a un  
 receptor específico. Otro uso de los compuestos marcados de la presente invención es su utilización como  
 alternativa a los estudios para la evaluación de las relaciones estructura-actividad llevados a cabo en animales. Por  
 ejemplo, el ensayo del receptor se puede llevar a cabo a una concentración fija del compuesto marcado de Fórmula

I, I' o I'' y a concentraciones crecientes de un compuesto de ensayo en un ensayo de competición. Por ejemplo, los compuestos trititados de cualquier compuesto de Fórmula I, I' o I'' se pueden preparar incorporando tritio en el compuesto particular de Fórmula I, I' o I'', por ejemplo, mediante deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir la reacción de un precursor halosustituido adecuado de un compuesto de Fórmula I, I' o I'' con tritio gaseoso en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Se pueden encontrar otros métodos adecuados para preparar compuestos trititados en Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences*, vol. 1, Labeled Compounds (parte A), capítulo 6 (1987). Los compuestos marcados con <sup>14</sup>C se pueden preparar empleando materiales de partida que tengan <sup>14</sup>C-carbono.

Algunos de los compuestos descritos en la presente pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. Se pretende que la presente invención abarque los usos de todas las formas posibles de este tipo, así como de sus formas racémicas y resueltas y las mezclas de estas. Los enantiómeros individuales se pueden separar de acuerdo con métodos de uso común para un experto en la técnica a la vista de la presente descripción. Cuando los compuestos descritos en la presente contengan dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se indique lo contrario, se pretende que incluyan los dos isómeros geométricos E y Z. También se pretende que la presente invención abarque todos los tautómeros.

Tal como se utiliza en la presente, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son la imagen especular el uno del otro (diastereómeros).

La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al cual se unen cuatro grupos diferentes.

Los términos "enantiómero" y "enantiomérico" se refieren a una molécula que no se puede superponer a su imagen especular y, por tanto, es ópticamente activa, de forma que el enantiómero desvía el plano de la luz polarizada en una dirección y su imagen especular desvía el plano de la luz polarizada en la dirección opuesta.

El término "racémico" se refiere a una mezcla a partes iguales de enantiómeros y cuya mezcla es ópticamente inactiva.

El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o agotamiento de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

Los términos "un" y "uno" se refieren a uno o más.

La invención descrita en la presente también abarca el uso de todas las sales de los compuestos descritos, incluidas todas las sales atóxicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos. Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos y sales básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin carácter limitante, sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal cálcica, sal magnésica y similares; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitlohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina y similares; sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, fosfato, sulfato, nitrato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formiato, succinato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; y sales de aminoácidos tales como arginato, asparaginato, glutamato y similares.

Las sales de adición de ácidos se pueden formar mezclando una solución del compuesto particular de la presente invención con una solución de un ácido atóxico farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético y similares. Las sales básicas se pueden formar mezclando una solución del compuesto particular de la presente invención con una solución de una base atóxicamente farmacéuticamente aceptable tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio y similares.

También se pretende que la invención descrita en la presente abarque los solvatos de los compuestos descritos. Un hidrato es un tipo de solvato. Los solvatos normalmente no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos y como tales pueden actuar como equivalentes farmacológicos.

Algunos compuestos de la presente invención pueden presentar una o más de las siguientes características:

- afinidad elevada por los canales de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), especialmente los canales de calcio de tipo N,
- selectividad elevada por los canales de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), especialmente canales de calcio de tipo N frente a otros canales,
- efectos secundarios reducidos,
- estabilidad elevada,
- absorción oral elevada,
- biodisponibilidad elevada,
- bajo aclaramiento,
- facilidad para acceder al cerebro,
- vida media larga,
- eficacia elevada de una medicina y/o
- fracción no ligada a proteínas elevada.

Estos compuestos se consideran útiles como bloqueadores de los canales de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), especialmente canales de calcio de tipo N.

Debido a que los compuestos de Fórmula I, I' o I'' son bloqueadores de los canales de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), se pueden tratar diferentes enfermedades y afecciones mediadas por la transferencia de iones de calcio empleando estos compuestos. Por tanto, la presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento, prevención o mejora del accidente cerebrovascular, daño neuronal como consecuencia de un traumatismo en la cabeza, epilepsia, dolor (p. ej., dolor agudo, dolor crónico, el cual incluye, pero sin carácter limitante dolor neuropático y dolor inflamatorio o dolor quirúrgico), migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo (p. ej., enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o enfermedad de Parkinson), depresión, ansiedad, una psicosis, hipertensión o arritmia cardíaca. En una realización, la invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento del dolor. En otra realización, el tipo de dolor tratado es el dolor crónico. En otra realización, el tipo de dolor tratado es el dolor neuropático. En otra realización, el tipo de dolor tratado es el dolor inflamatorio. En otra realización, el tipo de dolor tratado es el dolor agudo. En cada caso, los compuestos de este tipo para uso en el tratamiento, prevención o mejora requieren la administración a un animal que necesite un tratamiento, prevención o mejora de este tipo, de una cantidad de un compuesto de la presente invención que sea terapéuticamente eficaz para conseguir dicho tratamiento, prevención o mejora. En una realización, la cantidad de un compuesto de este tipo es la cantidad que es eficaz para bloquear canales de calcio in vivo.

El dolor crónico incluye, pero sin carácter limitante, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor posoperatorio, dolor oncológico, dolor osteoartítico asociado con el cáncer metastásico, neuralgia del trigémino, neuralgia posherpética y herpética aguda, neuropatía diabética, causalgia, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, distrofia simpática refleja, fibromialgia, gota, dolor del miembro fantasma, dolor de quemaduras, y otras formas de neuralgia y síndromes de dolor idiopático y neuropático.

El dolor somático crónico normalmente es el resultado de respuestas inflamatorias a lesiones tisulares tales como atrapamiento de un nervio, procedimientos quirúrgicos, cáncer o artritis (Brower, Nature Biotechnology, 2000; 18: 387-391).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de eventos celulares y bioquímicos activados en respuesta a la lesión tisular o a la presencia de sustancias extrañas (Levine, Inflammatory Pain, en: Textbook of Pain, Wall and Melzack eds., 3.<sup>a</sup> ed., 1994). La inflamación a menudo ocurre en el lugar del tejido lesionado, o del material extraño y contribuye al proceso de curación y reparación tisular. Los signos cardinales de la inflamación incluyen eritema (rojez), calor, edema (hinchazón), dolor y pérdida funcional (ibíd.). La mayoría de los pacientes que sufren dolor inflamatorio no experimentan dolor continuamente, más bien experimentan un dolor intensificado cuando se mueve o se toca el sitio inflamado. El dolor inflamatorio incluye, pero sin carácter limitante, osteoartritis y artritis reumatoide.

El dolor neuropático crónico es una patología heterogénea con una etiología poco clara. En el dolor neuropático crónico, el dolor puede estar mediado por múltiples mecanismos. Este tipo de dolor generalmente se deriva de la lesión del tejido nervioso periférico o central. Los síndromes incluyen dolor asociado con la lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, neuralgia posherpética, neuralgia del nervio trigémino, dolor fantasma, causalgia y distrofia simpática refleja y lumbalgia. El dolor crónico es diferente del dolor agudo en que los pacientes sufren sensaciones dolorosas anómalas que pueden describirse como dolor espontáneo, dolor superficial quemante continuo y/o dolor muy punzante. El dolor se puede suscitar por hiperalgesia mecánica, al frío o al calor o por alodinia mecánica, al frío o al calor.

El dolor neuropático puede estar causado por la lesión o infección de los nervios sensoriales periféricos. Incluye, pero sin carácter limitante, el dolor ocasionado por un traumatismo nervioso periférico, infección por el virus del herpes, diabetes mellitus, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de un miembro y vasculitis. El dolor

neuropático también está causado por el daño de un nervio debido al alcoholismo crónico, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia o deficiencias vitamínicas. El accidente cerebrovascular (cerebral o medular) y la lesión de la médula espinal también pueden inducir el dolor neuropático. El dolor neuropático oncológico es consecuencia de la compresión, debida al crecimiento tumoral, de la médula espinal, cerebro o nervios adyacentes al tumor. Además, los tratamientos oncológicos, incluida la quimioterapia y la radioterapia, también pueden lesionar el nervio. El dolor neuropático incluye, pero sin carácter limitante, el dolor causado por la lesión del nervio tal como, por ejemplo, el dolor padecido por los diabéticos.

La presente invención también se refiere, de manera más general, a un método para el tratamiento de un trastorno que responda al bloqueo de los canales de calcio, y particularmente, el bloqueo selectivo de los canales de calcio de tipo N, en un animal que sufra dicho trastorno, dicho método comprende la administración al animal de una cantidad eficaz de un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas I, I' o I'' definidas, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas I, I' o I'' definidas, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en la producción de un medicamento para el tratamiento de un trastorno que responda al bloqueo de los canales de calcio en un animal que sufra dicho trastorno. En una realización, el trastorno responde al bloqueo selectivo de los canales de calcio de tipo N.

Además, la presente invención se refiere a un método de modulación de los canales de calcio, especialmente los canales de calcio de tipo N, en un animal que lo necesite, dicho método comprende la administración al animal de al menos un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas I, I' o I'' definidas, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto representado por cualquiera de las Fórmulas I, I' o I'' definidas, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en la producción de un medicamento para la modulación de los canales de calcio, especialmente los canales de calcio de tipo N, en un animal que lo necesite.

#### Síntesis de compuestos

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de varias maneras de uso común para aquellos expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar utilizando los métodos resumidos a continuación, junto con métodos de uso común en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de estos tal como apreciarán aquellos expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin carácter limitante, aquellos descritos a continuación. Los compuestos novedosos de Fórmula I, I' o I'' se pueden preparar utilizando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que tienen lugar. Además, en los métodos sintéticos descritos a continuación, se debe sobreentender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración de los procedimientos experimentales y de tratamiento de la reacción, se eligen para que sean condiciones estándar para esa reacción, las cuales deberían ser reconocidas fácilmente por un experto en la técnica. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica comprenderá que la funcionalidad presente en las partes de la molécula de partida debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Puede que no todos los compuestos de la fórmula (I) incluidos en una clase determinada sean compatibles con algunas de las condiciones de reacción requeridas en algunos de los métodos descritos. Tales restricciones respecto a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán muy evidentes para un experto en la técnica y se pueden utilizar métodos alternativos. Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante técnicas y procedimientos fácilmente disponibles para alguien experto en la técnica, por ejemplo, siguiendo los procedimientos tal como se exponen en los siguientes esquemas. Estos esquemas no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera. Todos los sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, se definen previamente. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para alguien experto en la técnica.

La pureza de los compuestos se verificó por medidas de LCMS. Los métodos de LCMS son tal como sigue:

(Método A) Columna: Phenomemex Luna C18 (4,6 x 50 mm, tamaño de partícula de 5 micrones), temperatura: 50 °C, límite de presión: 400 bar, monitorizado a una DO de 254 nm, referencia 360 nm, velocidad de flujo: 2 mL/min.

Gradiente de HPLC (Disolución reguladora A = HCO<sub>2</sub>H al 0,1%/H<sub>2</sub>O, disolución reguladora B = HCO<sub>2</sub>H al 0,1%/CH<sub>3</sub>CN)

Tiempo (min.)	%B
0	15
1,9	45
4,3	45
8,3	95
11,3	95
11,4	15
15,4	15

(Método B) Columna: Discovery HS C18 (4,6 x 150 mm, tamaño de partícula de 3 micrones), temperatura: 25 °C, límite de presión: 400 bar, monitorizado a una DO de 260 nm, referencia 360 nm, velocidad de flujo: 1 mL/min.

Gradiente de HPLC (Disolución reguladora A = TFA al 0,1%/H<sub>2</sub>O, disolución reguladora B = TFA al 0,1%/CH<sub>3</sub>CN)

Tiempo (min.)	%B
0	15
1,9	45
4,3	45
8,3	95
11,3	95
11,4	15
15,4	15

5

(Método C) Columna: Phenomenex Luna C18 (4,6 x 50 mm, tamaño de partícula de 5 micrones), temperatura: 50 °C, límite de presión: 344,75 bar, monitorizado a una DO de 254 nm, velocidad de flujo: 3 mL/min.

Gradiente de HPLC (Disolución reguladora A = HCO<sub>2</sub>H al 0,1%/H<sub>2</sub>O, disolución reguladora B = HCO<sub>2</sub>H al 0,1%/CH<sub>3</sub>CN)

Tiempo (min.)	%B
0	10
3,0	100
4,0	100

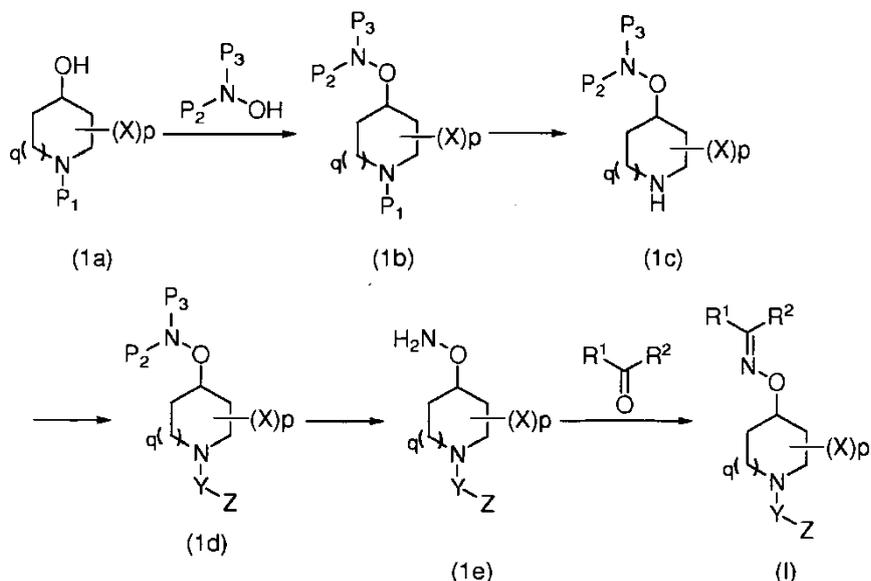
10

Con el fin de generar compuestos de fórmula general (I) se puede emplear una secuencia de reacción de varios pasos como la descrita en el Esquema 1. En esta, se hace reaccionar 4-hidroxipiperidina adecuadamente N-prottegida o el equivalente correspondiente (1a) con una hidroxilamina adecuadamente N-prottegida. Normalmente, la reacción se lleva a cabo utilizando condiciones estándar "de la reacción de Mitsunobu", conocidas por alguien experto en la técnica, tales como azodicarboxilato dietílico/trifenilfosfina. La desprotección del grupo P<sub>1</sub> del compuesto (1b) se puede conseguir utilizando condiciones estándar, conocidas por alguien experto en la técnica. El ácido (Z-Y-OH, Y: C=O), cloruro de ácido (Z-Y-Cl, Y: C=O), anhídrido de ácido (Z-Y-Z, Y: C=O) o cloruro de sulfonilo (Z-Y-Cl, Y: S=O) se pueden acoplar con una amina (1c) utilizando condiciones estándar, conocidas por alguien experto en la técnica. La desprotección del grupo P<sub>2</sub> del compuesto (1d) se puede conseguir utilizando condiciones estándar, conocidas por alguien experto en la técnica. La hidroxilamina resultante (1e) se puede acoplar a continuación con el compuesto carbonílico en un disolvente adecuado tal como etanol (EtOH) para obtener la oxima deseada (I). Un catalizador tal como el ácido acético y/o una temperatura de reacción elevada pueden favorecer esta reacción.

15

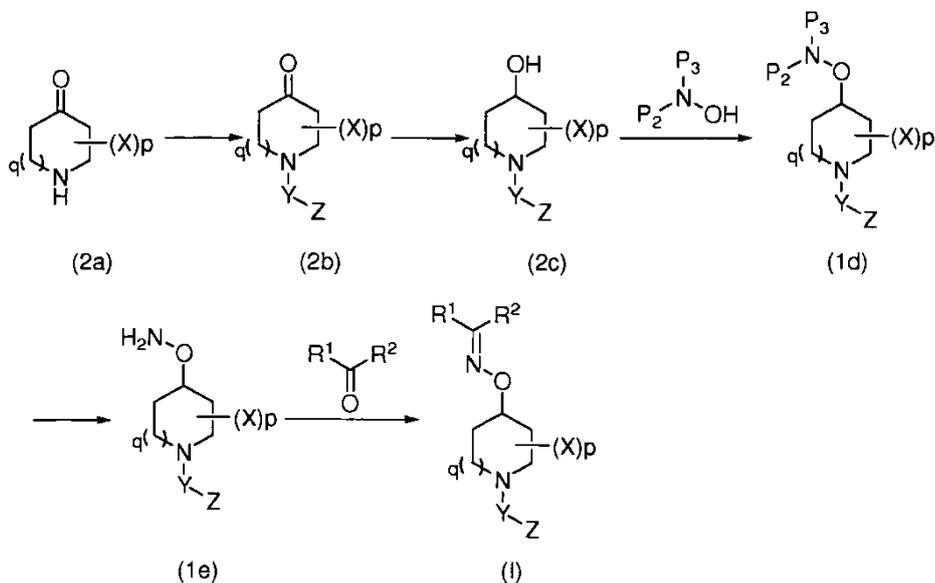
20

Esquema 1



5 donde P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> son cada uno independientemente un grupo protector de aminas tal como t-butoxicarbonilo y similares y P<sub>3</sub> es hidrógeno, o P<sub>2</sub> y P<sub>3</sub> considerados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman una ftalimida y similares, y los otros símbolos son idénticos a los definidos anteriormente.

Una manera alternativa de preparar algunos de los compuestos de la presente invención se detalla en el Esquema 2.



10 donde P<sub>2</sub> es un grupo protector de aminas tal como t-butoxicarbonilo y similares y P<sub>3</sub> es hidrógeno, o P<sub>2</sub> y P<sub>3</sub> considerados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman una ftalimida y similares, y los otros símbolos son idénticos a los definidos anteriormente.

15 Como una alternativa al Esquema 1, el Esquema 2 emplea una piperidona o el correspondiente equivalente (2a), el cual se puede acoplar con el cloruro de ácido (Z-Y-C1, Y: C=O), anhídrido de ácido (Z-Y-Z, Y: C=O) o cloruro de sulfonilo (Z-Y-C1, Y: S=O) utilizando condiciones estándar, conocidas por alguien experto en la técnica. A continuación, la cetona resultante (2b) se puede reducir al alcohol (2c). Para llevar a cabo esta conversión, se puede utilizar cualquier método convencional para reducir una cetona a un alcohol. El alcohol resultante reacciona con una hidroxilamina adecuadamente N-sustituida, donde P<sub>2</sub> es, por ejemplo, tert-butoxicarbonilo. Normalmente, la reacción se lleva a cabo utilizando condiciones estándar de la "reacción de Mitsunobu", conocidas por alguien experto en la

técnica, tales como azodicarboxilato dietílico/trifenilfosfina. El compuesto resultante (1d) se puede transformar en los compuestos de fórmula (I) de manera análoga a la descrita previamente en el Esquema 1.

#### Evaluación de los compuestos

5 Se evaluaron compuestos representativos de la presente invención mediante ensayos electrofisiológicos y de movilización de calcio para determinar la actividad bloqueadora sobre los canales de calcio. Un aspecto de la presente invención se basa en el uso de los compuestos descritos en la presente como bloqueadores de los canales de calcio de tipo N. En un aspecto de la presente invención, se ha descubierto que ciertos compuestos descritos en la presente presentan selectividad como bloqueadores de los canales de calcio de tipo N. Basándose en esta propiedad, estos compuestos se consideran útiles en el tratamiento, prevención o mejora de la migraña, epilepsia, 10 un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo (tal como, p. ej., enfermedad de Alzheimer, ELA o enfermedad de Parkinson), una psicosis, depresión, ansiedad, hipertensión o arritmia cardíaca. También se espera que los compuestos de la presente invención sean efectivos en el tratamiento, prevención o mejora del dolor, tal como dolor agudo, dolor crónico, el cual incluye, pero sin carácter limitante, dolor neuropático y dolor inflamatorio o dolor quirúrgico.

15 Más concretamente, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I, I' o I'' que son bloqueadores de los canales de calcio. De acuerdo con la presente invención, aquellos compuestos que poseen propiedades bloqueadoras de los canales de calcio con preferencia por los canales de tipo N, presentan una IC<sub>50</sub> de aproximadamente 100 μM o inferior en los ensayos electrofisiológicos y/o de movilización de calcio descritos en la presente. Preferentemente, los compuestos de la presente invención presentan una IC<sub>50</sub> de 10 μM o inferior. Más 20 preferentemente, los compuestos de la presente invención presentan una IC<sub>50</sub> de aproximadamente 1,0 μM o inferior. Se pueden someter a ensayo los compuestos de la presente invención para estudiar la actividad bloqueadora de los canales de Ca<sup>2+</sup> de tipo L y de tipo N mediante los siguientes ensayos electrofisiológicos y/o de movilización de calcio.

25 En una realización, los compuestos útiles en la presente invención son aquellos representados por cualquiera de las Fórmulas I, I' o I'' que presentan selectividad por los canales de calcio de tipo N frente a los canales de calcio de tipo L en los ensayos electrofisiológicos y/o de movilización de calcio descritos en la presente. La frase "selectividad por los canales de calcio de tipo N frente a los canales de calcio de tipo L" se emplea en la presente para dar a entender que la relación de la IC<sub>50</sub> de la actividad bloqueadora de los canales de tipo L de un compuesto de la presente invención respecto a la IC<sub>50</sub> de la actividad bloqueadora de los canales de tipo N del mismo compuesto es superior a 30 1, es decir, LTCC IC<sub>50</sub>/NTCC IC<sub>50</sub> >1. Preferentemente, los compuestos de la presente invención presentan una relación LTCC IC<sub>50</sub>/NTCC IC<sub>50</sub> de aproximadamente 2 o superior, aproximadamente 10 o superior, aproximadamente 20 o superior, aproximadamente 30 o superior, aproximadamente 50 o superior o aproximadamente 100 o superior.

#### Protocolos del ensayo electrofisiológico y de movilización de calcio

35 Mantenimiento celular y diferenciación. A menos que se indique lo contrario, los reactivos para el cultivo celular se adquirieron de Mediatech of Herndon, MD. Las células IMR32 (American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA) se cultivaron de manera rutinaria en medio de cultivo constituido por medio esencial mínimo que contenía un 10% de suero bovino fetal (FBS, Hyclone, Logan, UT), 100 U/mL de penicilina, 100 μg/mL de estreptomycin, L-glutamina 2 mM, piruvato sódico 1 mM y 1x MEM con aminoácidos no esenciales. Se diferenciaron los matraces de células con un 80-90% de confluencia utilizando el siguiente medio de diferenciación: medio de cultivo con AMP 40 cíclico dibutirilo (Sigma, San Luis, MO) 1 mM y bromodeoxiuridina 2,5 μM (Sigma). Se diferenciaron las células durante 8 días reemplazando cada 2-3 días el medio de diferenciación.

45 Las células A7r5 (ATCC) se mantuvieron y se cultivaron de manera rutinaria en medio de cultivo A7r5 constituido por Medio Eagle modificado por Dulbecco que contenía un 10% de FBS, 100 U/mL de penicilina, 100 μg/mL de estreptomycin, L-glutamina 4 mM y un 0,15% de bicarbonato sódico. Se diferenciaron los matraces de células con un 80-90% de confluencia utilizando el siguiente medio de diferenciación: medio de cultivo A7r5 con AMP cíclico dibutirilo 1 mM (Sigma). Se diferenciaron las células durante 8 días reemplazando cada 2-3 días el medio de diferenciación.

50 Se cultivaron células renales embrionarias humanas recombinantes (HEK293, ATCC) transfectadas de manera estable ya sea con subunidades (α1b, α2δ y β3) de los canales de calcio de tipo N (NTCC, por sus siglas en inglés), o con subunidades (α1c, α2δ y β1) de los canales de calcio de tipo L (LTCC, por sus siglas en inglés), de manera rutinaria en medio de cultivo constituido por medio Eagle modificado por Dulbecco que contenía un 10% de FBS, 100 U/mL de penicilina, 100 μg/mL de estreptomycin, L-glutamina 4 mM, 500 μg/mL de geneticina (G418), 20 μg/mL blasticidina S (InVivogen, San Diego, CA) y 500 μg/mL de zeocina (InVivogen).

55 Ensayo de movilización de calcio FLIPR para canales de calcio de tipo N. El día anterior a la realización de este ensayo, se trataron con 1x CellStripper células IMR32 diferenciadas y se sembraron en placas de 96 pocillos negras

de fondo transparente recubiertas con poli-D-lisina (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) con una concentración de 200 000 células/pocillo. El día del ensayo, se lavaron las placas celulares con una disolución reguladora IMR32 (NaCl 127 mM, KCl 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 700 µM, CaCl<sub>2</sub> 5 mM, NaHCO<sub>3</sub> 5 mM, HEPES 8 mM, glucosa 10 mM, pH 7,4), a continuación se preestimularon con KCl y se añadió lo siguiente: 0,05 mL de disolución reguladora IMR32, 0,05 mL de cada compuesto estudiado diluido en la disolución reguladora IMR32 que contenía nitrendipina 20 µM (Sigma) y 0,1 mL de KCl disuelto en la disolución reguladora IMR32 y se añadió Fluo-4 (concentración final 3 µM, Molecular Probes, Eugene, OR). Las concentraciones finales de los compuestos estudiados estuvieron comprendidas entre 846 pM y aproximadamente 17 µM, la concentración final de nitrendipina fue 5 µM y la concentración final de KCl fue 90 mM. Tras 1 hora, se lavaron las células por duplicado con 0,05 mL de cada compuesto estudiado en la disolución reguladora IMR32 que contenía nitrendipina (sin KCl ni Fluo-4) y a continuación se reemplazó con 0,1 mL de cada compuesto estudiado en la disolución reguladora IMR32 que contenía nitrendipina. A continuación se transfirieron las placas a un lector de placas fluorimétrico con formación de imágenes (FLIPR<sup>96</sup>, Molecular Devices, Inc., Sunnyvale, CA) para el ensayo. El FLIPR midió la fluorescencia basal de Fluo-4 durante 315 segundos (es decir, 5 minutos y 15 segundos), seguidamente se añadieron 0,1 mL del agonista KCl disuelto en la disolución reguladora IMR32 y se midió la fluorescencia durante 45 segundos más. Las concentraciones de compuestos estudiados finales en las células tras la lectura del FLIPR estuvieron comprendidas entre 846 pM y aproximadamente 17 µM, la concentración final de nitrendipina fue 5 µM y la concentración final de KCl fue 90 mM. Se registraron los datos durante toda la duración del experimento y se analizaron utilizando Excel, Graph Pad Prism (versión 3.02, Graph Pad, San Diego, CA) o un software de análisis de regresión no lineal de fabricación propia.

Ensayo FLIPR de movilización de calcio para canales de calcio de tipo L. El día anterior a la realización de este ensayo, se trataron con tripsina células HEK293 que expresaban de manera estable subunidades ( $\alpha 1c$ ,  $\alpha 2\delta$  y  $\beta 1$ ) de canales de calcio de tipo L (LTCC) recombinantes de ratas, a continuación se sembraron en placas de 96 pocillos negras de fondo transparente recubiertas con poli-D-lisina (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) con una concentración de 75 000 células/pocillo. El día del ensayo, se lavaron las placas con disolución reguladora de lavado LTCC (NaCl 127 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, 700 µM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, CaCl<sub>2</sub> 5 mM, NaHCO<sub>3</sub> 5 mM, HEPES 8 mM, glucosa 10 mM, pH 7,4), a continuación se añadieron 0,1 mL de disolución reguladora de lavado LTCC que contenía Fluo-4 (concentración final 3 µM, Molecular Probes, Eugene, OR). Tras 1 hora, se lavaron las células con 0,1 mL de disolución reguladora de lavado LTCC y se resuspendieron en 0,05 mL de disolución reguladora de ensayo LTCC (misma composición que la disolución reguladora de lavado LTCC). A continuación se transfirieron las placas a un FLIPR<sup>96</sup> para el ensayo. El FLIPR midió la fluorescencia basal de Fluo-4 durante 15 segundos, a continuación se añadieron 0,05 mL de cada compuesto estudiado diluido en disolución reguladora de ensayo LTCC con concentraciones finales comprendidas entre aproximadamente 846 pM y aproximadamente 17 µM. A continuación se midió la fluorescencia de Fluo-4 durante 5 minutos. Seguidamente se añadieron 0,1 mL del agonista KCl disuelto en disolución reguladora de ensayo LTCC a las células hasta obtener una concentración final de KCl de 90 mM y se midió la fluorescencia durante 45 segundos más. Se registraron los datos durante toda la duración del experimento y se analizaron utilizando Excel, Graph Pad Prism o un software de análisis de regresión de fabricación propia.

Ensayo alternativo FLIPR de movilización de calcio para canales de calcio de tipo L. De manera alternativa, se pueden emplear la siguiente línea celular y procedimiento para el ensayo FLIPR de movilización de calcio para canales de calcio de tipo L. El día anterior a la realización de este ensayo, se trataron con tripsina células A7r5 diferenciadas, a continuación se sembraron en placas de 96 pocillos negras con fondo transparente para cultivo tisular tratadas (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) con una dilución 1:1 a partir de un matraz T confluyente de 150 cm<sup>2</sup>. El día del ensayo se lavaron las placas con disolución reguladora de lavado A7r5 (NaCl 127 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 700 µM, CaCl<sub>2</sub> 5 mM, NaHCO<sub>3</sub> 5 mM, HEPES 8 mM, glucosa 10 mM, pH 7,4), a continuación se añadieron 0,1 mL de disolución reguladora de lavado A7r5 que contenía Fluo-4 (concentración final 3 µM, Molecular Probes, Eugene, OR). Tras 1 hora, se lavaron las células con 0,1 mL de disolución reguladora de lavado A7r5 y se resuspendieron en 0,05 mL de disolución reguladora de ensayo A7r5, que está compuesta por disolución reguladora de lavado A7r5 y valinomicina 50 µM (Sigma). A continuación se transfirieron las placas a un FLIPR<sup>96</sup> para el ensayo. El FLIPR midió la fluorescencia basal de Fluo-4 durante 15 segundos, a continuación se añadieron 0,05 mL de cada compuesto estudiado diluido en disolución reguladora de ensayo A7r5 con concentraciones finales comprendidas entre aproximadamente 846 pM y aproximadamente 17 µM. A continuación se midió la fluorescencia de Fluo-4 durante 5 minutos. Seguidamente se añadieron 0,1 mL del agonista KCl disuelto en disolución reguladora de ensayo A7r5 a las células hasta obtener una concentración final de KCl de 90 mM y se midió la fluorescencia durante 45 segundos más. Se registraron los datos durante toda la duración del experimento y se analizaron utilizando Excel, Graph Pad Prism o un software de análisis de regresión de fabricación propia.

Clonación de la subunidad de marco de lectura abierto del ADNc del canal de calcio de tipo N y L. Se clonaron mediante amplificación por PCR cinco subunidades de ADNc que codificaban los canales de calcio de tipo N o L de ratas con el fin de reconstituir canales funcionales en un sistema heterólogo. Estas subunidades de ADNc fueron la alfa1b ( $\alpha 1b$ ), beta 1 ( $\beta 1$ ), beta 3 ( $\beta 3$ ), alfa2delta ( $\alpha 2\delta$ ) y alfa1c ( $\alpha 1c$ ). La subunidad de ADNc alfa1b ha sido descrita por Dubel et al. en Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 89: 5058-5062 (1992). La subunidad de ADNc beta1 ha sido descrita por Pragnell et al. en FEBS Lett. 291: 253-258 (1991). La subunidad de ADNc beta3 ha sido descrita por Castellano et al. en J. Biol. Chem. 268: 12359-12366 (1993). La subunidad de ADNc alfa2delta ha sido descrita por

Kim et al. en Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A. 89: 3251-3255 (1992). La subunidad de ADNc alfa1b ha sido descrita por Koch et al. en J. Biol. Chem. 265: 17786-17791 (1990).

Se amplificó por PCR el ADNc de 7 kb que contenía el marco de lectura abierto (ORF por sus siglas en inglés)  $\alpha 1b$  completo para obtener dos fragmentos solapantes de ADNc, es decir, un fragmento 5' de 2,7 kb y un fragmento 3' de 4,4 kb. Se amplificó el fragmento 5' a partir de ADNc de cerebro de rata utilizando los cebadores 1 (SEQ ID NO:1, TABLA 1) y 2 (SEQ ID NO:2, TABLA 1) y se amplificó el fragmento 3' a partir de ADNc de médula espinal de rata utilizando los cebadores 3 (SEQ ID NO:3, TABLA 1) y 4 (SEQ ID NO:4, TABLA 1). Se unieron los dos fragmentos ligándolos a un sitio de restricción común para crear el ADNc de 7,0 kb completo. Este ORF codifica la isoforma proteica generada por el corte y empalme alternativo denominada "+A  $\Delta$ SFMG  $\Delta$ ET" de acuerdo con la nomenclatura de Lin et al. (Neuron 18: 153-166 (1997)). Se secuenció el ADNc completo con cobertura redundante en ambas hebras. Se insertó a continuación el ADNc en el vector de expresión de mamíferos pcDNA6.2DEST (Invitrogen, Carlsbad CA) mediante recombinación homóloga utilizando el sistema Gateway (Invitrogen).

Se clonaron el ADNc de 1,8 kb que codificaba la subunidad  $\beta 1$ , el ADNc de 1,45 que codificaba la subunidad beta3 y el ADNc de 3,3 kb que codificaba la subunidad alfa2delta mediante amplificación por PCR a partir de ADNc de médula espinal de rata ( $\beta 1$ ) o ADNc de cerebro ( $\beta 3$ ,  $\alpha 2\delta$ ). Para la amplificación del ADNc de  $\beta 1$  se utilizaron los cebadores 5 (SEQ ID NO:5, TABLA 1) y 6 (SEQ ID NO:6, TABLA 1); para la amplificación del ADNc de  $\beta 3$  se utilizaron los cebadores 7 (SEQ ID NO:7, TABLA 1) y 8 (SEQ ID NO:8, TABLA 1); y para la amplificación del ADNc de  $\alpha 2\delta$  se utilizaron los cebadores 9 (SEQ ID NO:9, TABLA 1) y 10 (SEQ ID NO:10, TABLA 1). Los productos de la PCR se subclonaron y se secuenciaron totalmente en ambas hebras. Los clones que se emparejaron con la secuencia de referencia ( $\beta 1$ : NM\_017346;  $\beta 3$ : NM\_012828;  $\alpha 2\delta$ : M86621) y los genes de las secuencias de ADN genómico de rata de GenBank se recombinaron en el vector de expresión de mamíferos pcDNA3.2DEST ( $\beta 1$ ,  $\beta 3$ ) o pcDNA3.1-Zeo ( $\alpha 2\delta$ ), los cuales se han modificado para convertirlos en un vector compatible con el sistema de recombinación Gateway utilizando el kit adaptador de vectores Gateway (Invitrogen). Se confirmó la recombinación correcta secuenciando las regiones recombinogénicas. Para el vector de expresión  $\beta 3$ , se confirmó la expresión proteica correcta mediante análisis por transferencia de tipo Western de los lisados de células HEK293 transfectadas utilizando un antisuero policlonal de conejo dirigido contra la subunidad  $\beta 3$  de rata (USA Biological).

Se clonó la subunidad  $\alpha 1c$  de ADNc de 6,5 kb que codificaba el canal de calcio de tipo L mediante amplificación por PCR a partir del ADNc de corazón de rata utilizando los cebadores 11 (SEQ ID NO: 11, TABLA 1) y 12 (SEQ ID NO:12, TABLA 1). Se subclonó el fragmento de PCR y se secuenció totalmente en ambas hebras para confirmar su identidad. Se recombinó un clon que se emparejaba con la secuencia de referencia consenso M59786 y con secuencias de ADN genómico de rata en el vector de expresión de mamíferos pcDNA6.2DEST. Se secuenciaron las secuencias que rodeaban la región recombinogénica para confirmar la recombinación correcta en el vector de expresión.

TABLA 1

SECUENCIA DEL CEBADOR	SEQ ID NO.
CACC ATG GTC CGC TTC GGG GAC	1
CCG TTC AGT GGC CTC CTC C	2
C TAG CAC CAG TGA TCC TGG TCTG	3
AGT GCG TTG TGA GCG CAG TA	4
CAC CAT GGT CCA GAA GAG CGG	5
TCTCAGCGGATGTAGACGCCT	6
CAC CAT GTA TGA CGA CTC CTA C	7
GGT GGT CAG TAG CTG TCC TTA GG	8
CAC CAT GGC TGC TGG CTG CCT	9
AGA GGG TCA CCA TAG ATA GTG TCT G	10
CACCATGATTCGGGCCTTCGCT	11
AGCCTGCGGACTACAGGTTGCTGAC	12

Desarrollo de la línea celular recombinante de tipo N. Se crearon células HEK-293 que expresaban el canal de calcio de tipo N en dos etapas. La etapa 1 se realizó tal como sigue. Células renales embrionarias humanas (HEK-293) se cotransfectaron con los constructos de expresión de ADNc  $\beta 3$  y  $\alpha 1b$  de rata (2,5  $\mu$ g de cada uno) con el

reactivo Lipfectamine Plus (Invitrogen), según las instrucciones del fabricante. 24 horas después, se dividieron las células en dilución limitante en varias placas de 96 pocillos con medio de selección que contenía 20 µg/mL de blasticidina y 500 µg/mL de geneticina y se incubaron durante 3 semanas a 37 °C, 5% de CO<sub>2</sub> y 95% de humedad. Se cultivaron las placas que contenían ≤ 1 clon por pocillo hasta que los pocillos positivos para un único clon fueron confluentes. A continuación se dispusieron los clones individuales en columnas en una placa de destino de 96 pocillos y se dividieron en parte en placas de 6 pocillos para mantener el cultivo. Se lavó el conjunto de placas una vez con disolución reguladora IMR32 y se añadieron las células durante 1 hora con 0,1 mL de disolución reguladora IMR32 que contenía Fluo-4 (concentración final 3 µM, Molecular Probes). A continuación se lavaron por duplicado con 0,1 mL de disolución reguladora IMR32 y se remplazaron con 0,1 mL de disolución reguladora IMR32. A continuación se transfirieron las placas a un FLIPR<sup>96</sup> para el ensayo. El FLIPR midió la fluorescencia basal de Fluo-4 durante 315 segundos, a continuación se añadieron 0,1 mL del agonista KCl disuelto en disolución reguladora IMR32 y se midió la fluorescencia durante 45 segundos más. La concentración final de KCl fue 90 mM. Se registraron los datos durante toda la duración del experimento y se analizaron utilizando Excel, Graph Pad Prism o el software Acvity Base (versión 5.1, IDBS, Parsippany, NJ). Se expandió, caracterizó y utilizó para la etapa 2 del desarrollo de la línea celular el clon con la mayor relación señal-ruido, la mejor estabilidad de respuesta con el número de pases y la mejor adhesión a las placas prerrecubiertas con PDL (Becton Dickinson).

La etapa 2 del desarrollo de la línea celular de tipo N se llevó a cabo tal como sigue. La línea celular clonal de tipo N de la etapa 1 se transfectó con el constructo de expresión de ADNc α2δ de rata (5 µg cada uno) con el reactivo Lipofectamine Plus (Invitrogen), según las instrucciones del fabricante. 24 horas después, se dividieron las células en dilución limitante en varias placas de 96 pocillos con medio de selección que contenía 20 µg/mL de blasticidina, 500 µg/mL de geneticina y 250 µg/mL de zeocina y se incubaron durante 3 semanas a 37 °C, 5% de CO<sub>2</sub> y 95% de humedad. Se cultivaron las placas que contenían ≤ 1 clon por pocillo y se manipularon de acuerdo con los mismos pasos y procedimientos descritos anteriormente para la línea celular de la etapa 1. Se expandieron, caracterizaron y estudió la electrofisiología de los tres clones con la mayor relación señal-ruido, mejor estabilidad de respuesta con el número de pases y mejor adhesión a las placas prerrecubiertas con PDL (Becton Dickinson) para identificar la mejor magnitud de la corriente, farmacología del tipo N, relación corriente-voltaje característica del tipo N y cinéticas tal como se describen a continuación.

Desarrollo de la línea celular recombinante de tipo L. Se crearon células HEK-293 que expresaban el canal de calcio de tipo L en dos etapas. La etapa 1 se realizó tal como sigue. Células renales embrionarias humanas (HEK-293) se cotransfectaron con los constructos de expresión de ADNc β1 y α1c de rata (2,5 µg cada uno) con el reactivo Lipofectamine Plus (Invitrogen), según las instrucciones del fabricante. 24 horas después, se dividieron las células en dilución limitante en varias placas de 96 pocillos con medio de selección que contenía 20 µg/mL de blasticidina y 500 µg/mL de geneticina y se incubaron durante 3 semanas a 37 °C, 5% de CO<sub>2</sub> y 95% de humedad. Se cultivaron las placas que contenían ≤ 1 clon por pocillo hasta que los pocillos positivos para un único clon fueron confluentes. A continuación se dispusieron los clones individuales en columnas en una placa de destino de 96 pocillos y se dividieron en parte en placas de 6 pocillos para mantener el cultivo. Se lavó el conjunto de placas una vez con disolución reguladora de lavado (o de ensayo) LTCC y se añadieron las células durante 1 hora con 0,1 mL de disolución reguladora LTCC que contenía Fluo-4 (concentración final 3 µM, Molecular Probes). A continuación se lavaron duplicado con 0,1 mL de disolución reguladora LTCC y se remplazaron con 0,1 mL de disolución reguladora LTCC. A continuación se transfirieron las placas a un FLIPR<sup>96</sup> para el ensayo. El FLIPR midió la fluorescencia basal de Fluo-4 durante 315 segundos, a continuación se añadieron 0,1 mL del agonista KCl disuelto en disolución reguladora LTCC y se midió la fluorescencia durante 45 segundos más. La concentración final de KCl fue 90 mM. Se registraron los datos durante toda la duración del experimento y se analizaron utilizando Excel, Graph Pad Prism o el software Activity Base. Se expandió, caracterizó y utilizó para la etapa 2 del desarrollo de la línea celular el clon con la mayor relación señal-ruido, la mejor estabilidad de respuesta con el número de pases y la mejor adhesión a las placas prerrecubiertas con PDL (Becton Dickinson).

La etapa 2 del desarrollo de la línea celular de tipo L se llevó a cabo tal como sigue. La línea celular clonal de tipo L de la etapa 1 se transfectó con el constructo de expresión de ADNc α2δ de rata (5 µg cada uno) con el reactivo Lipofectamine Plus (Invitrogen), según las instrucciones del fabricante. 24 horas después, se dividieron las células en dilución limitante en varias placas de 96 pocillos con medio de selección que contenía 20 µg/mL de blasticidina, 500 µg/mL de geneticina y 250 µg/mL de zeocina y se incubaron durante 3 semanas a 37 °C, 5% de CO<sub>2</sub> y 95% de humedad. Se cultivaron las placas que contenían ≤ 1 clon por pocillo y se manipularon de acuerdo con los mismos pasos y procedimientos descritos anteriormente para la línea celular de la etapa 1. Se expandieron y caracterizaron los tres clones con la mayor relación señal-ruido, mejor estabilidad de respuesta con el número de pases y la mejor adhesión a las placas prerrecubiertas con PDL (Becton Dickinson).

Electrofisiología del tipo N en células recombinantes. Para el registro electrofisiológico se sembraron células que expresaban las subunidades α1b, β3 y α2δ en placas de cultivo Petri de 35 mm con una densidad de aproximadamente 10<sup>4</sup> células/placa y se mantuvieron en un incubador hasta tres días para registros posteriores. Para los registros, se colocaron las placas en la platina de un microscopio invertido (Nikon, Eclipse E600, Japón) y se sometieron a superfusión con una solución de baño que comprendía BaCl<sub>2</sub> (11 mM), MgCl<sub>2</sub> (1,5 mM), HEPES (10 mM), cloruro de TEA (120 mM), glucosa (10 mM) y que se ajustó el pH a 7,4 con KOH. Los registros de la fijación del

5 voltaje en células completas se llevaron a cabo utilizando técnicas convencionales de fijación de membrana (Hamill et al., Pflugers Arch. 391: 85-100 (1981)) a temperatura ambiente (22-24 °C). Para la fijación de la membrana se eligieron pipetas WPI, de vidrio de borosilicato de paredes gruesas (WPI, Sarasota, FL). Se grabaron las corrientes utilizando un amplificador Axopatch 200A (Axon Instruments, Union City, CA) y se sustrajeron las fugas (P/4), se filtraron con un filtro de paso bajo (1 kHz, filtro Bessel de 4 polos), se digitalizaron (intervalos de 20-50  $\mu$ s) y se almacenaron utilizando la interfaz Digidata 1200 B y el software Pclamp8.0/Clampex (Axon Instruments, Union City, CA). Las pipetas se rellenaron con solución interna que contenía CsCl (110 mM), MgCl<sub>2</sub> (3 mM), EGTA (3 mM), HEPES (40 mM), Mg-ATP (4 mM), Na<sub>2</sub>GTP (0,5 mM) y se ajustó el pH a 7,2 con CsOH. La resistencia de la pipeta estuvo comprendida entre 2 y 3 MOhm y se compensó en un 75-80% mediante el circuito electrónico integrado.

10 Se obtuvieron las corrientes disminuyendo el potencial fijado a -90 mV hasta un valor de 0 mV durante 20 ms cada 20 s. Cuando el voltaje de la membrana es de -90 mV aproximadamente el 50% de los canales se encuentran en estado inactivo y, por tanto, el contacto con un bloqueador implicaría una interacción con los canales inactivos y en reposo. Cada fármaco se aplicó a 3-4 concentraciones que aumentaron de una manera acumulativa. Se utilizaron los niveles de inhibición fraccionada en el estado estacionario para trazar las curvas de concentración de inhibición  
15 parcial para obtener los valores de IC<sub>50</sub> (es decir, la concentración que provoca una reducción del 50% en la magnitud de la respuesta) a -90 mV.

20 Se prepararon disoluciones madre de cada compuesto de estudio utilizando DMSO. Se llevaron a cabo diluciones en serie con la solución de baño hasta conseguir la concentración deseada; la concentración de DMSO en las soluciones finales fue del 0,1%. Se aplicaron los fármacos por flujo a gravedad utilizando un aplicador plano matricial de varios canales situado a 0,5 mm de la celda.

Todos los ajustes de las curvas se llevaron a cabo utilizando software Origin (versión 5.0, Microcal). Se ajustó una ecuación de Hill a las curvas concentración-inhibición para determinar los valores de IC<sub>50</sub>.

25 Electrofisiología de tipo N en células neuronales. Para determinar las constantes de disociación en estado de reposo frente al estado inactivo para los canales de calcio de tipo N, se pueden utilizar células neuronales que expresen de manera endógena canales de calcio de tipo N. Para los registros electrofisiológicos se sembraron las células neuronales que expresaban canales de calcio de tipo N en placas de cultivo Petri de 35 mm con una densidad de aproximadamente 10<sup>4</sup> células/placa y se mantuvieron en un incubador hasta tres días para registros posteriores. Para los registros, se colocaron las placas en la platina de un microscopio invertido (Nikon, Eclipse E600, Japón) y se sometieron a superfusión con una solución de baño que comprendía BaCl<sub>2</sub> (11 mM), MgCl<sub>2</sub> (1,5 mM), HEPES (10  
30 mM), cloruro de TEA (120 mM), glucosa (10 mM) y que se ajustó el pH de 7,4 con KOH. Los registros de la fijación del voltaje en células completas se llevaron a cabo utilizando técnicas convencionales de fijación de membrana (Hamill et al., Pflugers Arch. 391: 85-100 (1981)) a temperatura ambiente (22-24 °C). Para la fijación de la membrana se eligieron pipetas WPI, de vidrio de borosilicato de paredes gruesas (WPI, Sarasota, FL). Se grabaron las corrientes utilizando un amplificador Axopatch 200A (Axon Instruments, Union City, CA) y se sustrajeron las fugas (P/4), se filtraron con un filtro de paso bajo (1 kHz, filtro Bessel de 4 polos), se digitalizaron (intervalos de 20-  
35 50  $\mu$ s) y se almacenaron utilizando la interfaz Digidata 1200 B y el software Pclamp8.0/Clampex (Axon Instruments, Union City, CA). Las pipetas se rellenaron con solución interna que contenía CsCl (110 mM), MgCl<sub>2</sub> (3 mM), EGTA (3 mM), HEPES (40 mM), Mg-ATP (4 mM), Na<sub>2</sub>GTP (0,5 mM) y se ajustó el pH a 7,2 con CsOH. La resistencia de la pipeta estuvo comprendida entre 2 y 3 MOhm y se compensó en un 75-80% mediante el circuito electrónico  
40 integrado.

Se obtuvieron las corrientes disminuyendo el potencial fijado a -90 mV hasta un valor de 0 mV durante 20 ms cada 10 s. Cuando el voltaje de la membrana es de -90 mV una parte de los canales se encuentra en estado inactivo y, por tanto, el contacto con un bloqueador implicaría interacción con los canales inactivos y en reposo. Este protocolo se usa como un cribado preliminar. Para el estudio de los dos componentes de la inhibición (bloqueo en reposo con una constante de disociación aparente K<sub>r</sub> y un bloqueo en el estado inactivo con una K<sub>i</sub>), se obtienen las curvas de inactivación en el estado estacionario utilizando un protocolo de doble pulso. Al pulso previo despolarizador de 3  
45 segundos de duración que se incrementa en pasos de 10 mV le sigue un pulso de estudio de 0 mV de 10 ms.

Se prepararon disoluciones madre de cada compuesto de estudio utilizando DMSO. Se llevaron a cabo diluciones en serie con la solución de baño hasta conseguir la concentración deseada; la concentración de DMSO en las soluciones finales fue del 0,1%. Se aplicaron los fármacos por flujo a gravedad utilizando un aplicador plano matricial de varios canales situado a ~1 mm de la celda.

50 Todos los ajustes de las curvas se llevaron a cabo utilizando software Origin (versión 5.0, Microcal). Se utilizó una ecuación de Hill para ajustar las curvas concentración-respuesta y para determinar los valores de IC<sub>50</sub>. Se utilizó una ecuación de Boltzman para ajustar las curvas de inactivación, que proporcionó el voltaje al cual la inhibición es la mitad, V<sub>0,5</sub>, la pendiente p y la amplitud de la corriente al voltaje más negativo donde finalmente todos los canales se encuentran en el estado de reposo. Se usan estos parámetros para calcular las constantes de disociación aparentes: K<sub>r</sub> = ((Ab/Ac)/(1-(Ab/Ac))\*[b]) donde [b] es la concentración del fármaco, Ac es la amplitud de corriente del  
55

ensayo máxima en condiciones de control y  $A_b$  es la amplitud de corriente del estudio máxima en presencia de un bloqueador;  $K_i = [b]/((\exp(-dx/p))^*(1+([b]/K_i)) - 1)$  donde  $dx$  es la diferencia entre el voltaje al cual la inhibición es la mitad,  $V_{0,5}$ , en presencia y ausencia del fármaco, y  $p$  es la pendiente.

#### Farmacología in vivo

5 Se pueden someter a ensayo los compuestos de la presente invención para determinar la actividad anticonvulsiva in vivo tras inyección i.p., i.v. o v.o. utilizando cualquiera de los diferentes ensayos anticonvulsivos en ratones, incluido el ensayo de la convulsión máxima por electrochoque (MES, por sus siglas en inglés). Se indujeron convulsiones máximas por electrochoque en ratones macho NSA con un peso comprendido entre 15-20 g y en ratas macho Sprague-Dawley con un peso comprendido entre 200-225 g aplicando corriente (para los ratones: 50 mA, 60 pulsos/s, anchura de pulso de 0,8 ms, 1 s de duración, C.C.; para ratas: 99 mA, 125 pulsos/s, anchura de pulso de 0,8 ms, 2 s de duración, C.C.) utilizando un dispositivo Ugo Basile ECT (modelo 7801). Se inmovilizaron los ratones sujetando la piel flácida de su superficie dorsal y se sujetaron ligeramente electrodos corneales recubiertos de solución salina contra las dos córneas. Se permitió que las ratas se movieran libremente por la superficie de la mesa y se utilizaron electrodos de pinza para la oreja. Se aplicó la corriente y se observaron los animales durante un período de hasta 30 segundos a la espera de una respuesta extensora tónica del miembro trasero. Se define una convulsión tónica como una extensión del miembro trasero en más de 90 grados desde el plano del cuerpo. Los resultados se pueden tratar de manera cuántica.

Se pueden someter a ensayo los compuestos para determinar su actividad antinociceptiva en el modelo en formalina descrito por Hunskaar, S., O. B. Fasmer y K. Hole, J. Neurosci. Methods 14: 69-76 (1985). Se pueden usar en todos los experimentos ratones macho Swiss Webster NIH (20-30 g; Harlan, San Diego, CA). El día del experimento se retira la alimentación. Se coloca a los ratones en frascos de plexiglass durante al menos 1 hora para que se aclimaten al entorno. Tras el período de aclimatación se pesa a los ratones y se les administra el compuesto de interés i.p. o por v.o. o el volumen apropiado de vehículo (Tween-80 al 10%) como control. Quince minutos después de la administración i.p. y 30 minutos después de la dosis por v.o. se inyectó formalina a los ratones (20  $\mu$ L de solución de formaldehído al 5% en solución salina) en la superficie dorsal de la garra derecha trasera. Se transfirieron los ratones a los frascos de plexiglass y se monitorizó la cantidad de tiempo que emplearon en lamer o morder la garra inyectada. Se registraron los períodos empleados en lamer y morder en intervalos de 5 minutos durante 1 hora después de la inyección de formalina. Todos los experimentos se llevaron a cabo con ocultación durante el ciclo luminoso. Se midió la fase temprana de la respuesta a la formalina como el tiempo empleado lamer/morder entre los minutos 0-5 y se midió la fase tardía en los minutos 15-50. Se pueden analizar las diferencias entre los grupos tratados con el fármaco y con el vehículo mediante análisis unidireccional de la varianza (ANOVA). Se considera significativo un valor de  $P < 0,05$ . Los compuestos se consideran eficaces en el tratamiento del dolor crónico y agudo si tienen actividad bloqueadora tanto en la fase temprana como en la tardía de la actividad que consiste en lamer la garra inducida por formalina.

35 Se pueden someter a ensayo los compuestos para determinar su potencial para tratar el dolor crónico (es decir, las actividades antialodínic y antihiperalgésica) utilizando el modelo de Chung de la neuropatía periférica (Kim y Chung, Pain 50: 355-363 (1992)). Se anestesiaron ratas macho Sprague-Dawley con un peso comprendido entre 200-225 g con halotano (un 1-3% en una mezcla de un 70% de aire y un 30% de oxígeno) y se controló su temperatura corporal durante la anestesia utilizando una manta homeotérmica. A continuación se realizó una incisión de 2 cm en la línea media dorsal a la altura de la L5 y L6 y se retiraron los grupos de músculos paravertebrales bilateralmente. A continuación se expusieron los nervios espinales L5 y L6, se aislaron y se ligaron fuertemente con una sutura de seda 6-0 o 7-0. Se llevó a cabo una operación simulada exponiendo los nervios espinales L5 y L6 contralaterales, sin ligar, como un control negativo.

Alodinia táctil: Se puede medir la sensibilidad a los estímulos mecánicos no nocivos en los animales para evaluar la alodinia táctil. Se transfieren las ratas a una jaula de análisis elevada con el suelo de malla metálica y se permite que se aclimaten durante 5-10 minutos. Se aplican una serie de monofilamentos von Frey a la superficie plantar de la garra trasera para determinar el umbral de retirada del animal. El primer filamento utilizado tiene un peso de pandeo de 9,1 g (valor logarítmico .96) y se aplica hasta cinco veces para comprobar si da lugar a una respuesta de retirada. Si el animal presenta una respuesta de retirada, a continuación se aplicaría hasta cinco veces el siguiente filamento más fino de la serie para determinar si este también podía provocar una respuesta. Este procedimiento se repite con los siguientes filamentos más finos hasta que no hay respuesta y se registra la identidad del filamento más ligero que provoca una respuesta. Si el animal no presenta una respuesta de retirada con el filamento inicial de 9,1 g, a continuación se aplican filamentos de mayor peso hasta que un filamento provoca una respuesta y se registra la identidad de este filamento. Para cada animal se realizan tres medidas en cada punto temporal para obtener una determinación media del umbral de retirada. Los estudios se pueden llevar a cabo antes de, y en las horas 1.<sup>a</sup>, 2.<sup>a</sup>, 4.<sup>a</sup> y 24.<sup>a</sup> posteriores a la administración del fármaco.

Hiperalgnesia mecánica: Se puede medir la sensibilidad a los estímulos mecánicos nocivos en los animales utilizando el ensayo de presión en la garra para evaluar la hiperalgnesia mecánica. En las ratas, se determinan los umbrales de

5 retirada de la garra trasera ("PWT", por sus siglas en inglés), medidas en gramos, en respuesta a un estímulo mecánico nocivo, utilizando un analgesímetro (modelo 7200, comercializado por Ugo Basile de Italia), tal como lo describe Stein (Biochemistry & Behaviour 31: 451-455 (1988)). La garra de la rata se coloca en una pequeña plataforma y se aplica un peso de manera gradual hasta un máximo de 250 gramos. Se toma como punto final el peso en el que la garra se ha retirado por completo. Se determina el PWT de cada rata una sola vez y en cada punto de tiempo. Se puede medir el PWT únicamente en la garra herida, o en las dos garras, la herida y la no herida. En una realización sin carácter limitante, se puede evaluar en ratas la hiperalgesia mecánica asociada con el dolor inducido por lesión nerviosa (dolor neuropático). Se estudian las ratas antes de la cirugía para determinar una PWT basal, o normal. Las ratas se estudian de nuevo 2-3 semanas después de la cirugía, antes de la cirugía, y a diferentes tiempos después la administración del fármaco (p. ej., 1, 3, 5 y 24 horas). Un aumento en la PWT tras la administración del fármaco indica que el compuesto de estudio reduce la hiperalgesia mecánica.

#### Composiciones farmacéuticas

15 Aunque un compuesto de la presente invención se puede administrar a un mamífero en forma de un compuesto químico crudo sin ningún otro componente presente, preferentemente el compuesto se administra como parte de una composición farmacéutica que contiene el compuesto combinado con cualquier portador farmacéuticamente aceptable adecuado. Se puede seleccionar un portador de este tipo entre auxiliares y excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Las composiciones dentro del ámbito de la presente invención incluyen todas las composiciones donde un compuesto de la presente invención se combina con un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, el compuesto está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para conseguir el fin terapéutico perseguido. Ya que las necesidades individuales pueden variar, la determinación de los intervalos óptimos de las cantidades eficaces para cada compuesto es responsabilidad de los expertos en la técnica. Normalmente, se pueden administrar los compuestos a un mamífero, p. ej., un humano, por vía oral en una dosis de aproximadamente 0,0025 a aproximadamente 1500 mg por kg de peso corporal, o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de este, por día para tratar el trastorno concreto. Una dosis oral útil de un compuesto de la presente invención administrada a un mamífero está comprendida entre aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal del mamífero, o una cantidad equivalente de la sal farmacéuticamente aceptable de este. Para la inyección intramuscular, la dosis, normalmente, es aproximadamente la mitad de la dosis oral.

30 Una dosis oral unitaria puede comprender de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg y, preferentemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg del compuesto. La dosis unitaria se puede administrar una o más veces al día en forma de uno o más comprimidos y cada uno contiene de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg del compuesto, o una cantidad equivalente de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

35 En una realización, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por vía oral y se formula en comprimidos, grageas, cápsulas o una preparación líquida oral.

De manera alternativa, se puede administrar por vía rectal una composición farmacéutica de la presente invención y se formula en supositorios.

40 De manera alternativa, se puede administrar mediante una inyección una composición farmacéutica de la presente invención.

De manera alternativa, se puede administrar por vía transdérmica una composición farmacéutica de la presente invención.

De manera alternativa, se puede administrar por inhalación o por administración intranasal una composición farmacéutica de la presente invención.

45 De manera alternativa, se puede administrar por vía intravaginal una composición farmacéutica de la presente invención.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede contener de aproximadamente un 0,01 a un 99 por ciento en peso, y preferentemente de aproximadamente un 0,25 a un 75 por ciento en peso, del o los principios activos.

50 Los presentes métodos de la invención, tales como el método para el tratamiento, prevención o mejora de un trastorno que responda al bloqueo de los canales de calcio en un animal que lo necesite, puede además comprender

la administración de un segundo agente terapéutico al animal al que se le administra un compuesto de Fórmula I, I' o I''. En una realización, se administra el segundo agente terapéutico en una cantidad eficaz.

- Los expertos en la técnica conocen las cantidades eficaces de otros agentes terapéuticos. Sin embargo, está totalmente dentro de las capacidades del experto la determinación del rango de la cantidad eficaz óptima del otro agente terapéutico. En una realización de la invención, donde se administra otro agente terapéutico a un animal, la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención es inferior a la que sería la cantidad eficaz si no se administrara el otro agente terapéutico. En este caso, sin que ello suponga ceñirse a ninguna teoría, se cree que los compuestos de la presente invención y el otro agente terapéutico actúan de manera sinérgica en el tratamiento, prevención o mejora de un trastorno o afección.
- El segundo agente terapéutico puede ser, pero sin carácter limitante, un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroide, un agente antimigrañoso, un inhibidor de la Cox-II, un bloqueador  $\beta$ -adrenérgico, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un agente anticanceroso, un agente para el tratamiento de un trastorno adictivo, un agente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo, un agente para el tratamiento de la ansiedad, un agente para el tratamiento de la epilepsia, un agente para el tratamiento de la convulsión, un agente para el tratamiento del accidente cerebrovascular, un agente para el tratamiento de una afección prurítica, un agente para el tratamiento de la psicosis, un agente para el tratamiento de la ELA, un agente para el tratamiento de un trastorno cognitivo, un agente para el tratamiento de la migraña, un agente para el tratamiento del vómito, un agente para el tratamiento de la disquinesia o un agente para el tratamiento de la depresión y combinaciones de estos.
- Los ejemplos de agonistas opioides útiles incluyen, pero sin carácter limitante, alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bencitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltilambuteno, butirato de dioxafetil, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofantano, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de estos y mezclas de estos.
- En ciertas realizaciones, el agonista opioide se selecciona a partir de codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales farmacéuticamente aceptables de estos y mezclas de estos.
- Los ejemplos de analgésicos no opioides útiles incluyen agentes antiinflamatorios no esteroides, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acetmetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam y sales farmacéuticamente aceptables de estos y mezclas de estos. Los ejemplos de otros analgésicos no opioides adecuados incluyen, sin carácter limitante, las siguientes clases químicas de analgésicos, antipiréticos y fármacos antiinflamatorios no esteroides: derivados del ácido salicílico incluida la aspirina, salicilato sódico, trisalicilato de magnesio y colina, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina y olsalazina; derivados del para-aminofenol incluido el acetaminofeno y fenacetina, ácidos indol e indenacético incluida la indometacina, sulindac y etodolac; ácidos heteroarilacéticos incluido tolmetin, diclofenaco y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos) incluido el ácido mefenámico y el ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluidos oxicams (piroxicam, tenoxicam) y pirazolidinedionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluida la nabumetona. Para una descripción más detallada de los AINE, remítase a Paul A. Insel, Analgesic Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, en *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 de Goodman y Gilman (Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon eds., 9.<sup>a</sup> ed., 1996) y Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19.<sup>a</sup> ed., 1995) los cuales se incorporan en su totalidad a la presente por referencia. En la patente de los EE. UU. N.º 6.136.839,<sup>a</sup> la cual se incorpora en su totalidad a la presente por referencia, se describen inhibidores de Cox-II y 5-lipooxigenasa adecuados, así como combinaciones de estos. Los ejemplos de inhibidores de Cox II útiles incluyen, pero sin carácter limitante, rofecoxib y celecoxib.
- Los ejemplos de agentes antimigrañosos útiles incluyen, pero sin carácter limitante, aliproprida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocornina, ergocornina, ergocriptina, ergonovina, ergot, ergotamina, acetato de flumetroxona, fonazina, ketanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptán,

oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptán, sumatriptán, timolol, trazodona, zolmitriptán y mezclas de estos.

5 Los ejemplos de bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos útiles incluyen, pero sin carácter limitante, acebutolol, alprenolol, amosulabol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumulol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, clorhidrato de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol y xibenolol.

10 Los ejemplos de anticonvulsivos útiles incluyen, pero sin carácter limitante, acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro cálcico, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonazepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxentiroína, eterobarb, etadiona, etosuximida, etofoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptófano, lamotrigina, bromuro magnésico, sulfato magnésico, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantril)hidantoína, 3-metil-5-fenilhidantoína, narcobarbital, nimetazepam, nitrazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, fetenilato sódico, bromuro potásico, pregabalina, primidona, progabida, bromuro sódico, solanum, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiame, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina y zonisamida.

20 Los ejemplos de antidepresivos útiles incluyen, pero sin carácter limitante, binedalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram, dimetazán, fencamina, indalpina, clorhidrato de indeloxazina, nefopam, nomifensina, oxitriptán, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiazesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, nialamida, octamoxina, fenelcina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtazepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxida, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacicina, imipramina, N-óxido de imipramina, iprindol, lofepramina, melitracén, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propizepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benacticina, bupropión, butacetina, dioxadrol, duloxetine, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fentendiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnaciprán, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirusuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalina, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-tritófano, venlafaxina, viloxazina y zimeldina.

35 Los ejemplos de agentes anticancerosos útiles incluyen, pero sin carácter limitante, acivicina, aclarubicina, clorhidrato acodazol, acronina, adocolesina, aldesleukina, altretamina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramincina, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, dimesilato de bisnafida, bicelesina, sulfato de bleomicina, brequinar sódico, bropirimina, busulfán, cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetimer, carboplatino, carmustina, clorhidrato de carubicina, carcelesina, cedefingol, clorambucil, cirolemicina y cisplatino.

Los agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención de un trastorno adictivo incluyen, pero sin carácter limitante, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opiáceo, 3-fenoxipiridina o un antagonista de serotonina.

40 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo incluyen, pero sin carácter limitante, carbidopa/levodopa, pergolida, bromocriptina, ropinirol, pramipexol, entacapona, tolcapona, selegilina, amantadina y clorhidrato de trihexilfenidilo.

45 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención de la ansiedad incluyen, pero sin carácter limitante, benzodiazepinas, tales como alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, demoxepam, diazepam, estazolam, flumazenil, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam y triazolam; agentes que no son benzodiazepinas, tales como buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona, zolpicona, zolpidem y zaleplón; tranquilizantes, tales como barbituatos, p. ej., amobarbital, aproparbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital y tiopental; y carbamatos de propanediol, tales como meprobamato y tibamato.

50 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención de la epilepsia o la convulsión incluyen, pero sin carácter limitante, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, GABA gammavínlico, acetazolamida y felbamato.

55 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención del accidente cerebrovascular incluyen, pero sin carácter limitante, anticoagulantes tales como heparina, agentes que disuelven coágulos tales como

estreptocinasa o activador del plasminógeno tisular, agentes que reducen la hinchazón tales como manitol o cortocosteroides, y ácido acetilsalicílico.

5 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención de una afección prurítica incluyen, pero sin carácter limitante, naltrexona, nalmefeno, danazol; compuestos tricíclicos tales como amitriptilina, imipramina y doxepina; antidepresivos tales como aquellos mencionados anteriormente; mentol, alcanfor, fenol, pramoxina, capsaicina, alquitrán, esteroides y antihistamínicos.

10 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención de la psicosis incluyen, pero sin carácter limitante, fenotiazinas tales como clorhidrato de clorpromazina, besilato de mesoridazina y clorhidrato de tioridazina, tioxantenos tales como clorprotixeno y clorhidrato de tiotixeno, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, fumarato de quetiapina, haloperidol, decanoato de haloperidos, succinato de loxapina, clorhidrato de molindona, pimozida y ziprasidona.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención de la ELA incluyen, pero sin carácter limitante, baclofeno, factores neurotróficos, riluzol, tizanidina, benzodiazepinas, tales como clonazepam y dantroleno.

15 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención de trastornos cognitivos incluyen, pero sin carácter limitante, agentes para el tratamiento o prevención de la demencia tales como tacrina, donepezil e ibuprofeno; fármacos antipsicóticos tales como tioridazina y haloperidol y fármacos antidepresivos tales como los enunciados a continuación.

20 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención de la migraña incluyen, pero sin carácter limitante, sumatriptán, metisergida, ergotamina, cafeína y betabloqueadores tales como propranolol, verapamil y divalproex.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención del vómito incluyen, pero sin carácter limitante, antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub> tales como odanetrón, dolasetrón, granisetrón y tropisetrón; antagonistas del receptor de dopamina tales como proclorperazina, tietilperazina, clorpromazina, metoclopramida y domperidona; glucocorticoides tales como dexametasona y benzodiazepinas tales como lorazepam y alprazolam.

25 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención de la discinesia incluyen, pero sin carácter limitante, reserpina y tetrabenazina.

30 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención de la depresión incluyen, pero sin carácter limitante, antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, amoxapina, bupropión, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nefazadona, nortriptilina, protriptilina, trazodona, trimipramina y venlafaxina; inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina tales como citalopram, (S)-citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y setralina; inhibidores de la monoamina oxidasa tales como isocarboxazida, pargilina, fenelzina y tranilcipromina; y psicoestimulantes tales como dextroanfetamina y fenidato metílico.

35 Un compuesto de la presente invención y el segundo agente terapéutico pueden actuar de manera aditiva o, en una realización, de manera sinérgica. En una realización, se administra un compuesto de la presente invención simultáneamente con el segundo agente terapéutico; por ejemplo, una composición que comprenda una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, I' o I'', y se puede administrar una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico. De manera alternativa, se puede administrar simultáneamente una composición que comprenda una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, I' o I'' y una composición diferente que comprenda una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico. En otra realización, se administra una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención antes o después de la administración de una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. En esta realización, el compuesto de la presente invención se administra mientras el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el otro agente terapéutico se administra mientras el compuesto de la presente invención ejerce su efecto terapéutico o preventivo para el tratamiento, mejora o prevención de un trastorno o afección.

45 Se puede administrar una composición farmacéutica de la presente invención a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de un compuesto de la presente invención. Entre los animales de este tipo los mamíferos ocupan una posición destacada, p. ej., humanos y animales de compañía, aunque no se pretende que la invención sea tan limitada.

50 Se puede administrar una composición farmacéutica de la presente invención mediante cualquier medio que logre el propósito deseado. Por ejemplo, la administración puede ser por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, intranasal, rectal, intravaginal o bucal o por inhalación. De manera alternativa, o simultáneamente, la administración puede ser por vía oral. La posología administrada y la vía de

administración variará, dependiendo de las circunstancias del sujeto particular, y se han de tomar en cuenta factores tales como la edad, salud y peso del receptor, afección o trastorno que se va a tratar, tipo de tratamiento simultáneo, si hay alguno, frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado.

5 Una composición farmacéutica de la presente invención se produce preferentemente de una manera conocida, por ejemplo, por procesos convencionales de mezclado, granulado, producción de grageas, disolución, extrusión o liofilización. Por tanto, se pueden obtener composiciones farmacéuticas para uso oral combinando los compuestos activos con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, tras añadir auxiliares adecuados, si se desea o es necesario, para obtener comprimidos o núcleos de gragea.

10 Los excipientes adecuados incluyen rellenos tales como sacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol), preparaciones de celulosa, fosfatos cálcicos (por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrogenofosfato cálcico), así como aglutinantes tales como pasta de almidón (utilizando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxycarboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, se pueden añadir uno o más agentes desintegrantes, tales como los almidones mencionados anteriormente y también carboximetilalmidón,  
15 polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal de este, tal como alginato sódico.

Los auxiliares son normalmente agentes reguladores del flujo y lubricantes tales como, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales de este (p. ej., estearato magnésico o estearato cálcico) y polietilenglicol. Los núcleos de gragea se proporcionan con recubrimientos adecuados que son resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, se pueden utilizar soluciones concentradas de sacáridos, las cuales pueden contener opcionalmente goma arábiga,  
20 talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Con el fin de producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, se pueden utilizar soluciones adecuadas de preparaciones de celulosa tal como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden añadir pigmentos o sustancias colorantes a los recubrimientos de las grageas o comprimidos, por ejemplo, para identificarlos con el fin de caracterizar combinaciones de dosis del compuesto activo.  
25

Los ejemplos de otras preparaciones farmacéuticas que se pueden utilizar por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina o cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener un compuesto en forma de gránulos, los cuales pueden estar mezclados con rellenos tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes, o en forma de múltiples partículas extrudidas. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se suspenden o disuelven preferentemente en líquidos adecuados, tales como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.  
30

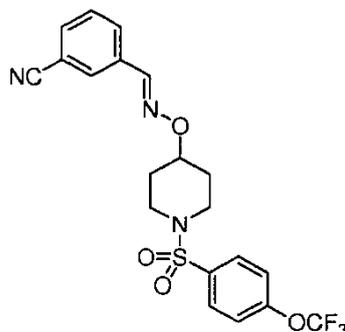
Las posibles preparaciones farmacéuticas para la administración rectal incluyen, por ejemplo, supositorios, los cuales consisten en una combinación de uno o más compuestos activos con una base para supositorio. Las bases para supositorio adecuadas incluyen triglicéridos sintéticos y naturales e hidrocarburos parafínicos, entre otros. También es posible utilizar cápsulas rectales de gelatina constituidas por una combinación del compuesto activo con un material de base tal como, por ejemplo, un triglicérido líquido, polietilenglicol o un hidrocarburo parafínico.  
35

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas del compuesto activo en forma hidrosoluble tal como, por ejemplo, una sal hidrosoluble, una solución alcalina o una solución ácida. De manera alternativa, se puede preparar una suspensión del compuesto activo tal como una suspensión oleosa. Los vehículos o disolventes lipofílicos adecuados para una suspensión de este tipo pueden incluir aceites grasos (por ejemplo, aceite de sésamo), ésteres de ácidos grasos sintéticos (por ejemplo, oleato etílico), triglicéridos o un polietilenglicol tal como polietilenglicol-400 (PEG-400). Una suspensión acuosa puede contener una o más sustancias para incrementar la viscosidad de la suspensión incluidos, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica,  
40 sorbitol y/o dextrano. La suspensión puede contener opcionalmente estabilizantes.  
45

## Ejemplos

## EJEMPLO 1

(E)-3-((1-(4-(Trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxiimino)metil)benzonitrilo

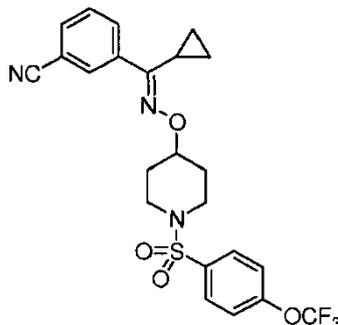


- 5 a) Se añadió azodicarboxilato dietílico (40% en tolueno, 2,5 mL, 5,5 mmol) a una mezcla de N-Boc-4-hidroxipiperidina (1,0 g, 5,0 mmol), N-hidroxifitalimida (816 mg, 5,0 mmol) y trifenilfosfina (1,3 g, 5,0 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se diluyó el residuo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hexanos 30/70-70/30) para dar 4-(1,3-dioxoisindolin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1,37 g, 80%).
- 10 b) Se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 M, 7,0 mL) a la solución de 4-(1,3-dioxoisindolin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (692 mg, 2,00 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y se agitó durante 1 hora. Se recogió el material precipitado, se lavó con n-hexano (2 mL x 2) y se secó a presión reducida a 80 °C para dar el clorhidrato de 2-(piperidin-4-iloxi)isoindolin-1,3-diona (533 mg, 94%).
- 15 c) Se agitó una suspensión del clorhidrato de 2-(piperidin-4-iloxi)isoindolin-1,3-diona (533 mg, 1,9 mmol) y diisopropiletilamina (0,97 mL, 5,7 mmol) en DMF (5 mL) a 80 °C durante 30 minutos y la solución resultante se enfrió a 0 °C. Sobre esta solución refrigerada con hielo, se añadió gota a gota, durante un período de 10 minutos, una solución de cloruro de 4-trifluorometoxisulfonyl (589 mg, 2,1 mmol) en DMF (2 mL) y todo se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 3) y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hexanos 20/80-50/50) para dar 2-(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)isoindolin-1,3-diona (749 mg, 84%).
- 20 d) Se agitó durante 1 hora una mezcla de 2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)isoindolin-1,3-diona (640 mg, 1,36 mL) y de hidrazina monohidratada (0,073 mL, 1,5 mmol) en EtOH (6 mL). Se filtraron los materiales precipitados y se lavaron con EtOH (2 mL x 2), a continuación se evaporó el filtrado a presión reducida para dar O-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-il)hidroxilamina (519 mg, 100%).
- 25 e) Se agitó durante 1 hora una solución de O-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-il)hidroxilamina (130 mg, 0,38 mmol), 3-formilbenzonitrilo (45 mg, 0,38 mmol) y ácido acético (0,022 mL, 0,38 mmol) en EtOH (4 mL) y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hexanos 20/80-50/50) y se recristalizó en AcOEt/Hexanos para dar (E)-3-((1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxiimino)metil)benzonitrilo (96 mg, 56%, líquido incoloro, LC: 98%, tiempo de retención: 7,94 min (Método A), M/Z: 453).
- 30

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,27 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,85-7,96 (4H, m), 7,59-7,68 (3H, m), 4,25 (1H, m), 3,28 (2H, m), 2,89 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,74 (2H, m).

## EJEMPLO 2

3-(Ciclopropil(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxiimino)metil)benzonitrilo



El intermedio clave 3-(ciclopropanocarbonil)benzonitrilo se preparó tal como sigue:

- 5 a) Se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (1 M en THF, 6 mL, 6 mmol) a una solución de 3-formilbenzonitrilo en THF (12 mL) a -78 °C y se agitó a 0 °C durante 5 horas. Se detuvo la reacción con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 mL), se extrajo con AcOEt, se lavó con agua (x 2) y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hexanos 20/80-50/50) para dar 3-(ciclopropil(hidroxi)metil)benzonitrilo (778 mg, 91%).
- 10 b) Se añadió ácido 2-yodobenzoico (IBX) a una solución de 3-(ciclopropil(hidroxi)metil)benzonitrilo (171 mg, 1 mmol) en AcOEt (5 mL) a temperatura ambiente y se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar a 0 °C, se filtraron los materiales precipitados y se lavaron con AcOEt (3 mL x 2), a continuación el filtrado se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hexanos 5/95-30/70) para dar 3-(ciclopropanocarbonil)benzonitrilo (225 mg, 100%).

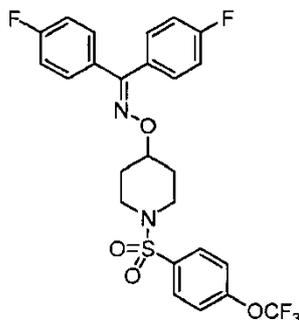
15 Se acopló 3-(ciclopropanocarbonil)benzonitrilo con O-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il)hidroxilamina para dar 3-(ciclopropil(1-(4-trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxiimino)metil)benzonitrilo como una mezcla de estereoisómeros.

Aceite incoloro, LC: 100%, tiempo de retención: 8,20 minutos (Método A), M/Z: 493.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,43-7,95 (8H, m), 4,05-4,30 (1H, m), 2,77-3,13 (4H, m), 1,58-2,00 (5H, m), 0,66-0,82 (2H, m), 0,43 (1H, m).

## 20 EJEMPLO 3

O-1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il oxima de la bis(4-fluorofenil)metanona



- 25 a) Se agitó a 80 °C durante 30 minutos una suspensión del clorhidrato monohidratado de la 4-piperidona (5,0 g, 33 mmol) y diisopropiltilamina (17 mL, 98 mmol) en DMF (200 mL) y se enfrió la solución resultante a 0 °C. A esta solución refrigerada con hielo se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-trifluorometoxisulfonilo (11,0 g, 39 mmol) en DMF (40 mL) y todo se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se añadió una mezcla de hielo y agua (80 mL) al residuo. Se recogió el material precipitado, se lavó con agua (50 mL x 3) y n-hexano (30 mL) y se secó a presión reducida a 80 °C para dar 1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-ona (9,8 g, 93%).

b) Se añadió  $\text{NaBH}_4$  a una solución de 1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-ona (1,0 g, 3,0 mmol) en MeOH (15 mL) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 45 minutos. Se detuvo la reacción con agua (30 mL) y ácido clorhídrico (2 M, 5 mL), se extrajo con AcOEt, se lavó con agua (x 2) y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó a presión reducida para dar 1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-ol (1,0 g, 100%).

5 c) Se añadió azodicarboxilato dietílico (40% en tolueno, 1,0 mL, 2,2 mmol) a la mezcla de 1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-ol (651 mg, 2,0 mmol), N-hidroxifitalimida (359 mg, 2,2 mmol) y trifetilfosfina (577 mg, 2,2 mmol) en THF (8 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hexanos 10/90-50/50) para dar 2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)isoindolin-1,3-diona (390 mg, 40%).

10 d) Se agitó durante 1 hora una mezcla de 2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)isoindolin-1,3-diona (390 mg, 0,82 mmol) e hidrazina monohidratada (0,044 mL, 0,90 mmol) en EtOH (4 mL). Se filtraron los materiales precipitados y se lavaron con EtOH (2 mL x 2), a continuación se evaporó el filtrado a presión reducida para dar O-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-il)hidroxilamina (279 mg, 100%).

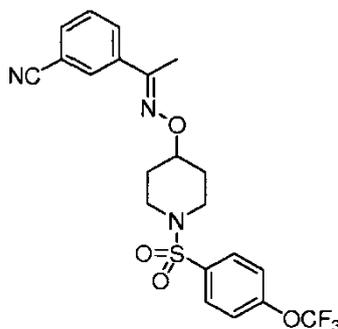
15 e) Se agitó a 100 °C durante 2 días una solución de O-(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-il)hidroxilamina (130 mg, 0,38 mmol), 4,4'-difluorobencenofenona (83 mg, 0,38 mmol) y ácido acético (0,021 mL, 0,38 mmol) en EtOH (4 mL) y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt/Hexanos 1/99-20/80) para dar la O-1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-il oxima de la bis(4-fluorofenil)metanona (103 mg, 50%), aceite incoloro, LC: 95%, tiempo de retención: 8,87 min (Método A), M/Z: 540.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7,87 (2H, d, 8,0 Hz), 7,66 (2H, d, 8,0 Hz), 7,38 (2H, m), 7,22 (4H, m), 7,10 (2H, m), 4,33 (1H, m), 3,08 (2H, m), 2,74 (2H, m), 1,89 (2H, m), 1,78 (2H, m).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar.

#### EJEMPLO 4

25 (E)-3-(1-(1-(4-(Trifluorometoxi)fenilsulfonyl)piperidin-4-iloxiimino)etil)benzonitrilo



Sólido incoloro, LC: 97%, tiempo de retención: 8,35 min (Método A), M/Z: 467.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8,05 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,84-7,98 (4H, m), 7,57-7,69 (3H, m), 4,28 (1H, m), 3,16 (2H, m), 2,93 (2H, m), 2,08 (3H, s), 1,91 (2H, m), 1,77 (2H, m).

30 Los compuestos de la invención se han sometido a ensayo para determinar la actividad bloqueadora de los canales de calcio de tipo N mediante los ensayos electrofisiológicos y/o de movilización de calcio, los cuales se han descrito en detalle anteriormente. También se han sometido a ensayo algunos compuestos descritos para determinar la actividad bloqueadora de los canales de calcio de tipo L mediante el ensayo de movilización de calcio, el cual se ha descrito en detalle anteriormente. Los valores representativos se presentan en la TABLA 2.

35 TABLA 2

Evaluación de los compuestos estudiados como bloqueadores de los canales de calcio de tipo N (NTCC) y de los canales de calcio de tipo L (LTCC) tras un ensayo in vitro de movilización de calcio.

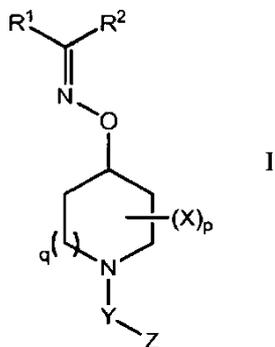
Número del ejemplo	Nombre del compuesto	NTCC IC <sub>50</sub> (nM)	LTCC IC <sub>50</sub> (nM)
2	3-(Ciclopropil(1-(4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxiimino)metil)benzonitrilo	200	>20 000
3	O-1-(4-(Trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-il oxima de la bis(4-fluorofenil)metanona	100	>20 000
4	(E)-3-(1-(1-(4-(Trifluorometoxi)fenilsulfonil)piperidin-4-iloxiimino)etil)benzonitrilo	180	>20 000

Según se acaba de describir completamente esta invención, los expertos en la técnica sobreentenderán que esta se puede llevar a cabo con una gama amplia y equivalente de condiciones, formulaciones y otros parámetros sin afectar el alcance de la invención o cualquier realización de esta.

Todas las patentes y publicaciones citadas en la presente se incorporan en su totalidad a la presente por referencia.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula I:



5 una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, donde:

Y es CO o SO<sub>m</sub>;

Z es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, bicicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, COR<sup>5</sup> o CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ciano, COR<sup>5</sup> o CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, o

15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, considerados conjuntamente con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido, bicicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno inferior opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

20 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, bicicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

25 cada X es independientemente =O, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, nitro, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, COR<sup>5</sup>, COOR<sup>5</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>COR<sup>5</sup>, OCOR<sup>5</sup>, SOR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>, SONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>SOR<sup>5</sup> o NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;

m es 1 o 2;

p es 0, 1 o 2; y

q es 0 o 1;

donde "alquilo inferior" es una cadena lineal o ramificada de entre 1 y 10 átomos de carbono;

30 donde "alqueno inferior" es una cadena lineal o ramificada de entre 2 y 10 átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace;

donde "alquinilo inferior" es una cadena lineal o ramificada de entre 2 y 10 átomos de carbono que tiene al menos un triple enlace y, opcionalmente, al menos un doble enlace;

donde cada alquilo inferior, alqueno inferior y alquinilo inferior opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes del Grupo U;

35 donde cada cicloalqueno inferior, bicicloalquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes del grupo U y alquilo inferior opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del Grupo A y Grupo C;

donde cada heterociclilo y arilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes del Grupo U, alquilo inferior opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del Grupo A y Grupo C, oxo y alquilendioxi inferior;

40 donde el Grupo U incluye:

halógeno, hidroxilo, carboxilo, mercapto, ciano;

alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, alquiltio inferior o alquilsulfonilo inferior, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del Grupo A y Grupo C;

45 carbamoilo, carbamoiloxo o tiocarbamoilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del Grupo B y Grupo C;

acilo, aciloxi, ariloxicarbonilo, amino, imino, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, ariloxi, ariltio, cicloalquilsulfonilo o arilsulfonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del Grupo A, Grupo B y Grupo C; y

5 heterociclilo o heterocicliisulfonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del Grupo A, Grupo B, Grupo C y oxo;

donde además el Grupo A incluye:

10 hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior, halo(alcoxi inferior), hidroxilo(alcoxi inferior), aril(alcoxi inferior), acilo, haloacilo, aminoacilo, aciloxi, carboxi, alcoxicarbonilo inferior, carbamoilo, alquilcarbamoilo inferior y amino opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan entre halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, hidroxilo(alquilo inferior), alcoxi inferior(alquilo inferior), acilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo; donde además el Grupo B incluye:

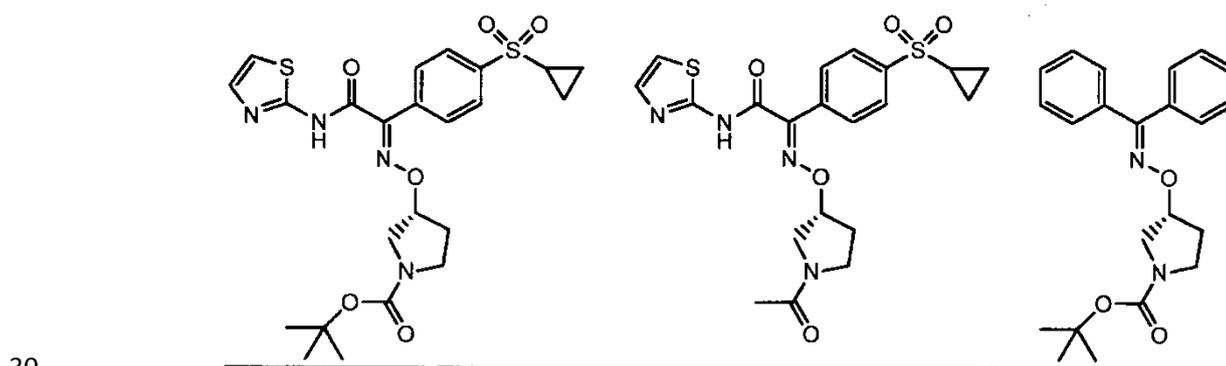
alquilo inferior, halo(alquilo inferior), hidroxilo(alquilo inferior), alcoxi inferior(alquilo inferior), amino(alquilo inferior), alquilamino inferior(alquilo inferior), arilo(alquilo inferior) y heterocicliil(alquilo inferior);

donde además el Grupo C incluye:

15 cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, Grupo B y oxo; donde las partes correspondientes a alquilo inferior de "alquilendioxi inferior", "alcoxi inferior", "alcoxicarbonilo inferior", "alquiltio inferior", "alquilsulfonilo inferior", "halo(alcoxi inferior)", "hidroxilo(alcoxi inferior)", "alquilcarbamoilo inferior", "aril(alcoxi inferior)", "hidroxilo(alquilo inferior)", "alcoxi inferior(alquilo inferior)", "halo(alquilo inferior)", "amino(alquilo inferior)", "alquilamino inferior(alquilo inferior)", "aril(alquilo inferior)" y "heterocicliil(alquilo inferior)" son una cadena lineal o ramificada de entre 1 y 10 átomos de carbono;

y siempre que:

25 cuando  $R^1$  sea fenilo opcionalmente sustituido,  $R^2$  sea heterociclilo opcionalmente sustituido o tiazolilcarbamoilo, e Y sea CO, entonces Z no sea metilo, tert-butoxi ni 2-(N,N'-dietilamino)etoxi; o cuando  $R^1$  sea aminotiazolilo,  $R^2$  sea CONHR<sup>6</sup>, donde R<sup>6</sup> es heterociclilo opcionalmente sustituido e Y es CO, entonces Z no sea 4-nitrobenciloxi; y donde el compuesto no es uno de los siguientes compuestos:



2. El compuesto de la reivindicación 1, donde Y es SO<sub>2</sub>.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde Z es arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido.

35 4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un portador farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto de Fórmula I tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para utilizar en el tratamiento, prevención o mejora del accidente cerebrovascular, daño neuronal como consecuencia de un

traumatismo en la cabeza, epilepsia, dolor, migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, depresión, ansiedad, una psicosis, hipertensión o arritmia cardíaca en un mamífero.

6. El compuesto para uso de la reivindicación 5, donde el uso en el tratamiento, prevención o mejora del dolor se selecciona del uso en el tratamiento, prevención o mejora del dolor crónico, dolor agudo y dolor quirúrgico.

5 7. Un compuesto que tiene la Fórmula I tal como se reivindica en las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto está marcado radiactivamente con  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ .

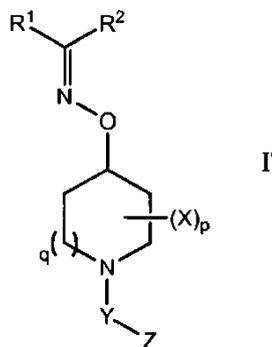
8. Un método para detectar un compuesto candidato según su capacidad para unirse a un receptor empleando un compuesto marcado radiactivamente de la reivindicación 7, que comprende:

- 10 a) añadir una concentración fija del compuesto marcado radiactivamente al receptor para formar una mezcla;  
 b) valorar la mezcla con un compuesto candidato; y  
 c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho receptor.

15 9. El uso de un compuesto de Fórmula I tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en la producción de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora del accidente cardiovascular, daño neuronal como consecuencia de un traumatismo en la cabeza, epilepsia, dolor, migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, depresión, ansiedad, una psicosis, hipertensión o arritmia cardíaca en un mamífero.

10. El uso de un compuesto de Fórmula I tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en la producción de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora del dolor seleccionado entre dolor crónico, dolor agudo y dolor quirúrgico.

20 11. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento, prevención o mejora del accidente cardiovascular, daño neuronal como consecuencia de un traumatismo en la cabeza, epilepsia, dolor, migraña, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, un trastorno neurodegenerativo, depresión, ansiedad, una psicosis, hipertensión o arritmia cardíaca en un mamífero, que comprende el compuesto que tiene la Fórmula I':



25 una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, donde:

Y es CO o SO<sub>m</sub>;

Z es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, bicicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, COR<sup>5</sup> o CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

30 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ciano, COR<sup>5</sup> o CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, o

35 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> considerados conjuntamente junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido, bicicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

40 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, bicicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada X es independientemente =O, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, nitro, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, COR<sup>5</sup>, COOR<sup>5</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>COR<sup>5</sup>, OCOR<sup>5</sup>, SOR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>, SONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>SOR<sup>5</sup> o NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;

m es 1 o 2;

5 p es 0, 1 o 2; y

q es 0 o 1;

donde "alquilo inferior" es una cadena lineal o ramificada de entre 1 y 10 átomos de carbono;

donde "alquenilo inferior" es una cadena lineal o ramificada de entre 2 y 10 átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace;

10 donde "alquinilo inferior" es una cadena lineal o ramificada de entre 2 y 10 átomos de carbono que tiene al menos un triple enlace y, opcionalmente, al menos un doble enlace;

donde cada alquinilo inferior, alquenilo inferior y alquilo inferior opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del Grupo U;

15 donde cada cicloalquenilo, bicicloalquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes del grupo U o alquilo inferior opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del Grupo A y Grupo C;

donde cada arilo y heterociclilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes del Grupo U, el alquilo inferior opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del Grupo A y Grupo C, oxo o alquilendioxi inferior:

20 donde el Grupo U incluye:

halógeno, hidroxilo, carboxilo, mercapto, ciano;

alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, alquiltio inferior o alquilsulfonilo inferior, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del Grupo A y Grupo C;

25 carbamoilo, carbamoiloxi o tiocarbamoilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del Grupo B y Grupo C;

acilo, aciloxi, ariloxycarbonilo, amino, imino, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, ariloxi, ariltio, cicloalquilsulfonilo o arilsulfonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del Grupo A, Grupo B y Grupo C; y

30 heterociclilo o heterociclisulfonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del Grupo A, Grupo B, Grupo C y oxo;

donde además el Grupo A incluye:

hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior, halo(alcoxi inferior), hidroxilo(alcoxi inferior), aril(alcoxi inferior), acilo, haloacilo, aminoacilo, aciloxi, carboxilo, alcoxycarbonilo inferior, carbamoilo, alquilcarbamoilo inferior y amino opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan entre halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, hidroxilo(alquilo inferior), alcoxi inferior (alquilo inferior), acilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo;

35

donde además el Grupo B incluye:

alquilo inferior, halo(alquilo inferior), hidroxilo(alquilo inferior), alcoxi inferior(alquilo inferior), amino(alquilo inferior), alquilamino inferior(alquilo inferior), aril(alquilo inferior) y heterocicliil(alquilo inferior);

donde además el Grupo C incluye:

40 cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo A, Grupo B y oxo;

donde las partes correspondientes a alquilo inferior de "alquilendioxi inferior", "alcoxi inferior", "alcoxycarbonilo inferior", "alquiltio inferior", "alquilsulfonilo inferior", "halo(alcoxi inferior)", "hidroxilo(alcoxi inferior)", "alquilcarbamoilo inferior", "aril(alcoxi inferior)", "hidroxilo(alquilo inferior)", "alcoxi inferior(alquilo inferior)", "halo(alquilo inferior)", "amino(alquilo inferior)", "alquilamino inferior(alquilo inferior)", "aril(alquilo inferior)" y "heterocicliil(alquilo inferior)" son una cadena lineal o ramificada de entre 1 y 10 átomos de carbono; y un portador farmacéuticamente aceptable.

45