

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 196**

51 Int. Cl.:

C07D 277/52 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2008 E 08781823 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2175728**

54 Título: **Inhibidores de los canales de sodio**

30 Prioridad:

13.07.2007 US 949588 P

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

21.11.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BEAUDOIN, SERGE;
JOHNSON, MATTHEW SCOTT;
MARRON, BRIAN EDWARD y
SUTO, MARK J.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 523 196 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).

DESCRIPCION

Inhibidores de los canales de sodio

La presente invención se refiere al uso de ciertos compuestos como bloqueantes de los canales de sodio y al tratamiento del dolor mediante la inhibición de los canales de sodio. Adicionalmente, la presente invención se refiere a nuevos compuestos que son útiles como bloqueantes de los canales de sodio.

Antecedentes de la invención

Los canales de sodio dependientes del voltaje se encuentran en todas las células excitables incluyendo los miocitos del músculo y las neuronas del sistema nervioso central y periférico. En los canales de sodio de las células neuronales son fundamentalmente responsables de la generación del rápido aumento del potencial de acción. De esta manera, los canales de sodio son esenciales para la iniciación y propagación de señales eléctricas en el sistema nervioso. Por ello, la apropiada y adecuada función de los canales de sodio es necesaria para la función normal de las neuronas. En consecuencia, la función anormal del canal de sodio se estima que ocasiona una diversidad de trastornos médicos (véase Hubner CA, Jentsch TJ, Hum, Mol. Genet., vol. 11, (no. 20), págs. 2435-45, (2002)) para una revisión general de los trastornos del canal de iones heredados) incluyendo epilepsia (Yogeewari y otros, Curr. Drug Targets, vol. 5, (no. 7), págs. 589-602, (2004)), arritmia (Noble D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 99, (no. 9), págs. 5755-6, (2002)), miotonía (Cann, SC., Kidney Int., vol. 57, (no. 3), págs. 772-9, (2000)), y dolor (Wood, JN y otros, J. Neurobiol., vol. 61, (no. 1), págs. 55-71, (2004)). Véase Tabla I, a continuación

Tabla I

Tipo	Símbolo del gen	Tejido primario	IC-50 de TTX	Enfermedad asociada	Indicaciones
Na _v 1.1	SCN1A	CNS/PNS	10	Epilepsia	Dolor, accesos, neurodegeneración
Na _v 1.2	SCN2A	CNS	10	Epilepsia	Epilepsia, neurodegeneración
Na _v 1.3	SCN3A	CNS	15	-	Dolor
Na _v 1.4	SCN4A	músculo Sk.	25	Miotonía	Miotonía
Na _v 1.5	SCN5A	Corazón	2000	Arritmia	Arritmia
Na _v 1.6	SCN8A	CNS/PNS	6	-	Dolor, trastornos del movimiento
Na _v 1.7	SCN9A	PNS	25	Eritermalgia	Dolor
Na _v 1.8	SCN10A	PNS	50000	-	Dolor
Na _v 1.9	SCN11A	PNS	1000	-	Dolor

Existen actualmente 9 miembros conocidos de la familia de subunidades alfa del canal de sodio dependiente del voltaje (VGSC). Los nombres para esta familia incluyen SCN_x, SCN_{Ax}, y Na_v.x.x. La familia VGSC ha sido filogenéticamente dividida en dos subfamilias Na_v1.x (todas menos SCN6A) y Na_v2.x (SCN6A). La subfamilia Na_v1.x puede funcionalmente subdividirse en dos grupos, los que son sensibles al bloqueo por tetrodotoxina (TTX-sensible o TTX-s) y los que son resistentes al bloqueo por tetrodotoxina (TTX-resistente o TTX-r).

Existen tres miembros del subgrupo de canales de sodio TTX-resistentes. El producto del gen SCN5A (Na_v1.5, H1) está casi exclusivamente expresado en tejido cardíaco y se ha mostrado que causa una diversidad de arritmias cardíacas y trastornos de conducción (Liu H, y otros, Am. J. Pharmacogenomics, vol. 3, (no.3), págs. 173-9, (2003). En consecuencia, los bloqueantes de Na_v1.5 han encontrado utilidad clínica en el tratamiento de dichos trastornos (Srivatsa U., y otros, Curr. Cardiol. Rep., vol. 4, (no.5), págs. 401-40, (2002)). Los canales de sodio TTX-resistentes remanentes, Na_v1.8 (SCN10A, PN3, SNS) y Na_v1.9 (SCN11A, NaN, SNS2) están expresados en el sistema nervioso periférico y muestran expresión preferente en neuronas nociceptivas primarias. Las variantes genéticas humanas de estos canales no han sido asociadas con ningún trastorno clínico heredado. No obstante, se ha encontrado la expresión anormal de Na_v1.8 en el CNS de pacientes humanos con esclerosis múltiple (MS) e igualmente en un modelo de roedores con MS (Black, JA, y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 97, (no. 21), págs. 11598-602, (2000)). La evidencia de la implicación en la nocicepción es tanto asociativa (expresión preferente en neuronas nociceptivas) como directa (alteración genética). Los ratones nulos en Na_v1.8 mostraron comportamiento nociceptivo típico en respuesta a la estimulación nociva, aguda pero tenían déficits significativos referentes a dolor e hiperalgesia (Laird JM., J. Neurosci., vol. 22, (no. 19), págs. 8352-6, (2002)).

El subconjunto TTX-sensible de canales de sodio dependientes del voltaje está expresado en un rango más amplio de tejidos que los canales TTX-resistentes y ha sido asociado con una diversidad de trastornos humanos. El canal $Na_v1.1$ ejemplifica bien este patrón general, puesto que está expresado tanto en el sistema nervioso central como periférico y ha sido asociado con diversos trastornos de crisis, incluyendo Epilepsia Generalizada con Crisis Febril Plus tipos 1 y 2 (GEFS+1, GEFS+2), Epilepsia Mioclónica Severa de la Infancia (SMEI), y otras (Claes, L., y otros, *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 68, págs. 1327-1332, (2001); Escayg, A., *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 68, págs. 866-873, (2001); Lossin, C., *Neuron*, vol. 34, págs. 877-884, (2002)). El canal $Na_v1.2$ está expresado en gran medida, sino exclusivamente, en el sistema nervioso central y estudios cuantitativos indican que es el VGSC más abundante del CNS. Igualmente, se ha asociado a mutaciones de $Na_v1.2$ con los trastornos de crisis (Berkovic, S. F., y otros, *Ann. Neurol.*, vol. 55, pág 550-557, (2004)) y ratones "alterados" nulos en $Na_v1.2$ muestran letalidad perinatal (Planells-Cases R y otros, *Biophys. J.*, vol. 78, (no.6), págs. 2878-91, (2000)). La expresión del gen $Na_v1.4$ está grandemente restringida al músculo esquelético y, en consecuencia, las mutaciones de este gen están asociadas con una diversidad de trastornos del movimiento (Ptacek, L. J., *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 49, págs. 851-854, (1991); Hudson AJ., *Brain*, vol. 118, (no.2), págs. 547-63, (1995)). La mayoría de estos trastornos están relacionados con hiperactividad o "ganancia de función" y se ha encontrado que responden al tratamiento con bloqueadores del canal de sodio (Desaphy JF, y otros, *J. Physiol.*, vol. 554, (no. 2), págs. 321-34, (2004)).

Ni los genes SCN3A ni SCN8A han sido ligados de manera concluyente con trastornos hereditarios en humanos. Las mutaciones de pérdida de función del gen SCN8A son conocidas en ratones y proporcionan fenotipos crecientemente debilitantes, dependiendo de la funcionalidad remanente de los productos del gen (Meisler MH, *Genetica*, vol. 122, (no. 1), págs. 37-45, (2004)). Las mutaciones nulas en homocigotes causan fallo progresivo de neuronas motoras, dando lugar a parálisis y muerte, en tanto que los animales nulos en heterocigotes son asintomáticos. Los ratones *med^d* homocigotos tienen aproximadamente un 90% de reducción en la corriente de $Na_v1.6$ funcional y muestran distonia y debilidad muscular pero son aún viables. La evidencia de que el $Na_v1.6$ es importante para la nocicepción está en gran parte asociada a que el $Na_v1.6$ está expresado a altos niveles en los ganglios de la raíz dorsal y puede encontrarse en los tractos sensoriales espinales (Tzoumaka E., *J. Neurosci. Res.*, vol. 60, (no. 1), págs. 37-44, (2000)). No obstante, es de señalar que la expresión de $Na_v1.6$ no está restringida a las neuronas sensoriales de la periferia. Al igual que el canal $Na_v1.6$, la expresión del VGSC de $Na_v1.3$ puede igualmente detectarse tanto en sistema nervioso central como periférico, teniendo en cuenta que los niveles en el SCN adulto son generalmente mucho mayores que en el PNS. Durante el desarrollo y el periodo postnatal primero el $Na_v1.3$ está expresado en las neuronas periféricas pero su expresión disminuye conforme el animal madura (Shah BS, *Physiol.*, vol. 534, (no. 3), págs. 763-76, (2001); Scaller KL., *Cerebellum*, vol. 2, (no. 1), págs. 2-9, (2003)). Después del ataque neuronal, la expresión de $Na_v1.3$ está sobre-regulada, imitando más íntimamente los patrones de expresión de desarrollo (Hains, BC, *J. Neurosci.*, vol. 23, (no. 26), págs. 8881-92, (2003)). Coincidente con la recurrencia de la expresión de $Na_v1.3$, es la aparición de un rápido resurgimiento de una corriente de sodio en los axones lesionados con un perfil biofísico similar al de $Na_v1.3$ (Leffler, A., y otros, *J. Neurophysiol.*, vol. 88, (no. 2), págs. 650-8, (2002)). El tratamiento de axones lesionados con altos niveles de GDNF se ha mostrado que disminuye la rápida represión de corriente de sodio e invierte los comportamientos térmicos y mecánicos relacionados con el dolor en un modelo de rata de lesión de nervios, presumiblemente mediante la atenuación de la regulación de la expresión de $Na_v1.3$ (Boucher, T.J., *Curr. Opin. Pharmacol.*, vol. 1, (no. 1), págs. 66-72, (2001)). La atenuación de la regulación específica de $Na_v1.3$ mediante el tratamiento con oligonucleótidos antisentido ha mostrado igualmente que invierte los comportamientos relacionados con el dolor después de lesión de médula espinal (Hains, BC., *J. Neurosci.*, vol. 23, (no. 26), págs. 8881-92, (2003)).

El VSGC de $Na_v1.7$ (PN1, SCN9A) es sensible al bloqueo por tetrodotoxina y, preferencialmente, está expresado en neuronas sensoriales y simpáticas periféricas. El gen SCN9A ha sido clonado a partir de un cierto número de especies, incluyendo humanos, ratas y conejos y muestra ~90% de identidad de aminoácidos entre los genes de humanos y ratas (Toledo-Aral y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 94, (no. 4), págs. 1527-1532, (1997)).

Un creciente número de evidencias sugieren que el $Na_v1.7$ puede jugar un papel clave en diversos estados de dolor, incluyendo dolor agudo, inflamatorio y/o neuropático. La delección del gen SCN9A en neuronas nociceptivas de ratones conduce a una reducción en los umbrales de dolor mecánico y térmico y a la reducción o a la abolición de respuestas al dolor inflamatorio (Nassar y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 101, (no. 34), págs. 12706-11, (2004)). En humanos, la proteína $Na_v1.7$ se ha mostrado que se acumula en neuromas, particularmente en neuromas dolorosos (Kretschmer y otros, *Acta. Neurochir. (Wien)*, vol. 144, (no. 8), págs. 803-10, (2002)). Las mutaciones de $Na_v1.7$, tanto familiares como esporádicas, han sido igualmente ligadas a la eritemalgia primaria, una enfermedad caracterizada por dolor urente e inflamación de las extremidades (Yang y otros, *J. Med. Genet.*, vol. 41, (no. 3), págs. 171-4, (2004)). Congruente con esta observación es el informe de que los bloqueantes del canal de sodio no selectivos lidocaína y mexiletina pueden proporcionar alivio sintomático en casos de eritemalgia familiar (Legroux-Crepel y otros, *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 130, págs. 429-433).

Se ha informado que los agentes bloqueantes del canal de sodio son eficaces en el tratamiento de diversos estados de enfermedad, y han encontrado uso particular como anestésicos locales y en el tratamiento de arritmias cardíacas. Igualmente, se ha reportado que los agentes bloqueantes del canal de sodio pueden ser útiles en el tratamiento del dolor, incluyendo el dolor agudo, crónico, inflamatorio y/o neuropático; véase, por ejemplo, Wood, JN y otros, *J. Neurobiol.*, vol. 61, (no. 1), págs. 55-71, (2004). La evidencia preclínica demuestra que los agentes bloqueantes del canal de sodio pueden suprimir la sensación urente neuronal en las neuronas sensoriales periféricas y centrales, y

es mediante este mecanismo que pueden ser útiles para aliviar el dolor. En algunos casos, la sensación urente anormal o ectópica puede originarse a partir de neuronas lesionadas o sensibilizadas de otra forma. Por ejemplo, se ha mostrado que los canales de sodio pueden acumularse en nervios periféricos en sitios de lesión axonal y pueden funcionar como generadores de de sensación urente ectópica (Devor y otros, *J. Neurosci.*, vol. 132, pág 1976, (1993)). Igualmente, se han mostrado cambios en la expresión y excitabilidad del canal de sodio en modelos animales de dolor inflamatorio, en los que el tratamiento con materiales pro-inflamatorios (CFA, Carrageenano) promovieron comportamientos relacionados con el dolor y correlacionados con una expresión incrementada de subunidades del canal de sodio (Gould y otros, *Brain Res.*, vol. 824, (no. 2), págs. 296-9, (1999); Black y otros, *Pain*, vol. 108, (no. 3), págs. 237-47, (2004)). Por ello, las alteraciones tanto en el nivel de expresión como de distribución de los canales de sodio, puede tener una influencia importante sobre la excitabilidad neuronal y los comportamiento relacionados con el dolor.

Muchos pacientes con trastornos de dolor tanto agudos como crónicos responden pobremente a las terapias de dolor actuales y es común la resistencia o insensibilidad a opiáceos. Además, muchos de los tratamientos actualmente disponibles tienen efectos secundarios indeseables. Se ha reportado que no existe tratamiento para prevenir el desarrollo de dolor neuropático o para controlar el dolor neuropático establecido. Mannion y otros, *Lancet*, vol. 353, págs. 1959-1964, (1999).

Ohkawa y otros, han descrito una clase de éteres cíclicos que son de uso como bloqueantes del canal de sodio (Patente de EE.UU. No.6.172.085).

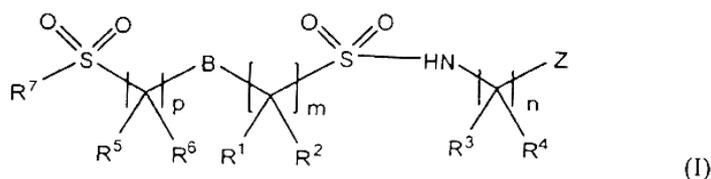
A la vista del número limitado de agentes disponibles en el presente y los bajos niveles de eficacia de los agentes disponibles, existe una necesidad apremiante de compuestos que sean inhibidores específicos, potentes, de canales de iones implicados en el dolor neuropático. La presente invención proporciona dichos compuestos, procedimientos de uso de los mismos, y composiciones que incluyen los compuestos.

Sumario de la invención

Se ha descubierto ahora que diversas aril sulfonamidas sustituidas son potentes moduladores de canales de sodio. En la exposición que sigue, la invención se ejemplifica por referencia a la inhibición de canales de sodio que están localizados en el sistema nervioso periférico, y en particular, aquellos compuestos que son inhibidores selectivos de canales de sodio TTX-s, y que son útiles para el tratamiento del dolor mediante la inhibición del flujo de iones sodio a través canales que incluyen una subunidad de canal de sodio TTX-s. Los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente invención son útiles para el tratamiento de de enfermedades en las cuales la modulación de uno o más canales de sodio TTX-s proporciona alivio de la enfermedad. De particular interés es el uso de compuestos, composiciones y procedimientos de la invención para el tratamiento del dolor y trastornos del sistema nervioso central o periférico, preferiblemente trastornos del sistema nervioso periférico. La presente invención es de uso para el tratamiento de dolor agudo, crónico, inflamatorio y/o neuropático.

La presente invención proporciona compuestos que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediante la modulación del flujo de iones sodio a través de canales de sodio dependientes del voltaje. Más particularmente, la invención proporciona compuestos, composiciones y procedimientos que son útiles en la mejora o alivio de estados susceptibles a dicha modulación del dicho canal de iones tal como se describe más completamente a continuación.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I:



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son elementos independientemente seleccionados entre H, halógeno, CF_3 , alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, en el que dos o más elementos seleccionados entre R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 están opcionalmente unidos para formar un sistema de anillo sustituido o no sustituido de 4-8 elementos, incluyendo opcionalmente 1-3-heteroátomos; R^7 es un elemento seleccionado entre alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido, con la condición de que R^7 sea distinto de metilo, y que R^7 no esté unido al resto $S(O)_2$ de la Fórmula I mediante un enlace azufre-nitrógeno; B es un elemento seleccionado entre cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; en el que B está opcionalmente unido a R^7 para formar un sistema de anillo fusionado; Z es un resto heteroarilo de cinco elementos sustituidos o no sustituidos; y m, n y p son elementos independientemente seleccionados entre los números enteros de desde 0 hasta 5. En algunas realizaciones, si m es 0, p

es 0 y n no es cero, en ese caso, R^7 es alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

En una realización, la presente invención proporciona los compuestos que tienen la Fórmula (I) o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente de los mismos, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 están cada uno independientemente seleccionados entre H, halógeno, alquilo de C_{1-8} , arilo, heteroarilo sustituido o heterocicloalquilo, en los que dos o más elementos seleccionados entre R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4-8 elementos teniendo desde 1-3 heteroátomos como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S. En ciertas realizaciones, dos elementos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 están unidos como átomo de carbono y están combinados con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4-8 elementos teniendo desde 1-3 heteroátomos como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S.

R^7 es un elemento seleccionado entre alquilo de C_{1-8} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, con la condición de que R^7 sea distinto de metilo, y R^7 no esté unido al resto $S(O)_2$ de la Fórmula (I) mediante un enlace azufre-nitrógeno; en el que la porción alifática de los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 está opcionalmente independientemente sustituida con desde 1-3 sustituyentes R^a seleccionados entre el grupo que consiste en $-OR^b$, $=O$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, $=NR^bR^b$, $-SR^b$, $-halógeno$, $-Si(R^b)_3$, $-OC(O)R^b$, $-C(O)R^b$, $-CO_2R^b$, $-CON(R^b)_2$, $-OC(O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^b-C(O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(O)_2R^b$, $-NR^b-C(NR^bR^b)=NR^b$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^b)_2$, $-NRSO_2R^b$, alquilo de C_{1-8} , $-CN$, $-R^b$ y $-NO_2$, en los que cada R^b es independientemente H, alquilo de C_{1-8} , arilo o heteroarilo y dos grupos R^b cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno están opcionalmente combinados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5-6 elementos teniendo desde 0-2 heteroátomos adicionales como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S; en los que cada grupo R^b está además opcionalmente independientemente sustituido con desde 1-3 sustituyentes R^c seleccionados entre $-OR^d$, $=O$, $=NR^d$, $=N-OR^d$, $=NR^dR^d$, $-SR^d$, $-halógeno$, $-Si(R^d)_3$, $-OC(O)R^d$, $-C(O)R^d$, $-CO_2R^d$, $-CON(R^d)_2$, $-OC(O)N(R^d)_2$, $-NR^dC(O)R^d$, $-NR^d-C(O)N(R^d)_2$, $-NR^dC(O)_2R^d$, $-NR^d-C(NR^dR^d)=NR^d$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2N(R^d)_2$, $-NRSO_2R^d$, alquilo de C_{1-8} , $-CN$ y $-NO_2$, en los que R^d es H, alquilo de C_{1-8} o arilo y dos grupos R^d cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno están opcionalmente combinados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5-6 elementos teniendo desde 0-2 heteroátomos adicionales como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S; el resto arilo o heteroarilo de los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente independientemente sustituidos con desde 1-3 sustituyentes R^e independientemente seleccionados entre halógeno, $-OR^f$, $-NR^fR^f$, $-SR^f$, $-halógeno$, $-Si(R^f)_3$, $-OC(O)R^f$, $-C(O)R^f$, $-CO_2R^f$, $-CON(R^f)_2$, $-OC(O)N(R^f)_2$, $-NR^fC(O)R^f$, $-NR^f-C(O)N(R^f)_2$, $-NR^fC(O)_2R^f$, $-NR^f-C(NR^fR^f)=NR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^f$, $-NRSO_2R^f$, alquilo de C_{1-8} , $-CN$, y $-NO_2$, alquilo de C_{1-8} , $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, fluoroalcoxi de C_{1-4} , y fluoroalquilo de C_{1-4} , en los que R^f es $-H$, alquilo de C_{1-8} , arilo o heteroarilo y dos grupos R^f cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno están opcionalmente combinados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5-6 elementos teniendo desde 0-2 heteroátomos adicionales como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S; en los que la porción alifática del grupo R^f está además opcionalmente independientemente sustituida con desde 1-3 sustituyentes R^a y la porción aromática del grupo R^f está además opcionalmente independientemente sustituido con desde 1-3 sustituyentes R^g independientemente seleccionados entre $-OR^h$, $-NR^hR^h$, $-SR^h$, $-halógeno$, $-Si(R^h)_3$, $-OC(O)R^h$, $-C(O)R^h$, $-CO_2R^h$, $-CON(R^h)_2$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-NR^hC(O)R^h$, $-NR^h-C(O)N(R^h)_2$, $-NR^hC(O)_2R^h$, $-NR^h-C(NR^hR^h)=NR^h$, $-S(O)R^h$, $-S(O)_2R^h$, $-S(O)_2NR^hR^h$, $-NRSO_2R^h$, $-CN$ y $-NO_2$, alquilo de C_{1-8} , $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, fluoroalcoxi de C_{1-4} , y fluoroalquilo de C_{1-4} , en los que R^h es $-H$ o alquilo de C_{1-8} ; en los que dos grupos R^h cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno están opcionalmente combinados con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5-6 elementos teniendo desde 0-2 heteroátomos adicionales como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S;

B es un elemento seleccionado entre cicloalquileno de C_{3-7} , arileno y heteroarileno, o B está opcionalmente unido a R^7 para formar un anillo fusionado, en el que el cicloalquileno está opcionalmente independientemente sustituido con desde 1-3 sustituyentes R^b y el resto arileno o heteroarileno está opcionalmente independientemente sustituido con desde 1-3 sustituyentes R^g ;

Z es un heteroarilo de cinco elementos teniendo desde 1-4 heteroátomos como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S, en el que Z está opcionalmente sustituido con desde 1-3 sustituyentes R^e ;

los subíndices m, n y p están cada uno independientemente seleccionados entre los números enteros desde 0 hasta 5; a condición de que cuando p y m sean 0, n no sea 0 y R^7 sea diferente de arilo o heteroarilo.

En algunas realizaciones de lo anterior, en cada caso de cada una de las menciones en la descripción, el término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada, completamente saturada, no sustituida; el término "cicloalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo cíclico, completamente saturado, no sustituido; y el término "arilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo aromático poliinsaturado, monocíclico, bicíclico o policíclico monovalente.

Los compuestos de la invención incluyen sales (por ejemplo, sales aceptables farmacéuticamente), solvatos o hidratos y profármacos de las especies de acuerdo con la Fórmula I, IA, la, Ib y Ic. Los compuestos de la invención están preferiblemente substancialmente libres de impurezas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente aceptable farmacéuticamente y un compuesto tal como se proporciona en la presente invención (por ejemplo, compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, IA, Ia, Ib y Ic).

5 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un procedimiento para la modulación de la actividad de un canal de sodio en un sujeto, que comprende la administración a un sujeto de una cantidad de un compuesto tal como se proporciona en la presente invención (por ejemplo, compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, IA, Ia, Ib y Ic), la cual es suficiente para modular la actividad.

10 En otro aspecto todavía, la presente invención proporciona un procedimiento de mejora o alivio de un estado en un sujeto. El estado puede ser una situación seleccionada de, entre otras, dolor, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, epilepsia, crisis, esclerosis múltiple, depresión bipolar y taquiarritmias. El procedimiento comprende la administración al sujeto de una cantidad de un compuesto (por ejemplo, compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, IA, Ia, Ib y Ic) de la invención tal como se describe en la presente invención, suficiente para mejorar o aliviar dicho estado.

15 Los aspectos adicionales, ventajas y objetos de la presente invención resultarán obvios a partir de la descripción detallada que sigue a continuación.

Descripción detallada de la invención

Abreviaturas

20 Las abreviaturas usadas en la presente invención tienen generalmente su significado convencional dentro de las técnicas química y biológica. Por ejemplo: CHO, Ovario de Hamster Chino; EBSS, Solución Salina Compensada de Earl; SDS, dodecil sulfato sódico; Et₃N, trietilamina; MeOH, metanol; y DMSO, dimetilsulfóxido.

Definiciones

25 El término "dolor" se refiere a todas las categorías de dolor, incluyendo el dolor que se describe en términos de estímulo o respuesta de los nervios, por ejemplo, dolor somático (respuesta normal de los nervios a un estímulo perjudicial) y dolor neuropático (respuesta anormal de una vía sensorial lesionada o alterada, frecuentemente sin un estímulo perjudicial claro); dolor que está categorizado temporalmente, por ejemplo, dolor crónico y dolor agudo; dolor que está categorizado en términos de su severidad, por ejemplo, suave, moderado, o severo; y dolor que es un síntoma o un resultado de un estado o síndrome de enfermedad, por ejemplo, dolor inflamatorio, dolor de cáncer, dolor de SIDA, artropatía, migraña, neuralgia trigeminal, isquemia cardíaca, y neuropatía diabética (véase, por ejemplo, Harrison's Principles of Internal Medicine, págs. 93-98 (Wilson y otros, 12th ed. 1991); Williams y otros, J. of Med. Chem., vol. 42, págs. 1481-1485, (1999), cada uno de ellos incorporados en la presente invención por referencia en su totalidad).

30 Dolor "somático", tal como se ha descrito anteriormente, se refiere a una respuesta normal de los nervios a un estímulo perjudicial tal como lesión o enfermedad, por ejemplo, trauma, quemadura, infección, inflamación, o proceso de enfermedad tal como cáncer, e incluye tanto dolor cutáneo (por ejemplo, procedente de la piel, músculo o articulación) y dolor visceral (por ejemplo, procedente de órganos).

35 Dolor "neuropático", tal como se ha descrito anteriormente, se refiere al dolor resultante de lesión o a cambios crónicos en las vías sensoriales periféricas y/o centrales, en las que el dolor frecuentemente ocurre o persiste sin ningún estímulo perjudicial obvio.

40 "Dolor agudo", tal como se ha descrito anteriormente, se refiere a dolor que está marcado por una corta duración o una súbita aparición.

"Dolor crónico", tal como se ha descrito anteriormente, se refiere a dolor que está marcado por una larga duración o una frecuente recurrencia.

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

45 "Dolor visceral", tal como se ha descrito anteriormente, se refiere a dolor que está localizado en un órgano interno.

"Medio biológico", tal como se usa en la presente invención, se refiere a medios biológicos tanto *in vitro* como *in vivo*. Los ejemplos de "medios biológicos" *in vitro* incluyen, pero sin limitarse a ellos, cultivo de células, cultivo de tejidos, homogenatos, plasma y sangre. Las aplicaciones *in vitro* se realizan generalmente en mamíferos, preferiblemente humanos.

50 "Compuesto de la invención", tal como se usa en la presente invención, se refiere a los compuestos expuestos en la presente invención, sales, solvatos y profármacos aceptables farmacéuticamente de estos compuestos.

“Inhibición” y “bloqueo” se usan de manera intercambiables en la presente invención para referirse al bloqueo total o parcial de un canal de sodio dependiente del voltaje mediante un compuesto de la invención, lo cual conduce a una disminución en el flujo de iones bien sea dentro o bien fuera de una célula en la cual se encuentra un canal de sodio dependiente del voltaje.

- 5 En los casos en los que los grupos sustituyentes se han especificado mediante sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, estas abarcan igualmente los sustituyentes químicamente idénticos, los cuales podrían resultar de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{O}-$, está destinado preferiblemente a referirse igualmente a $-\text{OCH}_2-$.

10 El término “alquilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, salvo que se establezca lo contrario, un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada, o cíclico, o combinación de los mismos, el cual puede estar completamente saturado, mono- o poli-insaturado y que puede incluir radicales mono-, di- y multivalentes, teniendo el número de átomos de carbono asignados (es decir, C_{1-10} o $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ significa uno a diez carbonos). Los ejemplos de radicales hidrocarburo saturados incluyen, pero sin limitarse a ellos, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero sin limitarse a ellos, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores. El término “alquilo” salvo que se indique lo contrario, incluye también preferiblemente aquellos derivados de alquilo definidos con mayor detalle más adelante, tal como “heteroalquilo”. Los grupos alquilo que están limitados a grupo hidrocarburo se denominan “homoalquilo”. El término “alquilo”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a restos alquilo, alqueno y alquino, cada uno de los cuales pueden ser especies mono-, di- o poli-valentes. Los grupos alquilo están preferiblemente substituidos, por ejemplo, con uno o más grupos referidos en la presente invención más adelante, como un “grupo alquilo sustituyente”. En una realización, alquilo incluye radicales hidrocarburo alifáticos completamente saturados de cadena recta o ramificada teniendo el número de átomos de carbono asignados. Por ejemplo, alquilo de C_{1-8} se refiere a un radical hidrocarburo recto o ramificado teniendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos de carbono e incluye, pero sin limitarse a ellos, alquilo de C_{1-2} , alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{2-6} , alquilo de C_{2-4} , alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{2-8} , alquilo de C_{1-7} , alquilo de C_{2-7} y alquilo de C_{3-8} .

30 El término “alquileo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un alcano teniendo el número de átomos de carbono indicado en el prefijo, tal como se ejemplifica, pero sin limitarse a ellos, por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, e incluye, además, aquellos grupos descritos más adelante como “heteroalquileo”. Por ejemplo, alquileo($\text{C}_1\text{-C}_6$) se entiende que incluye metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno, y similares. Típicamente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá desde 1 hasta 24 átomos de carbono, siendo aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono los preferidos en la presente invención. Un “alquilo inferior” o “alquileo inferior” es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, teniendo, generalmente, ocho o menos átomos de carbono.

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

40 El término “heteroalquilo”, por sí mismo o en combinación con otro término, significa, salvo que se establezca lo contrario, un radical alquilo de cadena recta o ramificada o cíclico, estable, que consiste en el número establecido de átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste de O, N, Si y S, en los que el heteroátomo puede opcionalmente estar oxidado y el átomo de nitrógeno puede opcionalmente estar cuaternizado. El heteroátomo(s) puede estar situado en cualquier posición interna del grupo heteroalquilo o en la terminación de la cadena, por ejemplo, la posición a través de la cual el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de grupos “heteroalquilo” incluyen, pero sin limitarse a ellos, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH=CH-O-CH}_3$, $-\text{Si(CH}_3\text{)}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$, y $-\text{CH=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_3$. Dos o más heteroátomos puede estar consecutivos, tal como, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$, y $-\text{CH}_2\text{-O-Si(CH}_3\text{)}_3$. De manera similar, el término “heteroalquileo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical heteroalquilo divalente substituido o no substituido, tal como se ejemplifica, pero sin limitarse a ellos, por $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2-$. Para los grupos heteroalquileo, los heteroátomos pueden ocupar igualmente cualquiera o ambos terminaciones de la cadena (por ejemplo, alquenoxi, alquilenodioxo, alquilenamino, alquilenodiamino, y similares). Además, para grupos de unión alquileo y heteroalquileo, la orientación del grupo de unión no está implicada por la dirección en la cual esté escrita la fórmula del grupo de unión. Por ejemplo, la fórmula $-\text{C(O)}_2\text{R-}$ representa $-\text{C(O)}_2\text{R-}$ y, preferiblemente, $-\text{RC(O)}_2-$.

60 Los términos “cicloalquilo” y “heterocicloalquilo”, por sí mismos o en combinación con otros, representan, salvo que se indique lo contrario, versiones cíclicas de “alquilo” y “heteroalquilo”, respectivamente. Preferiblemente, “cicloalquilo” se refiere a anillos hidrocarburo que tienen el número indicado de átomos de anillo (por ejemplo, cicloalquilo de C_{3-6}) y estando completamente saturados o no conteniendo más de un doble enlace entre vértices del anillo. Opcionalmente, uno o dos átomos de C pueden estar reemplazados por un carbonilo. “Cicloalquilo” se entiende igualmente que se refiere a anillos hidrocarburo bicíclicos y policíclicos tales como, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptano, bici-

clo[2.2.2]octano, etc. El término “heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo(s) de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados, siendo los átomos de anillo remanentes C, en los que uno o dos átomos de C puede opcionalmente estar reemplazados por un carbonilo. El heterocicloalquilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, uno bicíclico o uno policíclico de 3 a 12, preferiblemente 5 a 8, átomos de anillo, en los cuales uno a cinco átomos de anillo son heteroátomos. El heterocicloalquilo puede ser igualmente un anillo alquilo heterocíclico fusionado con un anillo arilo o heteroarilo. Adicionalmente, para el heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la cual el heterociclo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a ellos, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptenilo, y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a ellos, pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, radical butirolactama, radical valerolactama, radical imidazolidinona, hidantoína, radical dioxolano, radical ftalimida, piperidina, radical 1,4-dioxano, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo-S-óxido, tiomorfolinilo-S,S-óxido, piperazinilo, piranilo, radical piperidina, 3-pirrolinilo, tiopiranilo, radical pirona, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, quinuclidinilo, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperacinilo, 2-piperacinilo, y similares.

El término “cicloalquileno” se refiere a un radical carbociclo cíclico divalente, preferiblemente procedente de un radical cicloalcano conteniendo desde 4 hasta 8, preferiblemente 5 ó 6, átomos de carbono y uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos cicloalquileno incluyen, pero sin limitarse a ellos, ciclopentileno, ciclohexileno, ciclopentadienileno y similares.

Los términos “halo” y “halógeno”, por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, salvo que se establezca lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, términos tales como “haloalquilo”, se entiende que incluye monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término “haloalquilo(C₁-C₄)” se entiende que incluye, pero sin limitarse a ellos, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

El término “arilo” significa, salvo que se establezca lo contrario, un sustituyente, aromático, poliinsaturado, que puede ser un anillo sencillo o múltiples anillos (preferiblemente desde 1 hasta 3 anillos, uno o más de los cuales es opcionalmente un cicloalquilo o heterocicloalquilo), los cuales están fusionados conjuntamente o ligados covalentemente. El término “heteroarilo” se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen desde uno hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo(s) de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula mediante un heteroátomo. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, piracinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo, y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillo arilo y heteroarilo indicados, están seleccionados entre el grupo de “sustituyentes del grupo arilo” descritos más adelante.

El término “arileno”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo divalente obtenido de arilo, tal como se ejemplifica mediante fenileno, bifenileno, y similares.

El término “heteroarileno”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de heteroarilo, por ejemplo, heteroarilo de 5- ó 6-elementos, tal como se ejemplifica mediante piridinileno, imidazolileno, tiofenileno, y similares. Los heteroarilenos representativos incluyen 2,5-piridinileno, 3,6-piridinileno, 2,6-piracinileno, 2,5-piracinileno, 2,4-primidinileno, 2,3-primidinileno, 2,5-primidinileno, 3,5-primidinileno, 3,6-piridacinileno, o un radical divalente derivado de 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolileno, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, piracinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo, y 6-quinolilo y Z es 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, y 5-tiazolilo, y similares.

Por motivos de brevedad, el término “arilo” cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) preferiblemente incluye tanto anillos homoarilo como heteroarilo, tal como se han definido anteriormente. Por consiguiente, el término “arilalquilo” incluye opcionalmente aquellos radicales en los cuales un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) incluyendo aquellos grupos alquilo en los cuales un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) ha sido reemplazado, por ejemplo, por un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares).

Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (incluyendo aquellos grupos frecuentemente denominados como alquileno, alquenilo, heteroalquileno, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, y heterocicloalquenilo) se denominan genéricamente como “sustituyentes del grupo alquilo” y pueden ser uno o más de una diversidad de grupos seleccionados de entre, pero sin limitarse a ellos: -OR', =O, =NR', =N-OR', =NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR-C(NR'R'')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -CN y -NO₂, en un

número que varía desde cero hasta $(2m' + 1)$, en donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical, R' , R'' , R''' y R'''' cada uno preferiblemente de manera independiente se refieren a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi o grupos tioalcoxi, o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R está independientemente seleccionado, tal como lo son cada grupo R' , R'' , R''' y R'''' cuando más de uno de estos grupos está presente. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, estos pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5-, 6-, ó 7 elementos. Por ejemplo, $-NR'R''$ se entiende que incluye, pero sin limitarse a ellos, 1-pirrolidinilo y 4-morfilinilo. A partir de la exposición anterior de sustituyentes, un experto en la técnica comprenderá que el término "alquilo" incluye grupos con átomos de carbono unido a grupos distintos de hidrógeno, tal como haloalquilo (por ejemplo, $-CF_3$ y $-CH_2F_3$) y acilo (por ejemplo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCF_3$, y similares).

De manera similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo se denominan genéricamente como "sustituyentes del grupo arilo". Estos sustituyentes están seleccionados entre, por ejemplo, halógeno, $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, -halógeno, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ y $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, fluoroalcoxi (C_1-C_4), y fluoroalquilo (C_1-C_4), en un número que varía desde cero hasta el número total de valencias abiertas sobre el sistema de anillo aromático; y en los que R' , R'' , R''' y R'''' están preferiblemente seleccionados entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R está independientemente seleccionados tal como lo son cada grupo R' , R'' , R''' y R'''' cuando más de uno de estos grupos está presente.

Dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden opcionalmente reemplazarse con un sustituyente de la fórmula $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$, en la que T y U son independientemente $-NR-$, $-O-$, $-CRR'-$ o un enlace sencillo, y q es un número entero desde 0 hasta 3. Como alternativa, dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden opcionalmente reemplazarse con un sustituyente de la fórmula $-A-(CH_2)_r-B-$, en la que A y B son independientemente $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-NR'-$ o un enlace sencillo, y r es un número entero desde 1 hasta 4. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede opcionalmente reemplazarse con un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden opcionalmente reemplazarse con un sustituyente de la fórmula $-(CRR')_s-X-(CR''R''')_d-$, en la que s y d son independientemente números enteros de desde 0 hasta 3, y X es $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-NR'-$. Los sustituyentes R , R' , R'' , R''' y R'''' están preferiblemente independientemente seleccionados entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) sustituido o no sustituido.

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

"Tautómero" se refiere a formas alternativas de una molécula que difiere en la posición de un protón, tal como tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautómeras de grupos heteroarilo que contienen una disposición de átomos de anillo $-N=C(H)-NH$, tal como pirazoles, imidazoles, benzimidazoles, triazoles, y tetrazoles. Cuando estos compuestos contienen, por ejemplo, un grupo ceto u oximo o un resto aromático, puede ocurrir isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Como consecuencia, un compuesto sencillo puede mostrar más de un tipo de isomerismo. Un experto normal en la técnica admitiría que son posibles otras disposiciones de átomos de anillo tautoméricas.

El término "sal(s)" incluye sales de los compuestos preparados con ácidos o bases relativamente no tóxicas, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran sobre los compuestos descritos en la presente invención. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades ácidas, pueden obtenerse sales de adición de base mediante la puesta en contacto de la forma natural de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de las sales de adición de base incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico, o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido mediante la puesta en contacto de la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, bien sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen las obtenidas de ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrocórico, hidrobromico, nítrico, carbónico, monohidrocárbónico, fosfórico, monohidrofosfórico, dihidrofosfórico, sulfúrico, monohidrosulfúrico, hidroyódico, o fosforoso y similares, así como las sales obtenidas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos tales como acético, propiónico, isobutírico, butírico, maléico, málico, malónico, benzóico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. Igualmente, se incluyen sales de aminoácidos tal como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos tales como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge y otros, Journal of Pharmaceutical Science, vol. 66, págs. 1-19, (1977)). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen tanto funcionalidades básicas como ácidas que permiten a los compuestos convertirse tanto en sus sales de adición de ácido como de base.

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

10 Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferiblemente mediante la puesta en contacto de la sal con una base o ácido y el aislamiento del compuesto principal de la manera convencional. La forma principal del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tal como solubilidad en disolventes polares, pero por otro lado las sales son equivalentes a la forma principal del compuesto para los fines de la presente invención.

15 Además de las formas de sal, la presente invención proporciona compuestos que están en una forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en la presente invención son aquellos compuestos que fácilmente experimentan cambios bajo condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención mediante procedimientos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se depositan en un reservorio de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado.

20 Tal como se usa en la presente invención, y salvo que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse, o reaccionar de otra forma, bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitarse a ellos, compuestos que comprenden restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, uréidos biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden restos NO, NO₂, -ONO, o -ONO₂. Al término "profármaco" se ha acordado un significado en la presente invención tal, que dichos profármacos no abarquen el compuesto principal del profármaco. Cuando se usa para describir un compuesto de la invención, el término "profármaco" puede igualmente interpretarse para excluir otros compuestos de la invención.

30 Tal como se usa en la presente invención, y salvo que se indique lo contrario, los términos "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "uréido biohidrolizable" y "fosfato biohidrolizable", significan un carbamato, carbonato, uréido y fosfato, respectivamente, de un compuesto que o bien: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir a dicho compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tal como captación, duración de la acción, o inicio de la acción; o bien 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* al compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de los carbamatos biohidrolizables incluyen, pero sin limitarse a ellos, alquilaminas inferiores, etilendiaminas substituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas, y poliéter aminas.

35 Tal como se usa en la presente invención, y salvo que se indique lo contrario, el término "éster biohidrolizables" significa un éster de un compuesto que o bien: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir a dicho compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tal como captación, duración de la acción, o inicio de la acción; o bien 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* al compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero sin limitarse a ellos, ésteres de alquilo inferiores, alcoxiaciloxi ésteres, alquil acilamino alquil ésteres, y ésteres de colina.

40 Tal como se usa en la presente invención, y salvo que se indique lo contrario, el término "amida biohidrolizable" significa una amida de un compuesto que o bien: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir a dicho compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tal como captación, duración de la acción, o inicio de la acción; o bien 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* al compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero sin limitarse a ellos, amidas de alquilo inferiores, amidas de alfa-aminoácido, alcoxiacil amidas, y alquilaminoalquilcarbonil amidas.

50 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. "Solvato" se refiere a un complejo formado mediante la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto. El disolvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico, o una mezcla de ambos. Algunos ejemplos de disolventes incluyen, pero sin limitarse a ellos, metanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, y agua. En general, las formas solvatadas son equivalentes a la formas no solvatadas y están abarcadas dentro del ámbito de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y pretenden estar dentro del ámbito de la presente invención.

55 Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centro ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales están abarcados dentro del ámbito de la presente invención. Estos isómeros pueden resolverse o sintetizarse asimétricamente usando procedimientos convencionales para hacer a los isómeros "ópticamente puros", es decir, substancialmente libres de sus

otros isómeros. Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, este puede prepararse mediante síntesis asimétrica, o mediante obtención a partir de un auxiliar quiral, mediante el cual la mezcla diastereómera resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde, proporcionando los enantiómeros deseados puros. Como alternativa, en los casos en que la molécula contenga un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, las sales diastereómeras se forman con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de la resolución de los diastereómeros así formados mediante cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros.

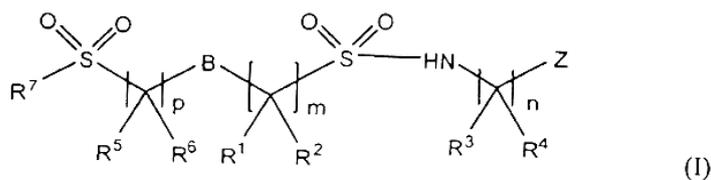
Tal como se usa en la presente invención, y salvo que se indique lo contrario, una composición que está "substancialmente libre" de un compuesto, significa que la composición contiene menos de aproximadamente 20% en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente 10% en peso, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 5% en peso, y lo más preferiblemente menos de aproximadamente 3% en peso del compuesto.

Los compuestos de la presente invención pueden contener igualmente proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radioactivos, tal como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivos o no, pretenden estar abarcados dentro del ámbito de la presente invención.

Descripción de las realizaciones

I. Los compuestos

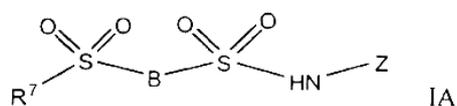
En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son elementos independientemente seleccionados entre H, halógeno, CF_3 , alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, en el que dos o más elementos seleccionados entre R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 están opcionalmente unidos para formar un sistema de anillo sustituido o no sustituido de 4-8 elementos, incluyendo opcionalmente 1-3-heteroátomos; R^7 es un elemento seleccionado entre alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido, con la condición de que R^7 sea distinto de metilo, y que R^7 no esté unido al resto $\text{S}(\text{O})_2$ de la Fórmula I mediante un enlace azufre-nitrógeno; B es un elemento seleccionado entre cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; en el que B está opcionalmente unido a R^7 para formar un sistema de anillo fusionado; Z es un resto heteroarilo de cinco elementos sustituidos o no sustituidos; y m, n y p son elementos independientemente seleccionados entre los números enteros de desde 0 hasta 5. En algunas realizaciones, p y m son independientemente un número entero desde 1-5. En otras realizaciones, p y m son ambos cero, n es un número entero de 1-5 y R^7 es un elemento seleccionado entre alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

En una realización, m y p no son ambos cero, y m y p están cada uno independientemente seleccionados entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5. En otra realización, m y p son ambos cero. En otra realización más, m, p y n son cero. En otra realización todavía, m y p son cero y n es un número entero de 1, 2, 3, 4 ó 5. En otra realización, p es 0. En otra realización más, n es cero. En otra realización todavía, m es cero. En una realización, p es 0, m y n están cada uno independientemente seleccionados entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5. En otra realización, m es 0, p y n están cada uno independientemente seleccionados entre 0, 1, 2, 3, 4 ó 5. En otra realización más, n es 0, p y m están cada uno independientemente seleccionados entre 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos que tienen la Fórmula (IA):



o sales o solvatos aceptables farmacéuticamente de los mismos.

En la Fórmula (IA), R^7 es un elemento seleccionado entre alquilo de C_{1-8} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, con la condición de que R^7 sea distinto de metilo, y R^7 no esté unido al resto $S(O)_2$ de la Fórmula (IA) mediante un enlace azufre-nitrógeno. La porción alifática del grupo R^7 está opcionalmente substituida con desde 1-3 substituyentes R^a independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en $-OR^b$, $=O$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, $=NR^bR^b$, $-SR^b$, -halógeno, $-Si(R^b)_3$, $-OC(O)R^b$, $-C(O)R^b$, $-CO_2R^b$, $-CON(R^b)_2$, $-OC(O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^b-C(O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(O)_2R^b$, $-NR^b-C(NR^bR^b)=NR^b$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^b)_2$, $-NRSO_2R^b$, alquilo de C_{1-8} , $-CN$, $-R^b$ y $-NO_2$, en los que cada R^b es independientemente H, alquilo de C_{1-8} , arilo o heteroarilo y dos grupos R^b cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno están opcionalmente combinados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5-6 elementos teniendo desde 0-2 heteroátomos adicionales como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S; en los que el grupo R^b está además opcionalmente substituido con desde 1-3 substituyentes independientemente R^c seleccionados entre $-OR^d$, $=O$, $=NR^d$, $=N-OR^d$, $=NR^dR^d$, $-SR^d$, -halógeno, $-Si(R^d)_3$, $-OC(O)R^d$, $-C(O)R^d$, $-CO_2R^d$, $-CON(R^d)_2$, $-OC(O)N(R^d)_2$, $-NR^dC(O)R^d$, $-NR^d-C(O)N(R^d)_2$, $-NR^dC(O)_2R^d$, $-NR^d-C(NR^dR^d)=NR^d$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2N(R^d)_2$, $-NRSO_2R^d$, alquilo de C_{1-8} , $-CN$ y $-NO_2$, en los que R^d es H, alquilo de C_{1-8} o arilo y dos grupos R^d cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno están opcionalmente combinados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5-6 elementos teniendo desde 0-2 heteroátomos adicionales como miembros del anillo seleccionados entre O, N o S; el resto arilo o heteroarilo del grupo R^7 está opcionalmente substituido con desde 1-3 substituyentes R^e independientemente seleccionados entre halógeno, $-OR^f$, $-NR^fR^f$, $-SR^f$, -halógeno, $-Si(R^f)_3$, $-OC(O)R^f$, $-C(O)R^f$, $-CO_2R^f$, $-CON(R^f)_2$, $-OC(O)N(R^f)_2$, $-NR^fC(O)R^f$, $-NR^f-C(O)N(R^f)_2$, $-NR^fC(O)_2R^f$, $-NR^f-C(NR^fR^f)=NR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^f$, $-NRSO_2R^f$, alquilo de C_{1-8} , $-CN$, y $-NO_2$, alquilo de C_{1-8} , $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, fluoroalcoxi de C_{1-4} , y fluoroalquilo de C_{1-4} , en los que en los que R^f es $-H$, alquilo de C_{1-8} , arilo o heteroarilo y dos grupos R^f cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno están opcionalmente combinados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5-6 elementos teniendo desde 0-2 heteroátomos adicionales como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S; en los que la porción alifática del grupo R^f está además opcionalmente independientemente substituido con desde 1-3 substituyentes R^a y la porción aromática del grupo R^f está además opcionalmente independientemente substituida con desde 1-3 substituyentes R^g seleccionados entre $-OR^h$, $-NR^hR^h$, $-SR^h$, -halógeno, $-Si(R^h)_3$, $-OC(O)R^h$, $-C(O)R^h$, $-CO_2R^h$, $-CON(R^h)_2$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-NR^hC(O)R^h$, $-NR^h-C(O)N(R^h)_2$, $-NR^hC(O)_2R^h$, $-NR^h-C(NR^hR^h)=NR^h$, $-S(O)R^h$, $-S(O)_2R^h$, $-S(O)_2NR^hR^h$, $-NRSO_2R^h$, $-CN$ y $-NO_2$, alquilo de C_{1-8} , $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, fluoroalcoxi de C_{1-4} , y fluoroalquilo de C_{1-4} , en los que R^h es $-H$ o alquilo de C_{1-8} ; en los que dos grupos R^h cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno están opcionalmente combinados con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5-6 elementos teniendo desde 0-2 heteroátomos adicionales como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S. B es un elemento seleccionado entre cicloalquilo de C_{3-7} , arileno y heteroarileno, o B está opcionalmente unido a R^7 para formar un anillo fusionado, en el que el cicloalquilo está opcionalmente independientemente substituido con desde 1-3 substituyentes R^b y el resto arileno o heteroarileno está opcionalmente independientemente substituido con desde 1-3 substituyentes R^g . Z es un heteroarilo de cinco elementos que tiene desde 1-4 heteroátomos como elementos de anillo seleccionados entre O, N o S, en el que Z está opcionalmente substituido con desde 1-3 substituyentes R^e .

En algunas realizaciones, con respecto a las relaciones para las Fórmulas I y/o IA, en cada relación de cada uno de los términos, el término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro substituyente, significa un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada, completamente saturada, no substituida; el término "cicloalquilo" por sí mismo o como parte de otro substituyente, significa un radical hidrocarburo cíclico, completamente saturado, no substituido; y el término "arilo" por sí mismo o como parte de otro substituyente, significa un radical hidrocarburo aromático poliinsaturado, monocíclico, bicíclico o policíclico monovalente.

En un grupo de realizaciones de los compuestos que tienen la Fórmula (I), o sales o solvatos aceptables farmacéuticamente de los mismos, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 están cada uno independientemente seleccionados entre H, halógeno, haloalquilo de C_{1-8} , alquilo de C_{1-8} , arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en el que dos o más elementos seleccionados entre R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4-8 elementos teniendo desde 1-3-heteroátomos como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S. En ciertos casos, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno independientemente $-H$ o alquilo de C_{1-8} . En otros casos, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son $-H$ o alquilo de C_{1-8} .

En un grupo de realizaciones de los compuestos que tienen la Fórmula (I), o sales o solvatos aceptables farmacéuticamente de los mismos, B es un arileno o un heteroarileno de 6 elementos teniendo desde 1-3 heteroátomos de nitrógeno como elementos del anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con 1-2 substituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OR^h$, alquilo de C_{1-8} , haloalquilo de C_{1-8} , haloalcoxi de C_{1-8} y $-CN$. En ciertos casos, B es un arileno, opcionalmente substituido con 1-2 elementos seleccionados entre halógeno, $-OH$, alquilo de C_{1-8} , $-CN$, CF_3 o $-OCF_3$. En otros casos, B es fenileno, opcionalmente substituido con 1-2 elementos seleccionados entre halógeno, $-OH$, alquilo de C_{1-8} , $-CN$, CF_3 o $-OCF_3$. En otros casos más, B es fenileno. En algunas circunstancias, B es 2-fluorofenileno, 4-fluorofenileno, 2,4-difluorofenileno, 2,5-difluorofenileno, 2,6-difluorofenileno, 3,5-difluorofenileno, 3,6-difluorofenileno, 2-clorofenileno, 4-clorofenileno, 2,4-clorofenileno, 2,6-difluorofenileno, 4-trifluorofenileno, 2,4-bis(trifluoro)fenileno o 2,6-bis(trifluoro)fenileno.

En un grupo de realizaciones de los compuestos que tienen la Fórmula (I), o sales o solvatos aceptables farmacéuticamente de los mismos, R^7 es arilo, arilalquilo de C_{1-8} o heteroarilalquilo de C_{1-8} , en el que el resto arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con desde 1-3 substituyentes R^e . En un grupo de casos, R^7 es arilo o arilalquilo de C_{1-8} , opcionalmente estando substituido el resto arilo con desde 1-3 substituyentes R^e . En un segundo grupo de casos, R^7 es arilo o arilalquilo de C_{1-8} , opcionalmente estando substituido el resto arilo con desde 1-3 substituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-8} , haloalquilo de C_{1-8} , haloalcoxi de C_{1-8} , -CN y -NO₂. En un tercer grupo de casos, R^7 es arilo o arilalquilo de C_{1-8} , opcionalmente estando independientemente substituido el resto arilo con desde 1-3 elementos seleccionados entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -CF₃ y CF₃O. En un cuarto grupo de casos, R^7 es fenilo o fenilalquilo de C_{1-8} , opcionalmente estando substituido el resto fenilo con desde 1-3 elementos seleccionados entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -CF₃ y CF₃O-. En un quinto grupo de casos, R^7 es aril-(CH₂)_q, o heteroaril-(CH₂)_q-, en el que el resto arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con desde 1-3 substituyentes R^e y el subíndice q es cada uno independientemente un número entero de desde 1-8. En algunas circunstancias del quinto caso, arilo es fenilo y q es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6. En otras circunstancias del quinto caso, heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 elementos.

En un grupo de realizaciones de los compuestos que tienen la Fórmula (I), o sales o solvatos aceptables farmacéuticamente de los mismos, Z es tiazolilo, 2-tiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazol-4-ilo, 1,2,5-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3,5-tiatriazol-4-ilo, 1,2,3,4-tiatriazol-5-ilo, 1,2,3,5-oxatriazol-4-ilo, 1,2,3,4-oxatriazol-5-ilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, tetrahidrobenzotiazolilo, o dihidrobenzotiazolona, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con 1-2 elementos seleccionados entre el grupo que consiste en haloalquilo de C_{1-8} , -CN, halógeno, cicloalquilo de C_{3-7} , arilo, alquilo de C_{1-8} , aril-NH-alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-8} -alquilo de C_{1-4} . En ciertos casos, Z es tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con 1-2 elementos seleccionados entre el grupo que consiste en haloalquilo de C_{1-8} , -CN, halógeno, cicloalquilo de C_{3-7} , arilo, alquilo de C_{1-8} , aril-NH-alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-8} -alquilo de C_{1-4} . En algunas circunstancias, el tiazolilo es 2-tiazolilo. En las realizaciones y casos anteriores, Z está opcionalmente substituido con 1-2 elementos seleccionados entre 3-cloropropilo, fenilaminometilo, -CH₃, CH₂CH₃, -Cl, -F, CF₃, CF₂H, -OCF₃, CH₃OCH₂-, ciclopropilo, isopropilo y -CN. En algunos casos, Z es 2-tiazolilo, opcionalmente substituido con un elemento seleccionado entre -F, -CN, -CF₃ o -OCF₃.

En algunas realizaciones de los compuestos que tienen la Fórmula (I), o sales o solvatos aceptables farmacéuticamente de los mismos, B es un arileno o un heteroarileno de 6 elementos, en el que B está opcionalmente unido a R^7 para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado de 5 ó 6 elementos teniendo desde 1-2 heteroátomos como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S; y Z es un heteroarilo de cinco elementos cuyo punto de unión indirecto es para con respecto a R^7 .

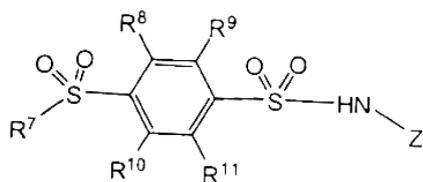
En otras realizaciones de los compuestos que tienen la Fórmula (I), o sales o solvatos aceptables farmacéuticamente de los mismos, B es anillo pirrol, anillo pirazol, anillo imidazol, anillo piracina, anillo oxazol, anillo isoxazol, anillo tiazol, anillo furano, anillo piridina, anillo pirimidina, anillo benzotiazol, anillo purina, anillo benzimidazol, anillo indol, anillo isoquinol, quinoxalina, quinolina y Z es 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo.

En otras realizaciones de los compuestos que tienen la Fórmula (I), o sales o solvatos aceptables farmacéuticamente de los mismos, B es un radical divalente obtenido de 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolileno, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, piracinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo, y 6-quinolilo y Z es 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, y 5-tiazolilo.

Tal como se ha indicado anteriormente, en algunas realizaciones, con respecto a cada una de las relaciones anteriores con respecto a la Fórmula I y/o IA, en cada relación de cada uno de los términos, el término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro substituyente, significa un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificado, completamente saturado, no substituido; el término "cicloalquilo" por sí mismo o como parte de otro substituyente, significa un radical hidrocarburo cíclico, completamente saturado, no substituido; y el término "arilo" por sí mismo o como parte de otro substituyente, significa un radical hidrocarburo aromático poliinsaturado, monocíclico, bicíclico o policíclico, monovalente.

Subfórmula de Fórmula I

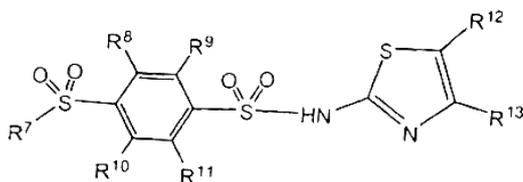
En una realización, los compuestos de fórmula I o IA tienen una subfórmula (Ia):



Ia

5 en la que Z es 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 elementos seleccionados entre el grupo que consiste en haloalquilo de C₁₋₈, -CN, halógeno, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo, alquilo de C₁₋₈, aril-NH-alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₄; R⁷ es arilo o arilalquilo de C₁₋₈, o heteroaril-alquilo de C₁₋₈; y R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ están cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -H, -OR^h, halógeno, alquilo de C₁₋₈, haloalquilo de C₁₋₈, haloalcoxi de C₁₋₈, y -CN. En ciertos casos, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ están cada uno independientemente seleccionados entre -F, -Cl, -CF₃, -OH, -CN o CH₃.

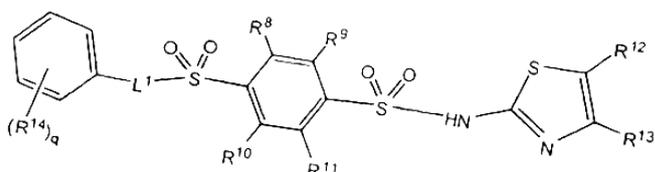
En otra realización, los compuestos de fórmula I o IA tienen una subfórmula (Ib):



(Ib)

10 en la que R⁷ es aril-alquilo de C₁₋₈ o heteroaril- alquilo de C₁₋₈; R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ están cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -H, -OR^h, halógeno, alquilo de C₁₋₈, haloalquilo de C₁₋₈, haloalcoxi de C₁₋₈, y -CN. R¹² y R¹³ están cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -H, -halógeno, haloalquilo de C₁₋₄ y alquilo de C₁₋₄. En ciertos casos, R⁸ y R¹¹ son -H y R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente -H o halógeno. En otros csos, R¹² y R¹³ son cada uno independientemente -H, halógeno,

En otra realización más, los compuestos de fórmula I o IA tienen una subfórmula (Ic):



Ic

20 en la que R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ están cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -H, halógeno, alquilo de C₁₋₈, haloalquilo de C₁₋₈, haloalcoxi de C₁₋₈, y -CN. R¹² y R¹³ están cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -H, -halógeno, haloalquilo de C₁₋₄ y alquilo de C₁₋₄; L¹ es un enlace o alquileo de C₁₋₆, en el que uno o dos átomos de carbono en la cadena alquileo están opcionalmente reemplazados por un elemento seleccionado entre -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)O- o -N(R^h)-; cada R¹⁴ es independientemente halógeno, alquilo de C₁₋₈, haloalquilo de C₁₋₈ y haloalcoxi de C₁₋₈; y el subíndice q es un número entero de desde 0-5. En un caso, L¹ es un enlace. En ciertos casos, q es 1 ó 2 y cada R¹⁴ está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -H, alquilo de C₁₋₈, -OR^h, -Cl, -F, -CF₃ y CF₃O-. En otros casos, L¹ es -(CH₂)_r, en el que el subíndice r es un número entero de desde 1-6 y uno de los grupos -CH₂- está opcionalmente reemplazado por un elemento seleccionado entre -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)O- o -N(R^h)-. En algunas circunstancias, r es 1, 2, 3 ó 4. En otros casos más, R¹² y R¹³ están cada uno independientemente seleccionados entre -H, -CF₃ o halógeno; R⁸ y R⁹ están cada uno independientemente seleccionados entre -H o halógeno; y R¹⁰ y R¹¹ son -H.

30 Nuevamente, en algunas realizaciones, con respecto a cada uno de las relaciones anteriores con respecto a la subfórmula de la Fórmula 1 y/o Ia, en cada relación de cada uno de los términos, el término "alquilo" el término por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificado, completamente saturado, no sustituido; el término "cicloalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo cíclico, completamente saturado, no sustituido; y el término "arilo" por sí mismo o como parte

de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo aromático poliinsaturado, monocíclico, bicíclico o policíclico, monovalente.

Los compuestos ejemplares de la presente invención, que tienen las fórmulas I, IA, Ia, Ob o Ic, consisten en compuestos, sales, hidratos o solvatos aceptables farmacéuticamente de los mismos, tal como se establece en la Tabla II.

5

Tabla II

1. 4-(fenetilsulfonyl)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida;
2. 4-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida;
3. N-(tiazol-2-il)-4-(3-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
- 10 4. 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida;
5. 4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida;
6. 4-(3-cloro-2-fluorofenetilsulfonyl)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida;
7. N-(tiazol-2-il)-4-(2-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
8. 4-(4-cloro-2-fluorofenetilsulfonyl)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida;
- 15 9. N-(5-fluorotiazol-2-il)-4-(fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
10. 4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)-N-(5-fluorotiazol-2-il)benzenosulfonamida;
11. 4-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)-N-(5-fluorotiazol-2-il)benzenosulfonamida;
12. N-(5-fluorotiazol-2-il)-4-(4-trifluorometil)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
13. N-(5-fluorotiazol-2-il)-4-(3-trifluorometil)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
- 20 14. 4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)-N-(5-fluorotiazol-2-il)benzenosulfonamida;
15. 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)-N-(5-fluorotiazol-2-il)benzenosulfonamida;
16. N-(5-fluorotiazol-2-il)-4-(3-trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
17. 4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)-N-(5-fluorotiazol-2-il)benzenosulfonamida;
18. 4-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)-N-(5-fluorotiazol-2-il)benzenosulfonamida;
- 25 19. 4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida;
20. N-(tiazol-2-il)-4-(4-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
21. 4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida;
22. N-(tiazol-2-il)-4-(3-(trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
23. 4-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida;
- 30 24. 3-fluoro-N-(tiazol-2-il)-4-(4-(trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
25. 2-fluoro-N-(tiazol-2-il)-4-(3-(trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
26. 3-fluoro-N-(5-fluorotiazol-2-il)-4-(4-trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
27. 2-fluoro-N-(5-fluorotiazol-2-il)-4-(3-trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
28. N-(5-clorotiazol-2-il)-3-fluoro-4-(4-(trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
- 35 29. N-(5-clorotiazol-2-il)-2-fluoro-4-(3-(trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
30. 3-fluoro-N-(tiazol-2-il)-4-(4-trifluorometil)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
31. 2-fluoro-N-(tiazol-2-il)-4-(3-trifluorometil)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
32. 3-fluoro-N-(5-fluorotiazol-2-il)-4-(4-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;

33. 2-fluoro-N-(5-fluorotiazol-2-il)-4-(3-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
34. N-(5-clorotiazol-2-il)-3-fluoro-4-(4-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
35. N-(5-clorotiazol-2-il)-2-fluoro-4-(3-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
36. N-(5-clorotiazol-2-il)-4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propilsulfonyl)benzenosulfonamida;
- 5 37. N-(5-clorotiazol-2-il)-4-(4-(trifluorometil)benzilsulfonyl)benzenosulfonamida;
38. 4-(3-fenilpropilsulfonyl)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida;
39. 4-(benzenosulfonyl)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida;
40. N-(tiazol-2-il)-4-(3-(3-trifluorometil)fenil)propilsulfonyl)benzenosulfonamida;
41. N-(tiazol-2-il)-4-(3-(trifluorometil)benzilsulfonyl)benzenosulfonamida;
- 10 42. N-(5-clorotiazol-2-il)-4-(3-(3-(trifluorometoxi)fenil)propilsulfonyl)benzenosulfonamida;
43. N-(5-fluorotiazol-2-il)-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)benzilsulfonyl)benzenosulfonamida;
44. N-(tiazol-2-il)-4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)propilsulfonyl)benzenosulfonamida;
45. N-(tiazol-2-il)-4-(4-(trifluorometil)benzilsulfonyl)benzenosulfonamida;
46. N-(tiazol-2-il)-4-(4-(trifluorometil)benzilsulfonyl)benzenosulfonamida;
- 15 47. N-(tiazol-2-il)-4-(4-(trifluorometil)benzilsulfonyl)benzenosulfonamida;
48. 4-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida;
49. 4-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida;
50. N-(tiazol-2-il)-4-(4-(trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
51. 4-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)-N-(5-fluorotiazol-2-il)benzenosulfonamida;
- 20 52. N-(5-clorotiazol-2-il)-4-(4-trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
53. 4-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)-N-(5-fluorotiazol-2-il)benzenosulfonamida;
54. N-(5-clorotiazol-2-il)-4-(fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
55. N-(5-clorotiazol-2-il)-4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
56. 4-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)-N-(5-clorotiazol-2-il)benzenosulfonamida;
- 25 57. N-(5-clorotiazol-2-il)-4-(4-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
58. N-(5-clorotiazol-2-il)-4-(3-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
59. N-(5-clorotiazol-2-il)-4-(3-(trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
60. 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)-N-(5-clorotiazol-2-il)benzenosulfonamida;
61. N-(5-clorotiazol-2-il)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
- 30 62. N-(5-clorotiazol-2-il)-4-(3-(trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
63. N-(5-clorotiazol-2-il)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)benzenosulfonamida;
64. 4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenetilsulfonyl)-N-(5-clorotiazol-2-il)benzenosulfonamida;
65. 4-(fenilsulfonyl)-N-tiazol-2-il)benzenosulfonamida.

35 Los compuestos 1-65 establecidos en la Tabla II pueden prepararse por los procedimientos descritos en los Esquemas A a F descritos en la presente invención más adelante.

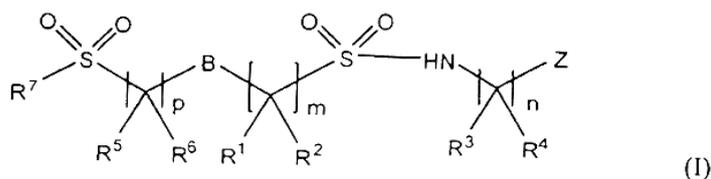
Incluidos dentro del ámbito de la presente invención se encuentran todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de las Fórmulas I, IA y Ia-Ic, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomerismo, y mezclas de uno o más de los mismos. Igualmente incluidos se encuentran las sales de

adición de ácido o de base en las que el contraíón está ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Igualmente, dentro del ámbito de la presente invención se encuentran los compuestos de la invención que son especies poli- o multi-valentes, incluyendo, por ejemplo, especies tales como dímeros, trímeros, tetrámeros y homólogos superiores de los compuestos de la invención o análogos reactivos de los mismos. La especies poli- y multi-valentes pueden agruparse a partir de una especie sencilla o más de una especie de la invención. Por ejemplo, un constructo dímero puede ser "homo-dímero" o "heterodímero". Además, los constructos poli- y multi-valentes en los cuales un compuesto de la invención o un análogo reactivo del mismo, puede estar unido a una estructura oligómera o polímera (por ejemplo, polilisina, dextrano, hidroxietil almidón, y similares), se encuentran dentro del ámbito de la presente invención. La estructura es preferiblemente polifuncional (es decir, tiene una disposición de sitios reactivos para la sujeción de compuestos de la invención). Además, la estructura puede derivarse con una única especie de la invención o más de una especie de la invención.

Además, la presente invención incluye compuestos con un motivo descrito en la presente invención, los cuales están funcionalizados para proporcionar compuestos que tienen solubilidad en agua que está potenciada con relación a compuestos análogos que no están funcionalizados de manera similar. Por ello, cualquiera de los substituyentes establecidos en la presente invención puede ser reemplazado con radicales análogos que tienen solubilidad en agua potenciada. Por ejemplo, entra dentro del ámbito de la invención, por ejemplo, el reemplazar un grupo hidroxilo con un diol, o una amina con una amina cuaternaria, hidroxil amina o resto similar más soluble en agua. En una realización preferida, la solubilidad en agua adicional está impartida por la substitución, en un sitio no esencial para la acidez con respecto al canal de iones del compuesto establecido en la presente invención, con un resto que potencia la solubilidad en agua de los compuestos principales. Los procedimientos de potenciación de la solubilidad en agua de compuestos orgánicos son conocidos en la técnica. Dichos procedimientos incluyen, pero sin limitarse a ellos, funcionalización de un núcleo orgánico con un resto permanentemente cargado, por ejemplo, amonio cuaternario, o un grupo que está cargado a un pH fisiológicamente relevante, por ejemplo, ácido carboxílico, amina. Otros procedimientos incluyen, fijación al núcleo orgánico de grupos que contienen hidroxilo o amina, por ejemplo, alcoholes, polioles, poliéteres, y similares. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitarse a ellos, polilisina, polietilenoimina, poli(etilenglicol) y poli(propilenglicol). Los aspectos químicos y estrategias de funcionalización adecuadas para estos compuestos son conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Dunn, R. L., y otros, Eds. *Polymeric Drugs and Drug Delivery Systems*, ACS Symposium Series, vol. 469, American Chemical Society, Washington, D.C., (1991).

Por consiguiente, en un primer grupo de realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 están cada uno independientemente seleccionados entre H, halógeno, haloalquilo de C_{1-8} , alquilo de C_{1-8} , arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en el que dos o más elementos seleccionados entre R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico teniendo desde 1-3-heteroátomos como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S; R^7 es un elemento seleccionado entre alquilo de C_{1-8} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, con la condición de que R^7 sea distinto de metilo, y que R^7 no esté unido al resto $S(O)_2$ de la Fórmula (I) mediante un enlace azufre-nitrógeno; en el que la porción alifática de los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 está opcionalmente substituida con desde 1-3 substituyentes R^a seleccionados entre el grupo que consiste en $-OR^b$, $=O$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, $=NR^bR^b$, $-SR^b$, $-halógeno$, $-Si(R^b)_3$, $-OC(O)R^b$, $-C(O)R^b$, $-CO_2R^b$, $-CON(R^b)_2$, $-OC(O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(O)_2R^b$, $-NR^b-C(NR^bR^b)=NR^b$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^b)_2$, $-NRSO_2R^b$, alquilo de C_{1-8} , $-CN$, $-R^b$ y $-NO_2$, en los que cada R^b es independientemente H, alquilo de C_{1-8} , arilo o heteroarilo y dos grupos R^b cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno están opcionalmente combinados con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5-6 elementos teniendo desde 0-2 heteroátomos adicionales como elementos del anillo seleccionado entre O, N o S; en el que el grupo R^b está además opcionalmente substituido con desde 1-3 substituyentes R^c seleccionados entre $-OR^d$, $=O$, $=NR^d$, $=N-OR^d$, $=NR^dR^d$, $-SR^d$, $-halógeno$, $-Si(R^d)_3$, $-OC(O)R^d$, $-C(O)R^d$, $-CO_2R^d$, $-CON(R^d)_2$, $-OC(O)N(R^d)_2$, $-NR^dC(O)R^d$, $-NR^dC(O)N(R^d)_2$, $-NR^dC(O)_2R^d$, $-NR^d-C(NR^dR^d)=NR^d$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2N(R^d)_2$, $-NRSO_2R^d$, alquilo de C_{1-8} , $-CN$ y $-NO_2$, en los que cada R^d es H, alquilo de C_{1-8} o arilo y dos grupos R^d cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno están opcionalmente combinados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5-6 elementos teniendo desde 0-2 heteroátomos adicionales como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S; el resto arilo o heteroarilo de los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente substituidos con desde 1-3 substituyentes R^c seleccionados entre halógeno, $-OR^f$, $-NR^fR^f$, $-SR^f$, $-halógeno$, $-Si(R^f)_3$, $-OC(O)R^f$, $-C(O)R^f$, $-CO_2R^f$, $-CON(R^f)_2$, -

$OC(O)N(R^f)_2$, $-NR^fC(O)R^f$, $-NR^f-C(O)N(R^f)_2$, $-NR^fC(O)_2R^f$, $-NR^f-C(NR^fR^f)=NR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^f$, $-NRSO_2R^f$, alquilo de C_{1-8} , $-CN$, y $-NO_2$, alquilo de C_{1-8} , $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, fluoroalcoxi de C_{1-4} , y fluoroalquilo de C_{1-4} , en los que en los que R^f es $-H$, alquilo de C_{1-8} , arilo o heteroarilo y dos grupos R^f cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno están opcionalmente combinados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5-6 miembros teniendo desde 0-2 heteroátomos adicionales como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S; en los que la porción alifática del grupo R^f está además opcionalmente substituido con desde 1-3 substituyentes R^g y la porción aromática del grupo R^f está además opcionalmente substituida con desde 1-3 substituyentes R^g seleccionados entre $-OR^h$, $-NR^hR^h$, $-SR^h$, $-halógeno$, $-Si(R^h)_3$, $-OC(O)R^h$, $-C(O)R^h$, $-CO_2R^h$, $-CON(R^h)_2$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-NR^hC(O)R^h$, $-NR^h-C(O)N(R^h)_2$, $-NR^hC(O)_2R^h$, $-NR^h-C(NR^hR^h)=NR^h$, $-S(O)R^h$, $-S(O)_2R^h$, $-S(O)_2NR^hR^h$, $-NRSO_2R^h$, $-CN$ y $-NO_2$, alquilo de C_{1-8} , $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, fluoroalcoxi de C_{1-4} , y fluoroalquilo de C_{1-4} , en los que R^h es $-H$ o alquilo de C_{1-8} ; en los que dos grupos R^h cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno están opcionalmente combinados para formar un anillo de 5-6 miembros teniendo desde 0-2 heteroátomos adicionales como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S; B es un elemento seleccionado entre cicloalquileo de C_{3-7} , arileno y heteroarileno, o B está opcionalmente unido a R^7 para formar un anillo fusionado, en el que el cicloalquileo está opcionalmente substituido con desde 1-3 substituyentes R^b y el resto arileno o heteroarileno está opcionalmente substituido con desde 1-3 substituyentes R^g ; Z es un heteroarilo de cinco elementos que tienen desde 1-4 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados entre O, N o S, en el que Z está opcionalmente substituido con desde 1-3 substituyentes R^e ; los subíndices m, n y p están cada uno independientemente seleccionado entre los números enteros de desde 0 hasta 5; con la condición de que cuando p y m sean 0, n no sea 0, en ese caso R^7 es diferente de arilo o heteroarilo; los términos “alquilo” y “cicloalquilo” tal como se mencionan en la presente invención, significan lo siguiente: “alquilo” por sí mismo o como parte de otro substituyente, es un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada, completamente saturado, no substituido; “cicloalquilo” por sí mismo o como parte de otro substituyente, es un radical hidrocarburo cíclico, completamente saturado, no substituido; y “arilo” por sí mismo o como parte de otro substituyente, es un radical hidrocarburo aromático poliinsaturado, monocíclico, bicíclico o policíclico, monovalente.

En un segundo grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos del primer grupo, en los que m y p no son ambos cero.

En un tercer grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos del primero y segundo grupo, en los que m es cero.

30 En un cuarto grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos del primero y segundo grupo, en los que p es cero.

En un quinto grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos del primer grupo, en los que n es 0.

35 En un sexto grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos del primer grupo, en los que m y p son 0.

En un séptimo grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos del primer grupo, en los que m y p son 0 y n es 1, 2, 3, 4 ó 5.

En un octavo grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos del primer grupo, en los que m, n y p son cero.

40 En un noveno grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de uno cualquiera de los grupos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8, en los que B es un arileno o un heteroarileno de 6 elementos teniendo desde 1-3 heteroátomos de nitrógeno como elementos del anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con 1-2 substituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OR^h$, alquilo de C_{1-8} , haloalquilo de C_{1-8} , haloalcoxi de C_{1-8} y $-CN$.

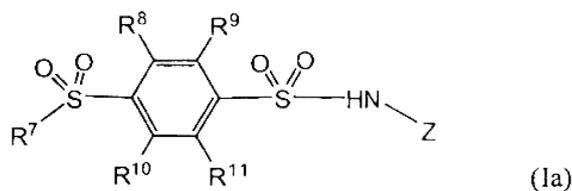
45 En un décimo grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de uno cualquiera de los grupos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9, en los que el arileno está substituido con halógeno, $-OR^h$, alquilo de C_{1-8} , $-CN$, CF_3 o $-OCF_3$.

En un undécimo grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de uno cualquiera de los grupos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, en los que el arileno es fenileno.

50 En un duodécimo grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de uno cualquiera de los grupos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8, en los que B es 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, piracinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo, y 6-quinolilo y Z es tiazolilo.

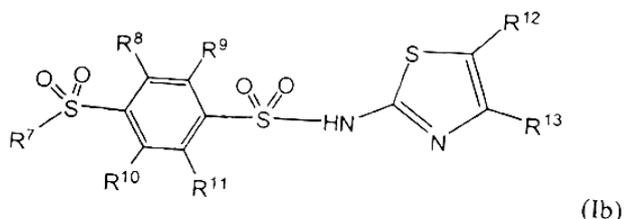
55

- 5 En un décimotercero grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de uno cualquiera de los grupos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12, en los que Z es tiazolilo, 2-tiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazol-4-ilo, 1,2,5-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3,5-tiatriazol-4-ilo, 1,2,3,4-tiatriazol-5-ilo, 1,2,3,5-oxatriazol-4-ilo, 1,2,3,4-oxatriazol-5-ilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, tetrahidrobenzotiazolilo, o dihidrobenzotiazolona, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 elementos seleccionados entre el grupo que consiste en haloalquilo de C₁₋₈, -CN, halógeno, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo, alquilo de C₁₋₈, aril-NH-alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₄.
- 10 En un décimocuarto grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de uno cualquiera de los grupos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12, en los que Z es 2-tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 elementos seleccionados entre el grupo que consiste en haloalquilo de C₁₋₈, -CN, halógeno, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo, alquilo de C₁₋₈, aril-NH-alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₄.
- 15 En un décimoquinto grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de uno cualquiera de los grupos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12, en los que Z está opcionalmente sustituido con 1-2 elementos seleccionados entre el grupo que consiste en 3-cloropropilo, fenilaminometilo, -CH₃, CH₂CH₃, -Cl, -F, CF₃, -OCF₃, -CF₂H, CH₃OCH₂-, ciclopropilo, isopropilo y -CN.
- 20 En un décimosexto grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de uno cualquiera de los grupos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15, en los que R⁷ es arilo, aril-alquilo de C₁₋₈ o heteroaril-alquilo de C₁₋₈, en el que el resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con desde 1-3 sustituyentes R^e.
- En un décimoséptimo grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de uno cualquiera de los grupos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15, en los que R⁷ es arilo o aril-alquilo de C₁₋₈, estando opcionalmente el resto arilo sustituido con desde 1-3 sustituyentes R^e.
- 25 En un decimooctavo grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de uno cualquiera de los grupos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15, en los que R⁷ es arilo, aril-alquilo de C₁₋₈ estando el resto arilo opcionalmente sustituido con desde 1-3 elementos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₈, haloalquilo de C₁₋₈, haloalcoxi de C₁₋₈, -CN y -NO₂.
- 30 En un décimonoveno grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de uno cualquiera de los grupos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15, en los que R⁷ es arilo, aril-alquilo de C₁₋₈ estando el resto arilo opcionalmente sustituido con desde 1-3 elementos seleccionados entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -CF₃ y -OCF₃.
- 35 En un vigésimo grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de uno cualquiera de los grupos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15, en los que R⁷ es fenilo o fenil-alquilo de C₁₋₈ estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con desde 1-3 elementos seleccionados entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -CF₃ y -OCF₃.
- En un vigésimo primer grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de uno cualquiera de los grupos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15, en los que R⁷ es aril-(CH₂)_q- o heteroaril-(CH₂)_q- estando el resto arilo o heteroarilofenilo opcionalmente sustituido con desde 1-3 sustituyentes R^e y el subíndice q es cada uno independientemente un número entero de desde 1-8.
- 40 En un vigésimo segundo grupo de realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de uno cualquiera de los grupos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8, en los que B es un arileno o heteroarileno de 6 elementos, en el que B está opcionalmente unido a R⁷ para formar un anillo carbocíclico o heterocíclicofusionado de 5 ó 6 elementos teniendo desde 1-3 heteroátomos como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S; y Z es un heteroarilo de cinco elementos cuyo punto de unión indirecto está en posición para con relación al de R⁷.
- 45 En un vigésimo tercer grupo de realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto del primer grupo, en el que el compuesto tiene la Fórmula Ia:



5 en la que Z es tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 elementos seleccionados entre el grupo que consiste en haloalquilo de C₁₋₈, -CN, halógeno, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo, alquilo de C₁₋₈, aril-NH-alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₄; R⁷ es arilo, aril-alquilo de C₁₋₈ o heteroaril-alquilo de C_{q1-8}; y R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ están cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -H, halógeno, alquilo de C₁₋₈, haloalquilo de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₈, y -CN.

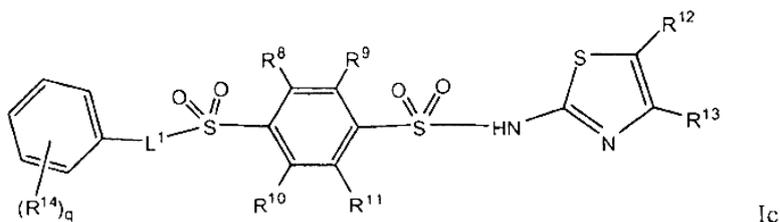
En un vigésimo cuarto grupo de realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto del primer grupo, en el que el compuesto tiene la Fórmula Ib:



10 en la que R⁷ es arilo, aril-alquilo de C₁₋₈ o heteroaril-alquilo de C_{q1-8}; R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ están cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -H, halógeno, alquilo de C₁₋₈, haloalquilo de C₁₋₈, haloalcoxi de C₁₋₈, y -CN; R¹² y R¹³ están cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -H, halógeno, haloalquilo de C₁₋₄ y alquilo de C₁₋₄.

En un vigésimo quinto grupo de realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto del vigesimocuarto grupo, en el que R⁸ y R¹¹ son -H y R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente -H o halógeno.

15 En un vigésimo sexto grupo de realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto del primer grupo, en el que el compuesto tiene la Fórmula Ic:



20 en la que R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ están cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -H, halógeno, alquilo de C₁₋₈, haloalquilo de C₁₋₈, haloalcoxi de C₁₋₈, y -CN; R¹² y R¹³ están cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -H, halógeno, haloalquilo de C₁₋₈ y alquilo de C₁₋₄; L¹ es un enlace o alquileo de C₁₋₆, en el que uno o dos átomos de carbono en la cadena alquileo están opcionalmente reemplazados por un elemento seleccionado entre -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)O- o -N(R^h)-; cada R¹⁴ es independientemente halógeno, alquilo de C₁₋₈, haloalquilo de C₁₋₈ y haloalcoxi de C₁₋₈; y el subíndice q es un número entero de desde 0-5.

25 En un vigésimo séptimo grupo de realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto del vigesimosexto grupo, en el que q es 2 y cada R¹⁴ es independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -H, -Cl, -F, -CF₃ y CF₃O-.

30 En un vigésimo octavo grupo de realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto del vigesimosexto o del vigésimo séptimo grupo, en el que L¹ es -(CH₂)_r-, en el que el subíndice r es un número entero de desde 1-6 y uno de los grupos -CH₂- está opcionalmente reemplazado por un elemento seleccionado entre -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)O- o -N(R^h)-.

En un vigésimo noveno grupo de realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto del vigesimosexto o del vigésimo séptimo grupo, en el que L¹ es un enlace.

35 En un trigésimo grupo de realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de los grupos 24-29, en el que R¹² y R¹³ están cada uno independientemente seleccionados entre -H o halógeno; R⁸ y R⁹ están cada uno independientemente seleccionados entre -H o halógeno; y R¹⁰ y R¹¹ son -H.

En un trigésimo primer grupo de realizaciones, la presente invención proporciona N-(tiazol-2-il)-4-(4-(trifluorometil)fenetilsulfonyl)bencenosulfonamida o 4-(fenilsulfonyl)-N-(tiazol-2-)bencenosulfonamida.

En un trigésimo segundo grupo de realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de los grupos 1-31, en el que el compuesto tiene actividad inhibitora frente a un canal de sodio dependiente del voltaje.

En un trigésimo tercer grupo de realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de los grupos 1-32 y un excipiente aceptable farmacéuticamente.

5 En un trigésimo cuarto grupo de realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento de modulación de la actividad de un canal de sodio en un sujeto, en el que dicho procedimiento comprende la administración a dicho sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de los grupos 1-32 para modular la actividad de un canal de sodio.

10 En un trigésimo quinto grupo de realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento, prevención o mejora del dolor o crisis en un sujeto, en el que dicho procedimiento comprende: la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de los grupos 1-32 para tratar, prevenir o mejorar el dolor o crisis.

15 En un trigésimo sexto grupo de la presente invención se proporciona un procedimiento de del trigésimo quinto grupo para tratamiento, prevención o mejora del dolor o crisis en un sujeto, en el que dicho dolor está seleccionado entre el grupo que consiste en dolor postoperatorio, dolor de osteoartritis, dolor asociado con cáncer metastático, neuropatía secundaria a la inflamación metastática, neuralgia trigeminal, neuralgia glossofaríngea, adiposis dolorosa, dolor urente, neuralgia herpética y postherpética aguda, neuropatía diabética, causalgia, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, distrofia del simpático reflejo, fibromialgia, gota, dolor del miembro fantasma, dolor urente, dolor después de apoplejía, lesiones talámicas, radiculopatía, y otras formas de síndromes de dolor neurálgico, neuropático e idiopático.

20 Con respecto a estos 36 grupos de realizaciones, en cada relación de cada uno de los términos, el término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificado, completamente saturado, no sustituido; el término "cicloalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo cíclico, completamente saturado, no sustituido; y el término "arilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo aromático poliinsaturado, monocíclico, bicíclico o policíclico, monovalente.

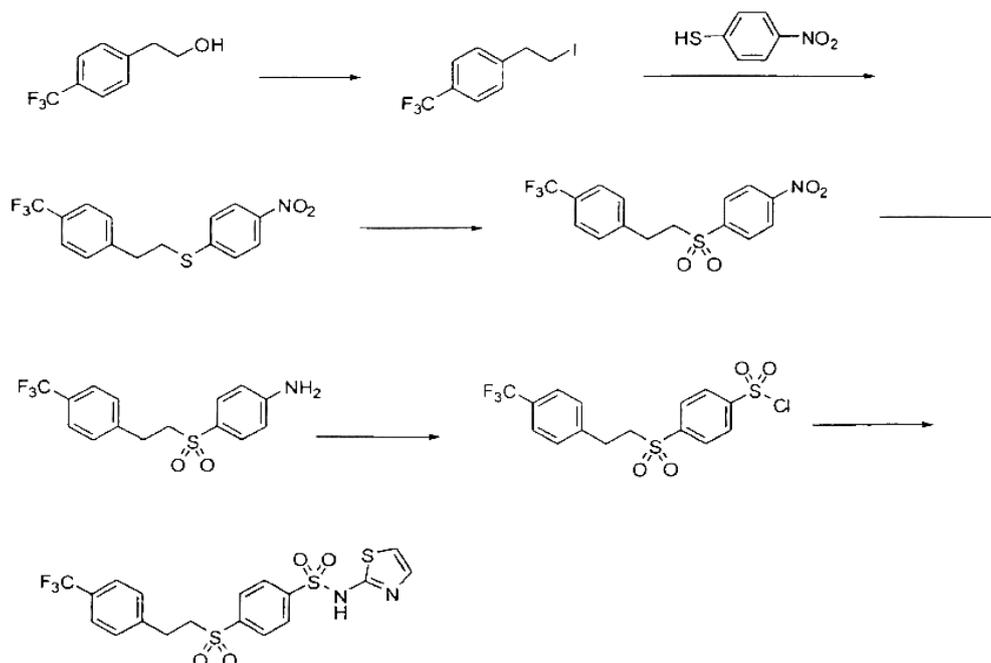
II. Preparación de los compuestos

30 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando materiales de partida fácilmente disponibles o compuestos intermedios conocidos. Los esquemas de síntesis establecidos más adelante proporcionan vías de síntesis ejemplares para la preparación de compuestos de la invención.

II.a. Procedimiento general para la síntesis de compuestos que contienen sulfona/sulfonamida

En el Esquema A se muestra una vía general para compuestos que contienen sulfona/sulfonamida de la invención.

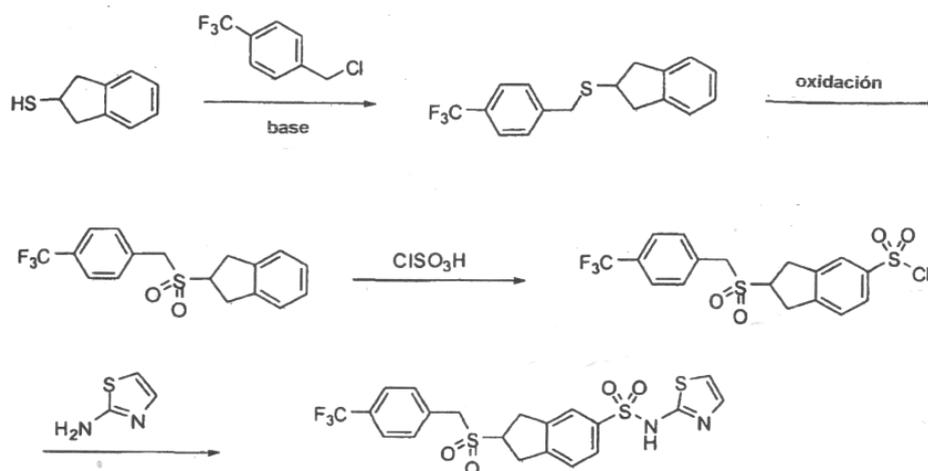
Esquema A: sulfona/sulfonamida



En la sección Ejemplos, se proporcionan descripciones adicionales para esta síntesis.

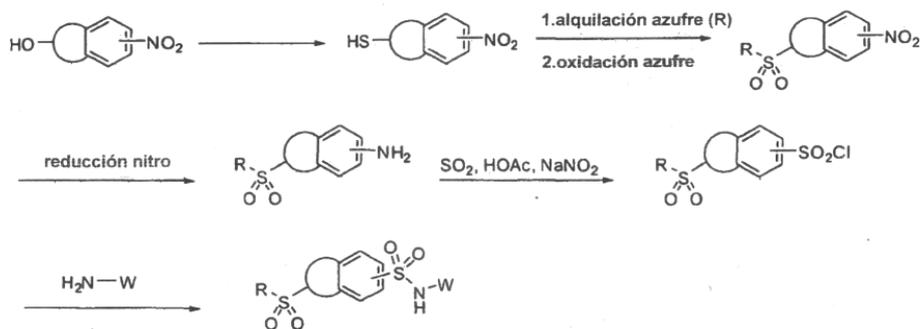
En el Esquema B, se proporciona una vía alternativa para los compuestos que contienen sulfona/sulfonamida de la invención.

5 Esquema B: sulfona/sulfonamida



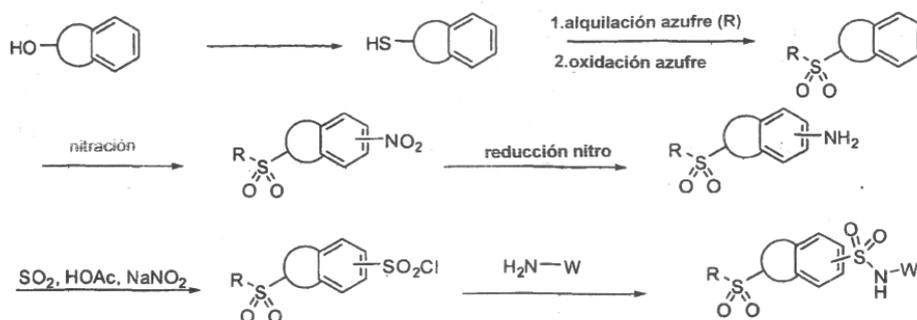
En el Esquema C, se establece otra vía alternativa para los compuestos que contienen sulfona/sulfonamida de la invención.

Esquema C: sulfona/sulfonamida



En el Esquema D, se establece otra vía alternativa para los compuestos que contienen sulfona/sulfonamida de la invención.

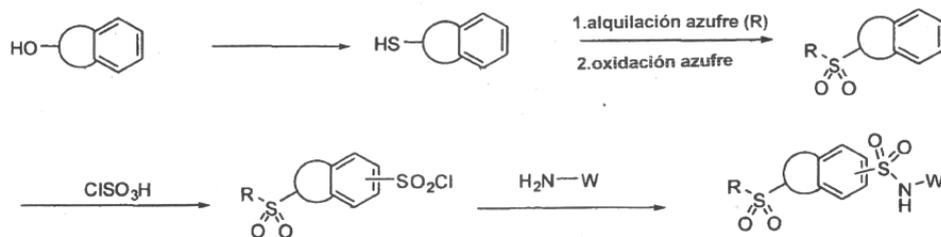
Esquema D: sulfona/sulfonamida



5

En el Esquema E, se establece otra vía alternativa para los compuestos que contienen sulfona/sulfonamida de la invención.

Esquema E: sulfona/sulfonamida



10 En el Esquema F, se establece otra vía alternativa para los compuestos que contienen sulfona/sulfonamida de la invención.

Esquema F: sulfona/sulfonamida



III. Ensayos para bloqueantes de canales de sodio TTX-sensibles dependientes del voltaje

La actividad de los canales de sodio para ser evaluados usando una diversidad de ensayos *in vitro*, incluyen, pero sin limitarse a los mismos, medición del flujo de iones, medición del potencial de membrana, y/o medición de la corriente iónica. La medida de los flujos iónicos puede realizarse mediante la medición de los cambios en la concentración de las especies permeantes o mediante el rastreo del movimiento de pequeñas cantidades de un trazador radioactivo apropiadamente permeante. El potencial de membrana puede evaluarse con colorantes fluorescentes sensibles al voltaje o, más sensiblemente, con procedimientos electrofisiológicos.

La determinación de la eficacia de compuestos como bloqueantes del canal de sodio *ex vivo* puede evaluarse mediante la inhibición de la propagación del potencial de acción del compuesto en preparaciones de nervios aislados (Kourtney y Stricharz, Local Anesthetics, Springer-Verlag, New York, (1987)). Un cierto número de modelos experimentales en la rata son apropiados para la evaluación de la eficacia *in vivo* de los compuestos de la invención. Por ejemplo, el modelo de dolor neuropático producido mediante la ligación ligera de nervios espinales, descrita por Kim y otros, Pain, vol. 50, págs. 355-363, (1992), puede usarse para determinar experimentalmente el efecto de los compuestos de la invención en un modelo de dolor *in vivo*. Igualmente, puede evaluarse la sensibilidad mecánica usando un procedimiento descrito por Chaplan y otros, J. Neurosci. Methods, vol. 53, págs. 55-63, (1994). Otros ensayos de uso son conocidos para los expertos en la técnica.

Los moduladores de canales de sodio TTX-sensibles pueden ensayarse usando canales recombinantes biológicamente activos, o canales de sodio TTX-sensibles que se producen de manera natural, o mediante el uso de células nativas, tal como neuronas que expresan una corriente de sodio TTX-sensible. Los canales de sodio TTX-sensibles pueden aislarse, co-expresarse o expresarse en una célula, o expresarse en una membrana obtenida de una célula. En dichos ensayos, los canales de sodio TTX-sensibles están generalmente expresados en solitario para formar un canal de sodio homomérico o pueden estar co-expresados con una segunda subunidad (por ejemplo, una subunidad beta auxiliar) con el fin de formar un canal de sodio heteromérico. Los canales de sodio TTX-sensibles están expresados de manera estable en células HEK-293, un ejemplo de un sistema de expresión mamífera eficaz.

La modulación puede ensayarse usando uno de los ensayos *in vitro* o *in vivo* descritos anteriormente. Las muestras o ensayos que han sido tratados con un inhibidor potencial del canal de sodio se compararon con muestras de control sin el compuesto de ensayo, a fin de examinar la extensión de la modulación. A las muestras de control (no tratadas con inhibidores) se les asignó un valor relativo de actividad del canal de sodio de 100. La inhibición de los canales de sodio TTX-sensibles se logra cuando el valor de la actividad del canal de sodio con respecto al valor de control es menor del 70%, preferiblemente menor del 40% y aún más preferiblemente, menor del 30%. Los compuestos que disminuyen el flujo de iones producen una disminución detectable de la densidad de corriente de iones por la disminución de la probabilidad de que se abra un canal de sodio TTX-sensible, por la disminución de la conductancia a través del canal, por la disminución del número de canales, o por la disminución de la expresión de canales.

Los cambios en el flujo de iones puede evaluarse determinando los cambios en la polarización (es decir, potencial eléctrico) de la célula o membrana que expresa el canal de sodio. Un medio preferido para determinar cambios en la polarización celular es mediante la medición de los cambios en la corriente o voltaje con las técnicas de pinza de voltaje y pinza de parche, usando el modo de "célula atada", el modo "dentro-afuera", el modo "fuera-afuera", el modo "parche perforado", el modo de "célula entera" u otros medios de control o medición de cambios en el potencial de membrana (véase, por ejemplo, Ackerman y otros, New Engl. J. Med., vol. 336, págs. 1575-1595, (1997)). Las corrientes de célula entera se determinan de manera conveniente usando la metodología convencional (véase, por ejemplo, Hamill y otros, Pflugers. Archv., vol. 391, pág 85, (1981)). Otros ensayos conocidos incluyen: ensayos de flujo mediante radiotrazadores y ensayos de fluorescencia usando colorantes sensibles al voltaje (véase, por ejemplo, Vestergaard-Bogini, y otros, J. Membrane Biol., vol. 88, págs. 67-75, (1988); Daniel y otros, J. Pharmacol. Meth., vol. 25, págs. 185-193, (1991); Holevinsky y otros, J. Membrane Biology, vol. 137, págs. 59-70, (1994)). Los ensayos para compuestos capaces de inhibir o incrementar el flujo de sodio a través de las proteínas de los canales puede realizarse mediante la aplicación de los compuestos a una solución de baño en contacto con y comprendiendo las células que tienen un canal de la presente invención (véase, por ejemplo, Blatz y otros, Nature, vol. 323, págs. 718-720, (1986); Park, J. Physiol. vol. 481, págs. 555-70, (1994)). Generalmente, los compuestos a ensayar están presentes dentro del intervalo desde aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 100 nM, preferiblemente desde aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 30 μ M. En una realización ejemplar, los compuestos a ensayar están presentes dentro del intervalo de desde aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 3 μ M.

Los efectos de los compuestos de ensayo sobre la función de los canales pueden medirse por los cambios en las corrientes eléctricas o el flujo iónico o por las consecuencias de los cambios en las corrientes y el flujo. Los cambios en la corriente eléctrica o el flujo iónico se miden o bien mediante los incrementos o bien las disminuciones en el flujo de iones tal como los iones de sodio o guanidinio (véase, Patente de EE.UU. No. 5.688.830). Los cationes pueden medirse mediante una diversidad de vías convencionales. Pueden medirse directamente mediante los cambios de concentración de los iones o bien indirectamente mediante el potencial de membrana o bien usando iones radioactivos. Las consecuencias del compuesto de ensayo sobre el flujo de iones puede ser completamente variado. Por consiguiente, cualquier cambio fisiológico adecuado puede usarse para evaluar la influencia de un compuesto de ensayo sobre los canales de la presente invención. Los efectos de un compuesto de ensayo pueden medirse mediante un ensayo de unión a toxina. Cuando las consecuencias funcionales se determinan usando células intactas o animales, se puede igualmente medir una diversidad de efectos tales como liberación del transmisor, liberación de

hormonas, cambios de transcripción a marcadores genéticos tanto conocidos como no caracterizados, cambios en el metabolismo celular tal como cambios en el crecimiento celular o en el pH, y cambios en mensajeros secundarios intercelulares tales como nucleótidos cíclicos, o Ca^{2+} .

5 El sistema de rastreo de alto rendimiento (HTS) es de uso en la identificación de compuestos candidatos prometedoros de la invención, Fisiológicamente, los canales de sodio se abren y cierran en una escala de tiempo de milisegundos. Para superar el corto tiempo en el cual los canales se abren, el ensayo HTS puede llevarse a cabo en la presencia de un agente que modifica la dependencia del canal (por ejemplo, piretroides, toxinas alfa-escorpión, toxinas beta-escorpión, batraciotoxina, etc.). Estos agentes modifican la dependencia de los canales de sodio y mantienen el poro abierto durante períodos prolongados de tiempo. Además, mientras que los canales de sodio son fundamentalmente selectivos para el sodio, otras especies iónicas pueden permear el canal.

10 La especificidad y efecto de los agentes bloqueantes del canal de sodio TTX-sensibles de la invención puede igualmente ensayarse frente a bloqueantes no específicos de los canales de sodio, tales como tetracaína, mexilitina y flecainida.

IV. *Composiciones farmacéuticas de inhibidores VGSC*

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden/incluyen un excipiente aceptable farmacéuticamente y un compuesto de la invención descrito en la presente invención o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo. En una realización ejemplar, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente invención. En una realización, el compuesto tiene cualquiera de las Fórmulas I, IA, Ia, Ib y Ic.

20 **Formulación de los compuestos (composiciones)**

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse y administrarse en una diversidad de formas de dosificación oral, parenteral y tópica. Así, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante inyección, es decir, intravenosamente, intramuscularmente, intracutáneamente, subcutáneamente, intraduodenalmente, o intraperitonealmente. Igualmente, los compuestos descritos en la presente invención pueden administrarse mediante inhalación, por ejemplo, intranasalmente. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse transdérmicamente. Por consiguiente, la presente invención proporciona igualmente composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo o excipiente aceptable farmacéuticamente y, o bien un compuesto descrito en la presente invención, o bien una sal aceptable farmacéuticamente de un compuesto descrito en la presente invención.

30 Para la preparación de composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos aceptables farmacéuticamente pueden ser o bien sólidos o bien líquidos. Las preparaciones de formas sólidas incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, las cuales pueden igualmente actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, aglomerantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos, o un material encapsulante.

35 En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, el cual está en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo está mezclado con el vehículo que tiene las propiedades aglomerantes necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados.

40 Los polvos y comprimidos contienen preferiblemente desde 5% o 10% hasta 70% del compuesto activo. Los vehículos adecuados son carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metil celulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" se entiende que incluye la formulación del compuesto activo con material encapsulante como un vehículo, que proporciona ua cápsula, en la cual el componente activo con o sin otros vehículos, está rodeada por un vehículo, el cual está, de esta forma, en asociación con él. De manera similar, están incluidos los sellos y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos, y pastillas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

45 Para la preparación de supositorios, una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao, es el primer procedimiento y el componente activo está homogéneamente dividido en ella, tal como mediante agitación. A continuación, la mezcla homogénea fundida se vierte dentro de moldes del tamaño conveniente, se deja enfriar y, de esta forma, solidifica.

50 Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua/propilenglicol. Para inyección parenteral, las formulaciones líquidas pueden formularse en solución en solución acuosa de polietilenglicol.

55 Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y agregando los adecuados colorantes, aromas, estabilizadores y agentes espesantes, según se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden obtenerse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Igualmente, se encuentran incluidas las preparaciones en forma sólida, las cuales están destinadas a convertirse, poco tiempo antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes naturales y artificiales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

La preparación farmacéutica está preferiblemente en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación está subdividida en dosis unitarias conteniendo cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tal como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Igualmente, la forma de dosificación oral puede ser una cápsula, comprimido, sello, o la propia pastilla, o esta puede ser el número apropiado de cualquiera de estas en forma envasada.

La cantidad del componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variar o ajustarse desde 0,1 mg hasta 10.000 mg, más típicamente 1,0 mg hasta 1.000 mg, lo más típicamente 10 mg hasta 500 mg, de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente activo. Si se desea, la composición puede contener igualmente otros agentes terapéuticos compatibles.

V. Procedimientos para la inhibición del flujo de iones en VGSC

En otro aspecto más, se divulgan los procedimientos para la disminución del flujo de iones a través de canales de sodio dependientes del voltaje en una célula, que comprenden/incluyen la puesta en contacto de una célula conteniendo los canales de iones diana con una cantidad inhibidora del canal de sodio de un compuesto descrito en la presente invención. En una realización, el procedimiento incluye la puesta en contacto de una célula conteniendo los canales de iones diana con una cantidad inhibidora del canal de sodio de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I, IA, Ia, Ib y Ic.

Los procedimientos divulgados en este aspecto de la invención son útiles para la diagnosis de estados que pueden ser tratados mediante la inhibición del flujo de iones a través de los canales de sodio dependientes del voltaje, o para determinar si un paciente responderá a agentes terapéuticos, los cuales actúan mediante la inhibición de los canales de sodio.

En otro aspecto más, se divulga un procedimiento de modulación de la actividad de un canal de sodio en un sujeto. Este procedimiento comprende la administración a un sujeto de una cantidad de un compuesto de acuerdo con una fórmula descrita en la presente invención, suficiente para modular dicha actividad. En una realización ejemplar, el procedimiento comprende la administración a un sujeto de una cantidad de un compuesto descrito en la presente invención suficiente para modular dicha actividad. Este procedimiento comprende la administración a un sujeto de una cantidad de un compuesto de acuerdo con una fórmula descrita en la presente invención, suficiente para modular dicha actividad. En una realización ejemplar, el procedimiento comprende la administración a un sujeto de una cantidad de un compuesto establecido en la Tabla II, o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo, suficiente para modular la actividad. En otra realización, el procedimiento incluye la administración a un sujeto de una cantidad suficiente para modular la actividad. Los procedimientos de detección y amplificación de la modulación de un canal de sodio son generalmente conocidos en la técnica.

VI. Procedimientos para el tratamiento de estados mediados por VGSC

Los compuestos de Fórmula (I), al ser moduladores del canal de sodio, son potencialmente útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos. El tratamiento del dolor, particularmente de dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor inflamatorio y dolor neuropático, es un uso preferido.

El dolor fisiológico es mecanismo protector importante diseñado para advertir del peligro procedente de estímulos potencialmente perjudiciales procedentes del medio ambiente exterior. El sistema opera a través de un conjunto específico de neuronas sensoriales primarias y es activado por estímulos perjudiciales mediante a través de mecanismos de transducción periféricos (véase, Millan, Prog. Neurobiol., vol. 57, págs. 1-164, (1999) para una revisión). Estas fibras sensoriales se las conoce como nociceptores y son característicamente axones de pequeño diámetro con lentas velocidades de conducción. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad de los estímulos perjudiciales y, en virtud de su proyección topográficamente organizada a la médula espinal, la localización de los estímulos. Los nociceptores se encuentran sobre fibras nerviosas nociceptoras de las cuales existen dos tipos principales, fibras delta A (mielinadas) y fibras C (no mielinadas). La actividad generada por la señal de entrada del nociceptor es transferida, después de un complejo procesado, en el cuerno dorsal, bien directamente, o bien mediante núcleos relé del tallo encefálico, al tálamo ventrobasal y, a continuación, sobre el córtex, en el cual se genera la sensación de dolor.

El dolor puede generalmente clasificarse como agudo o crónico. El dolor agudo comienza de repente y es de corta vida (usualmente doce semanas o menos). Usualmente está asociado con una causa específica tal como una lesión específica y frecuentemente es agudo y severo. Este es el tipo de dolor que puede ocurrir después de lesiones específicas resultantes de la cirugía, trabajos dentales, una distensión o un esguince. El dolor agudo generalmente no da como resultado ninguna respuesta psicológica persistente. Por el contrario, el dolor crónico es dolor a largo plazo,

típicamente persistente durante más de tres meses y da lugar a problemas emocionales y psicológicos importantes. Los ejemplos comunes de dolor crónico son dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética), síndrome de túnel carpiano, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor de cáncer, dolor artrítico y dolor post-quirúrgico crónico.

5 Cuando se produce una lesión substancial al tejido corporal, a través de un trauma o enfermedad, las características de activación del nociceptor se alteran y se produce sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente en donde terminan los nociceptores. Estos efectos conducen a una sensación elevada de dolor. En el dolor agudo, estos mecanismos pueden ser útiles en la promoción de comportamientos protectores que pueden favorecer la aparición de procesos reparadores. La expectativa normal sería que la sensibilidad volviera a su estado normal una vez que la lesión se ha curado. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónicos, la hipersensibilidad sobrevive con mucho al proceso de curación y, frecuentemente, esto es debido a lesión del sistema nervioso. Esta lesión frecuentemente conduce a anomalías en las fibras nerviosas sensoriales asociadas con una mala adaptación y una actividad anormal (Wolf & Salter, *Science*, vol. 288, págs. 1765-1768, (2000)).

15 El dolor clínico se presenta como una característica de la incomodidad y sensibilidad anormal entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser totalmente heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Dichos síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser apagado, urente o punzante; 2) respuestas de dolor exageradas a estímulos perjudiciales (hiperalgesia); y 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia, Meyer y otros, *Textbook of Pain*, págs. 13-44, (1994)). Aunque los pacientes que sufren de diversas formas de dolor agudo y crónico puedan tener síntomas similares, los mecanismos básicos pueden ser diferentes y, por ello, pueden requerir estrategias de tratamiento diferentes. Por ello, el dolor puede igualmente dividirse en un cierto número de subtipos diferentes de acuerdo con diferentes patofisiologías, incluyendo el dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

25 El dolor nociceptivo está inducido por lesión tisular o por estímulos intensos con potencial para causar lesión. Los dolores aferentes son activados por la transducción de estímulos por nociceptores en el sitio de la lesión y activan las neuronas en la médula espinal al nivel de su terminación. A continuación, este es remitido desde los tractos espinales al cerebro en donde el dolor es percibido (Meyer y otros, *Textbook of Pain*, págs. 13-44, (1994)). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras delta A mielinadas transmiten rápidamente y son responsables de sensaciones de dolor agudo y punzante, en tanto que las fibras C no mielinadas transmiten a una velocidad más lenta y comunican un dolor apagado o desasosiego. El dolor nociceptivo agudo moderado o severo es una característica prominente del trauma del sistema nervioso central, distensiones/esguinces, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor post-operatorio (dolor posterior a cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor post-traumático, cólico renal, dolor de cáncer y dolor de espalda. El dolor de cáncer puede ser dolor crónico tal como dolor relacionado con tumor (por ejemplo, dolor de huesos, dolor de cabeza, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con la terapia de cáncer (por ejemplo, síndrome post-quimioterapia, síndrome de dolor post-quirúrgico crónico o síndrome post-radiación). Igualmente, puede ocurrir dolor de cáncer en respuesta a la quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia. El dolor de espalda puede ser debido a discos intervertebrales herniados o rotos o a anomalías de las articulaciones de facetas lumbares, articulaciones sacroiliacas, músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior. El dolor de espalda puede resolverse manera natural pero, en algunos pacientes, en los cuales dura sobre las 12 semanas, pasa a ser un estado crónico que puede ser particularmente debilitante.

45 El dolor neuropático se define actualmente como dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso. La lesión del nervio puede estar causada por trauma y enfermedad y, por ello, el término "dolor neuropático" abarca muchos trastornos con diversas etiologías. Estas incluyen, pero sin limitarse a ellas, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, dolor de espalda, neuropatía de cáncer, neuropatía del VIH, dolor del miembro fantasma, síndrome de túnel carpal, dolor post-apoplejía central y dolor asociado con alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia vitamínica. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene papel protector. Frecuentemente se presenta mucho después de que la causa principal se ha disipado, comúnmente perdura durante años, disminuyendo significativamente la calidad de vida de un paciente (Woolf y Mannion, *Lancet*, vol. 353, págs. 1959-1964, (1999)). Los síntomas de dolor neuropáticos son difíciles de tratar, dado que frecuentemente son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf y Decosterd, *Pain Suppl.*, vol. 6, págs. 141-147, (1999); Woolf y Mannion, *Lancet*, vol. 353, págs. 1959-1964, (1999)). Estos incluyen dolor espontáneo, el cual puede ser continuo, y dolor evocado paroxístico o anormal, tal como hiperalgesia (sensibilidad incrementada a un estímulo perjudicial) y alodinia (sensibilidad a estímulos normalmente inocuos).

55 El proceso inflamatorio es una serie compleja de episodios bioquímicos y celulares, activados en respuesta a lesión tisular o a la presencia de sustancias extrañas, que da como resultado hinchazón y dolor (Levine y Taiwo, *Textbook of Pain*, págs. 45-56, (1994)). El dolor artrítico es el dolor inflamatorio el más común. La enfermedad reumatoide es uno de los estados inflamatorios crónicos el más común en los países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa común de incapacidad. La etiología exacta de la artritis reumatoide es desconocida, pero las hipótesis actuales sugieren que tanto los factores genéticos como microbiológicos pueden ser importantes (Grennan y Jayson, *Textbook of Pain*, págs. 397-407, (1994)). Se ha estimado que el menos 16 millones de estadounidenses tienen síntomas de osteoartritis (OA) o enfermedad de articulaciones degenerativa, la mayor parte de los cuales tiene más

de 60 años de edad, y es de esperar que se incremente a 40 millones conforme la edad de la población aumente, haciendo de esto un problema de salud pública de enorme magnitud (Houge y Mersfelder, *Ann Pharmacother.*, vol. 36, págs. 679-686, (2002); McCarthy y otros, *Textbook of Pain*, págs. 387-395, (1994)). La mayoría de los pacientes con osteoartritis solicitan atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo sobre la función psicosocial y física y es sabido que es la causa principal de incapacidad en la vida posterior. La espondilitis anquilosante es también una enfermedad reumática que causa la artritis de la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas. Varía desde episodios intermitentes de dolor de espalda que ocurren a lo largo de la vida, hasta una enfermedad crónica severa que ataca la columna vertebral, articulaciones periféricas y otros órganos del cuerpo.

Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral, el cual incluye dolor asociado con la enfermedad del intestino inflamatorio (IBD). El dolor visceral es el dolor asociado con las vísceras, las cuales abarcan los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado con las vísceras puede dividirse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) usualmente encontrados que causan dolor incluyen el trastorno de intestino funcional (FBD) y enfermedad del intestino inflamatorio (IBD). Estos trastornos GI incluyen una amplia variedad de estados de enfermedad que están actualmente solamente moderadamente controlados, incluyendo, con respecto al FBD, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome de intestino irritable (IBS) y síndrome de dolor abdominal funcional (FAPS), y, con respecto al IBD, enfermedad de Crohn, ileítis y colitis ulcerativa, todos los cuales producen de manera regular dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con dismenorrea, cistitis y pancreatitis y dolor pélvico.

Es de señalar que algunos tipos de dolor tienen etiologías múltiples y, por ello, pueden ser clasificados en más de un área, por ejemplo, el dolor de espalda y dolor de cáncer tienen tanto componentes nociceptivos como neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

- dolor resultante de trastornos músculo-esqueléticos, incluyendo mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis y piomiositis;
- dolor de corazón y vascular, incluyendo dolor causado por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodermia e isquemia del músculo esquelético;

dolor de cabeza, tal como migraña (incluyendo migraña con aura y migraña sin aura), dolor de cabeza localizado, dolor de cabeza de tipo tensión, dolor de cabeza mezclado y dolor de cabeza asociado con trastornos vasculares; y dolor orofacial, incluyendo dolor dental, dolor ótico, síndrome de boca ardiente y dolor miofascial temporomandibular.

En otro aspecto más, se proporciona la divulgación de un procedimiento para el tratamiento de un trastorno o estado mediante la inhibición de un canal de sodio dependiente del voltaje. En este procedimiento, se administra a un sujeto que necesita de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente invención y/o de acuerdo con una fórmula descrita en la presente invención. En una realización preferida, los compuestos proporcionados en la presente invención se usan para tratar un trastorno o estado mediante la inhibición de un canal de iones de la familia VGSC.

En un aspecto, se divulga un procedimiento para mejorar o aliviar un estado en un sujeto. El estado puede ser de un tipo seleccionado entre dolor, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, epilepsia, crisis, esclerosis múltiple, depresión bipolar y taqui-arritmias. El procedimiento incluye la administración al sujeto de una cantidad de un compuesto descrito en la presente invención suficiente para mejorar o aliviar el estado. En una realización, el compuesto tiene cualquiera de las Fórmulas I, IA, Ia, Ib y Ic. En una realización ejemplar, el estado es dolor, y el dolor puede ser de un tipo seleccionado entre dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor inflamatorio y dolor neuropático. Los aspectos ejemplares de este procedimiento se describen con mayor detalle en la presente invención.

En otro aspecto, se divulga un procedimiento para el tratamiento de un trastorno o estado mediante la inhibición de un canal de sodio dependiente del voltaje. En este procedimiento, se administra a un sujeto que necesita de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente invención y/o de acuerdo con una fórmula descrita en la presente invención o cualquiera de los grupos 1 a 36. En una realización, el compuesto tiene cualquiera de las Fórmulas I, IA, Ia, Ib y Ic. En una realización preferida, los compuestos proporcionados en la presente invención se usan para tratar un trastorno o estado mediante la inhibición de un canal de iones de la familia VGSC.

Los compuestos proporcionados en la presente invención son útiles como inhibidores del canal de sodio y encuentran utilidad terapéutica mediante la inhibición de VGSC en el tratamiento de enfermedades o estados. Los canales de sodio que son típicamente inhibidos se describen en la presente invención como VGSC tal como el canal Na_v1.1.

Los compuestos de la presente invención son particularmente preferidos para su uso en el tratamiento, prevención o mejora del dolor o crisis. El procedimiento incluye la administración a un paciente que necesite de dicho tratamiento, de una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto descrito en la presente invención y/o de acuerdo con una fórmula descrita en la presente invención, o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo. En una realización, el compuesto tiene cualquiera de las Fórmulas I, IA, Ia, Ib y Ic.

Los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente invención son de uso particular en el tratamiento del dolor, incluyendo tanto dolor inflamatorio como neuropático. Las formas ejemplares de dolor tratado mediante un compuesto de la invención incluyen, dolor post-operatorio, dolor por osteoartritis, dolor asociado con cáncer metastásico, neuropatía secundaria a la inflamación metastásica, neuralgia trigeminal, neuralgia glossofaríngea, adiposidad dolorosa, dolor urente, neuralgia herpética y post-herpética, neuropatía diabética, causalgia, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, distrofia simpática réflex, fibromialgia, gota, dolor del miembro fantasma, dolor urente, dolor posterior a la apoplejía, lesiones talámicas, radiculopatía, y otras formas de síndromes de dolor neurálgico, neuropático e idiopático.

El dolor idiopático es dolor de origen desconocido, por ejemplo, dolor del miembro fantasma. El dolor neuropático está generalmente causado por lesión o infección de los nervios sensores periféricos. Este incluye, pero sin limitarse a ellos, al dolor procedente de trauma de nervios periféricos, infección por virus herpes, diabetes melítus, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de miembro, y vasculitis. El dolor neuropático está igualmente causado por lesión nerviosa por alcoholismo crónico, infección por virus de inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia, o deficiencias vitamínicas.

Además, cualquier sustancia inhibidora VGSC poseedora de actividad de modulación de VGSC satisfactoria, asociada con cinéticas de transferencia intracraneal favorable y estabilidad metabólica, es de esperar que muestre eficacia en enfermedades y trastornos del sistema nervioso central (CNS), tales como isquemia del sistema nervioso central, trauma del sistema nervioso central (por ejemplo, trauma cerebral, lesión de médula espinal, lesión de latigazo, etc.), epilepsia, crisis, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, neuropatía diabética, etc.), demencia vascular (por ejemplo, demencia multi-infarto, enfermedad de Binswanger, etc.), psicosis maniaco-depresiva, depresión, esquizofrenia, dolor crónico, neuralgia trigeminal, migraña, ataxia, trastorno bipolar, espasticidad, trastornos del estado de ánimo, trastornos psicóticos, pérdida de oído y visión, pérdida de memoria relacionada con la edad, deficiencias en el conocimiento, ansiedad y edema cerebral.

En el tratamiento de los estados anteriores, los compuestos usados en el procedimiento de la invención se administran a la dosificación inicial de aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 1000 mg/kg diariamente. Un intervalo de dosis diaria de aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg es más típico. No obstante, las dosificaciones pueden variar dependiendo de las necesidades del paciente, la severidad del estado que está siendo tratado, y el compuesto que está siendo usado. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular entra dentro de la experiencia del médico. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas, las cuales son menores que la dosis óptima del compuesto. A continuación, se dosificación se incrementa a pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias. Por motivos de conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, si así se desea.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto tal como se describe en la presente invención o un compuesto de cualquiera de los grupos 1-36 anteriores, o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo, para su uso como un medicamento. En una realización, el compuesto tiene cualquiera de las Fórmulas I, IA, Ia, Ib y Ic.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto tal como se describe en la presente invención o un compuesto de cualquiera de los grupos 1-36 anteriores, o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo, para su uso en el tratamiento de dolor, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, epilepsia, crisis, esclerosis múltiple, depresión bipolar y taqui-arritmias. En una realización, el compuesto tiene cualquiera de las Fórmulas I, IA, Ia, Ib y Ic. En ciertos casos, el dolor incluye, pero sin limitarse a ellos, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor inflamatorio y dolor neuropático.

En otra realización más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto tal como se describe en la presente invención o un compuesto de cualquiera de los grupos 1-36 anteriores, o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, epilepsia, crisis, esclerosis múltiple, depresión bipolar y taqui-arritmias. En ciertos casos, el dolor incluye, pero sin limitarse a ellos, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor inflamatorio y dolor neuropático. En una realización, el compuesto tiene cualquiera de las Fórmulas I, IA, Ia, Ib y Ic.

50 *Terapia de combinación*

Los moduladores del canal de sodio pueden ser útilmente combinados con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más de otros compuestos farmacológicamente activos, particularmente en el tratamiento del dolor. Por ejemplo, un modulador del canal de sodio, particularmente un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo, tal como se ha definido anteriormente, puede administrarse simultáneamente, secuencialmente o separadamente en combinación con uno o más agentes seleccionados entre:

- (1) un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levallorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxycodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmeveno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;

- 5 (2) un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflusal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulide, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina o zomopirac;
- (3) un barbiturato sedante, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- (4) una benzodiacepina con una acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- 10 (5) un antagonista H₁ con una acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- (6) un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metaqualona o dicloralfenazona;
- (7) un relajante del músculo esquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol o orfrenadina;
- 15 (8) un antagonista del receptor NMDA, por ejemplo, dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidinocarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una formulación de combinación de morfina y dextromorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo, ifenprodil, traxaprodil o (-)-(R)-6-(2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona);
- 20 (9) un alfa-adrenérgico, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo, o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- (10) un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- 25 (11) un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- (12) un antagonista de taquiquinina (NK), particularmente un antagonista NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, (αR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino-[2,1-g][1,7]-naftiridino-6,13-diona (TAK-637), 5-[[2R,3S)-2-[1R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapi-
30 tant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino+-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- (13) un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutatina, tolterodina, propivarina, tropsium cloruro, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- (14) un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, paracoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
- 35 (15) un analgésico de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
- (16) un neuroléptico, tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripirazol, sonopirazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindora, eplivanserina, osanetant, rimonabant, mecliner-
40 tant, Miraxion® o sarizotan;
- (17) un agonista receptor vanilloide (por ejemplo, resinferatoxina) o antagonista (por ejemplo, capsazapina);
- (18) un beta-adrenérgico, tal como propranolol;
- (19) un anestésico local, tal como mexiletina;
- (20) un corticosteroide, tal como dexametasona;
- 45 (21) un agonista o antagonista de receptor 5-HT, particularmente un agonista de 5-HT_{1B/1D} tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptan, zolmitriptan o rizatriptan;
- (22) un antagonista del receptor 5-HT_{2A}, tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletíl)]-4-piperidinometanol (MDL-100907);

- (23) un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como isproniclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- (24) Tramadol®;
- 5 (25) un inhibidor PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenodioxfenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 10 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)piridin-3-il]-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2- [(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidino-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- 15 (z) un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 α , 3 α ,5 α)(3-amino-metil)-biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R,SR,6S)-6-(aminometil)biciclo-[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanóico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanóico;
- 20 (26) un cannabinoide;
- (27) antagonista receptor subtipo 1 de glutamato metabotrópico (mGluR1);
- 25 (28) un inhibidor de recaptación de serotonina, tal como sertralina, sertralina metabolito demetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (fluoxetina desmetil metabolito), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, citalopram metabolito desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- 30 (29) un inhibidor de recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropion, bupropion metabolito hidroxipropion, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor de recaptación selectivo de noradrenalina, tal como reboxetina, en particular(S,S)-reboxetina;
- 35 (30) un inhibidor dual de recaptación de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, venlafaxina metabolito O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, clomipramina metabolito desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina;
- 40 (31) un inhibidor inducible de óxido nítrico sintasa (iNOS), tal como S-2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-2-[(1-iminoetil)amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenóico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridinocarbonitrilo; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-4-cloro-benzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolebutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridinocarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tio]feno-2-carboxamida, o guanidinoetildisulfuro;
- (32) un inhibidor de acetilcolinesterasa, tal como donapezil;
- 45 (33) un antagonista de prostaglandina E₂ subtipo 4 (EP4), tal como N-[[{2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil}amino)-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-[[{5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il}carbonil]aminoetil]benzóico;
- (34) un antagonista de leucotrieno B₄, tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]valérico (ONO-4057) o DPC-11870;
- 50 (35) un inhibidor 5-lipoxigenasa, tal como zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il]-fenoxi-metil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil)-1,4-benzoquinona (CV-6504);
- (36) un bloqueante del canal de sodio, tal como lidocaína;
- (37) un antagonista de 5-HT₃, tal como ondansetron;

y sus sales y solvatos aceptables farmacéuticamente.

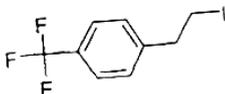
Ejemplos

Los ejemplos siguientes se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar la invención reivindicada. En los ejemplos a continuación, salvo que se establezca lo contrario, las temperaturas están dadas en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente (típicamente a un intervalo de desde aproximadamente 18-25°C; la evaporación del disolvente se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio bajo presión reducida (típicamente, 0,6-4 kPa) con una temperatura del baño de más de 60°C; el transcurso de las reacciones se siguió típicamente mediante TLC y los tiempos de reacción se proporcionan únicamente con fines ilustrativos; los puntos de fusión están sin corregir; los productos mostraron datos de RMN-¹H y LC/MS satisfactorios y los rendimientos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos. Igualmente, se usaron las abreviaturas convencionales siguientes: p.fus. (punto de fusión), l (litros), ml (mililitros), mmol (milimoles), g (gramos), mg (miligramos), min (minutos), LC-MS (cromatografía líquida-espectrometría de masa), y h (horas), PS (poliestireno), DIE (diisopropiletilamina).

Ejemplo 1

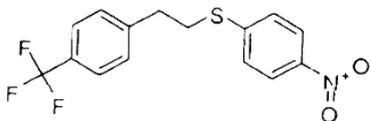
Síntesis de N-tiazol-2-il-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etanosulfonil]-bencenosulfonamida

1.a. Síntesis de 1-(2-yodo-etil)-4-trifluorometil-benceno



A 4-(trifluorometil)fenil alcohol (5,0 g, 0,026 mol) en cloruro de metileno (30 ml, 0,5 mol) a 0°C, se agregó trietilamina (5,13 ml, 0,0368 mol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (3,92 g, 0,0342 mol). Después de agitación desde 0°C hasta temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se lavó con HCl 1N, NaHCO₃ saturado y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Al producto bruto en acetona (50 ml, 0,7 mol) se agregó yoduro sódico (5,9 g, 0,039 mol). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante una noche, se filtró y el sólido se lavó con acetona. El filtrado se concentró, se disolvió en Et₂O (100 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro, proporcionando 7,51 g de líquido de color pardo.

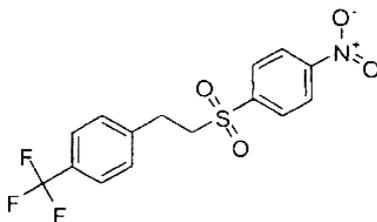
1.b. Síntesis de (4-nitrofenil)(4-trifluorometil)fenetil)sulfano



A una solución de 1-(2-yodo-etil)-4-trifluorometil-benceno (7,51 g, 25,0 mmol), trietilamina (3,84 ml, 27,5 mmol) en THF (100 ml), se agregó p-nitrotiofenol (4,85 g, 25,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El compuesto se purificó sobre gel de sílice (hexano-EtOAc), proporcionando 7,24 g de un sólido de color amarillo.

RMN-¹N (CDCl₃): δ 3,11 (2 H, t, J= 7,7 Hz), 3,34 (2 H, t, J= 7,7 Hz), 7,35 (4 H, m), 7,62 (2 H, d, J= 7,9 Hz), 8,17 (2 H, d, J= 8,3 Hz).

1.c. Síntesis de 1-nitro-4-(4-trifluorometil)fenetil)sulfonil)benceno

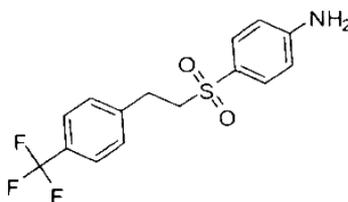


A (4-nitrofenil)(4-trifluorometil)fenetil)sulfano (4,0 g, 0,012 mol) en cloruro de metileno (100 ml, 2 mol) a 0°C, se agregó ácido m-cloroperbenzóico (7,5 g, 0,030 mol). Después de agitación durante una noche a temperatura am-

biente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 1N, H₂O y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se purificó sobre gel de sílice (hexano-EtOAc), proporcionando 3,99 g de un sólido de color blanco.

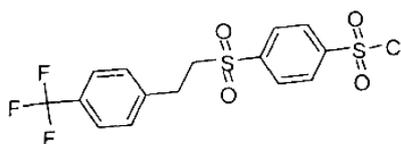
RMN-¹N (CDCl₃): δ 3,18-3,23 (2 H, m), 3,44-3,50 (2 H, m), 7,29 (2 H, d, J= 7,6 Hz), 7,57 (2 H, d, J= 8,1 Hz), 8,15 (2 H, d, J= 8,8 Hz), 8,44 (2 H, d, J= 8,8 Hz).

5 **1.d. Síntesis de 4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etanosulfonyl]-fenilamina**



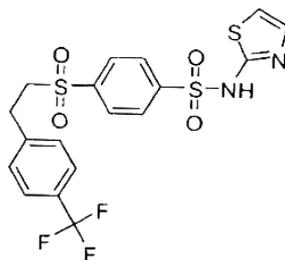
A 1-nitro-4-(4-(trifluorometil)fenetil)sulfonyl)benzeno (3,99 g, 0,0111 mol) en metanol (84 ml, 2,1 mol) bajo argón, se agregó paladio al 10% sobre carbón. La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno durante una noche, se filtró sobre Celite, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (hexano-EtOAc), proporcionando 3,13 g de un sólido de color blanco. LCMS: M+ 330.

1.e. Síntesis de cloruro de 4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etanosulfonyl]-bencenosulfonylo



Se agregó nitrito sódico (0,330 g, 0,00478 mol) en agua (1,6 ml, 0,090 mol) a una solución de 4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etanosulfonyl]-fenilamina (1,50 g, 0,00455 mol) en cloruro de hidrógeno concentrado (7,8 ml) enfriado a -5°C. Se agregó acetonitrilo para ayudar a disolver el sólido. La solución se agitó a -5°C durante 2 horas. Se agregó cloruro de cobre(II) (0,61 g, 0,0046 mol) a SO₂ al 25% en ácido acético (12,9 ml, 0,228 mol) enfriado a -10°C. Se agregó la suspensión de sal de diazonio. La mezcla de reacción se agitó desde -10°C hasta temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo y, a continuación, se filtró. El sólido se lavó con agua, proporcionando una pasta. La pasta se disolvió en diclorometano y se secó sobre sulfato sódico anhidro, proporcionando 1,29 g de un sólido de color rojo pardo.

1.f. Síntesis de N-tiazol-2-il-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etanosulfonyl]-bencenosulfonamida



A cloruro de 4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etanosulfonyl]-bencenosulfonylo (1288 mg, 0,003120 mol) y 2-aminotiazol (0,31 g, 0,0031 mol), se agregó piridina (20 ml). Después de agitación durante una noche, la mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DMSO (4 ml) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Phenomenex 250 x 30 mm, columna C18 de 15 micrómetros, 40 ml/min. Gradiente 85% de A a 100% de B durante 25 min. Disolvente A: 7800 agua/200 acetonitrilo/8 TFA. Disolvente B: 7200 acetonitrilo/800 agua/8 TFA). El compuesto se purificó adicionalmente sobre gel de sílice (CHCl₃-MeOH al 10% en CHCl₃), proporcionando 94 mg de un sólido de color pardo claro. LCMS: M+ 477.

30 **Ejemplo 2**

Síntesis de 4-(fenilsulfonyl)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida

2.a. Síntesis de cloruro de 4-(N-tiazol-2-ilsulfamoil)benceno-1-sulfonylo



Este compuesto intermedio se describe en la patente anterior del presente autor, "Compuestos aril sulfonamida como inhibidores del canal de sodio, y su uso terapéutico". PCT Int. Appl. (2007) WO 2007056099, cuya solicitud se incorpora en la presente invención por referencia.

5 **2.b. Síntesis de 4-(fenilsulfonil)-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida**

Se mezcló cloruro de 4-(N-tiazol-2-ilsulfamoi)benzeno-1-sulfonilo (0,339, 0,00100 mol) en tetrahidrofurano (15 ml) y se enfrió a -78°C. A la reacción se agregó solución de bromuro de fenilmagnesio (0,363 m, 0,002 mol) en THF (1 M) gota a gota. La reacción se dejó en agitación durante 1 hora mientras se mantenía caliente a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó una segunda porción de solución de bromuro de fenil magnesio (0,181 g, 0,001 mol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas y, a continuación, se interrumpió con solución de cloruro amónico saturado. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato magnésico. La fase orgánica se evaporó hasta un residuo y se purificó mediante cromatografía de columna (12 g de gel de sílice, columna ISCO, gradiente de elución de hexanos a acetato de etilo). Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron sobre un evaporador rotatorio, proporcionando 15,7 mg de producto en forma de cristales de color blanco. LCMS: Rt=1,30 min, MS m/z 380,6 [MH]⁺.

El Ejemplo 3 proporciona procedimientos para ensayar la eficacia de los compuestos de la invención.

Los compuestos 1-65 en la Tabla II se prepararon usando los procedimientos análogos a los de los Ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 3

3.a. Construcción y mantenimiento de una línea de células

Se transfectaron células de riñón embrionario humano (HEK) con constructos hSCN3A o hSCN9A usando reactivo lipofectamina (Invitrogen), usando técnicas convencionales. Las células que expresan de manera estable los constructos hSCN3A o hSCN9A se identificaron por su resistencia a G-418 (400 µg/ml). Los clones se rastrearán para determinar su expresión usando la técnica de pinza de parche de célula completa.

3.b. Cultivo de células

Las células HEK transfectadas de manera estable con hSCN3A o hSCN9A se mantuvieron en medio DMEM suplementado con suero bovino fetal térmicamente inactivado al 10% y 400 µg/ml de sulfato de G-418 en un incubador a 37°C con una atmósfera humidificada de CO₂ al 10%. Para HTS, las células se cultivaron a partir de matraces mediante tripsinización y se sembraron en una placa multi-pocillos apropiada (típicamente, placa de 96 ó 384 pocillos) de manera tal que la confluencia se lograra dentro de las 24 horas de siembra en placa. Para los estudios electrofisiológicos, las células se retiraron de los matraces de cultivo mediante una breve tripsinización y se volvieron a sembrar a baja densidad sobre portaobjetos de vidrio. Las células se usaron típicamente para los experimentos electrofisiológicos dentro de las 24 a 72 horas después de la siembra en placa.

3.c. Registros electrofisiológicos

Los portaobjetos conteniendo las células HEK que expresan hSCN3A o hSCN9A se colocaron en un baño sobre la plataforma de un microscopio invertido y se perfundieron (aproximadamente 1 ml/min) con solución extracelular de la siguiente composición; NaCl 138 mM, CaCl₂ 2 mM, KCl 5,4 mM, MgCl₂ 1 mM, glucosa 10 mM, y HEPES 10 mM, pH 7,4, con NaOH. Las pipetas se llenaron con una solución intracelular de la siguiente composición: CsF 135 mM, CsCl 5 mM, MgCl₂ 2 mM, EGTA 10 mM, HEPES 10 mM, pH 7,3 a 7,4, y tenían una resistencia de 1 a 2 mega ohms. La osmolaridad de las soluciones extracelular e intracelular fue de 300 mmol/kg y 295 mmol/kg, respectivamente. Todos los registros se realizaron a temperatura ambiente (22-24°C) usando amplificadores AXOPATCH 200B y software PLAMP (Axon Instruments, Burlingame, CA) o hardware PatchXpress 7000 y software asociado (Axon Instruments, Burlingame, CA).

Las corrientes de hSCN3A o hSCN9A en las células HEK se midieron usando la configuración de célula entera de la técnica de pinza de parche (Hamill y otros, (1981)). La resistencia de las series no compensadas fue, típicamente, de 2 a 5 mega ohms y se logró de manera rutinaria >85% de compensación de resistencia de las series (50% para PatchXpress). Como un resultado de ello, los errores de voltaje fueron despreciables y no se aplicó corrección. Los registros de corriente se tomaron a 20 a 50 KHz y se filtraron a 5 a 10 KHz.

Las células HEK transfectadas de manera estable con hSCN3A o hSCN9A se observaron bajo ópticas de contraste Hoffman y se colocaron frente de un dispositivo de pipetas de flujo que emitían soluciones extracelulares o bien de

control o bien conteniendo el compuesto. Todos los compuestos se disolvieron en dimetil sulfóxido para formar soluciones madre 10 mM, las cuales, a continuación, se diluyeron en solución extracelular para alcanzar las concentraciones finales deseadas. La concentración final de dimetil sulfóxido (<0,3% de dimetil sulfóxido) se encontró que no tenía efecto significativo sobre las corrientes de sodio hSCN3A o hSCN9A.

5 La dependencia de la inactivación con el voltaje se determinó aplicando una serie de prepulsos de despolarización (8 segundos de duración en incrementos de 10 mV) a partir de un potencial de contención negativo. A continuación, el voltaje se escalonó inmediatamente a 0 mV a fin de evaluar la magnitud de la corriente de sodio. Las corrientes provocadas a 0 mV se representaron como una función del potencial de prepulso para permitir la estimación del punto medio del voltaje de inactivación ($V_{1/2}$). A continuación, las células se pinzaron al voltaje $V_{1/2}$ empíricamente determinado.

10 Los compuestos se ensayaron para determinar su capacidad para inhibir los canales de sodio hSCN3A o hSCN9A mediante la activación del canal con una etapa de voltaje de 20 mseg a 0 mV, después de un prepulso de acondicionamiento de 8 segundos al $V_{1/2}$ empíricamente determinado (Tabla B). El efecto del compuesto (% de inhibición) se determinó por la diferencia en la amplitud de la corriente antes y después de la aplicación de los compuestos de ensayo. Para facilidad de comparación, los valores "IC-50 estimados" (EIC-50) se calcularon a partir de datos electrofisiológicos de un solo punto, mediante la siguiente ecuación, (concentración ensayada, μM) \times (100-% de inhibición/% de inhibición). Los valores de inhibición <20% y >80% se excluyeron del cálculo.

15 En algunos casos, los ensayos electrofisiológicos se llevaron a cabo con hardware PatchXpress 7000 y software asociado (Molecular Devices Corp) (Tabla B). Todos los tampones de ensayo y soluciones fueron idénticos a los usados en los experimentos de pinza de voltaje de células enteras convencionales descritos anteriormente. Las células que contenían hSCN3A o hSCN9A se desarrollaron tal como anteriormente al 50%-80% de confluencia y se recolectaron mediante tripsinización. Las células tripsinizadas se lavaron y resuspendieron en tampón extracelular a una concentración de 1×10^6 células/ml. Los dispositivos de manipulación de líquido existentes del PatchXpress se usaron para dispensar las células y la aplicación de los compuestos de ensayo. La determinación del punto medio del voltaje de inactivación fue tal como se ha descrito para los registros de células enteras convencionales. A continuación, las células se pinzaron al voltaje $V_{1/2}$ empíricamente determinado y la corriente se activó mediante etapas de voltaje de 20 mseg hasta 0 mV.

20 Los ensayos electrofisiológicos se llevaron a cabo igualmente usando la plataforma electrofisiológica automatizada Ionworks Quattro (Molecular Devices Corp) (Tabla C). Las soluciones intracelulares e intracelulares fueron tal como se han descrito anteriormente con los cambios siguientes. Se agregaron 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de amfotericina a la solución intracelular para perforar la membrana y permitir el acceso eléctrico a las células. Las células que contenían hSCN3A o hSCN9A se desarrollaron y cultivaron como en PatchXpress y las células se resuspendieron en solución extracelular a una concentración de $3-4 \times 10^6$ células/ml. Los dispositivos de manipulación de líquido existentes del Ionworks Quattro se usaron para dispensar las células y la aplicación de los compuestos de ensayo. A continuación, se aplicó un protocolo de voltaje que comprendía una etapa de voltaje para inactivar completamente los canales de sodio, seguido de un breve periodo de recuperación hiperpolarizado para permitir la recuperación parcial de la inactivación por los canales de sodio desbloqueados, seguido de una etapa de voltaje despolarizado de ensayo para evaluar la magnitud de inhibición por el compuesto de ensayo. El efecto del compuesto se determinó en base a la diferencia de amplitud de corriente entre las observaciones de la adición pre-compuesto y la adición post-compuesto.

3.d. Ensayos de rastreo de alto rendimiento

25 Las células confluentes en placas multi-pocillos se incubaron con un ión radioactivo permeante (^{22}Na , ^{14}C -guanidino, etc.) durante 4-16 horas para permitir la captación del radiotrazador. Los iones radioactivos en exceso se retiraron mediante lavado con tampón precalentado de la siguiente composición: NaCl 138 mM, CaCl_2 2 mM, KCl 5,4 mM, MgCl_2 1 mM, glucosa 10 mM, y HEPES 10 mM, pH 7,4, con NaOH. El flujo se inició mediante la adición de tampón conteniendo cualquiera de los activadores químicos necesarios (por ejemplo, veratridina 100 μM , 10-20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de veneno de escorpión Lqh, etc.). Al iniciarse el flujo se agregaron simultáneamente diversas concentraciones de los compuestos de ensayo o de bloqueadores del canal de sodio de referencia. El flujo se dejó progresar durante un periodo de tiempo definido, típicamente de 30-90 minutos, a 37°C en una atmósfera de CO_2 al 10% humidificada. El flujo estimulado se determinó recogiendo la solución extracelular y transfiriéndola a una placa multipocillos para recuento por centelleo. Así mismo, se determinó la radioactividad intracelular residual mediante recuento por centelleo después de la lisis de las células en la placa de ensayo. La inhibición del flujo se determinó comparando el flujo en la presencia de los compuestos de ensayo con el flujo en las células de control no tratadas.

En la Tabla III, a continuación, se establece la actividad de ciertos compuestos de la presente invención.

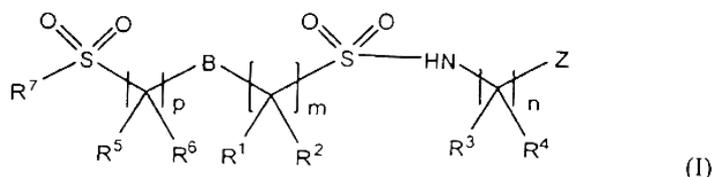
55

Tabla III

Compuesto	EC-50 de hSCN3A (μM)	EC-50 de hSCN9A (μM)
N-(tiazol-2-il)-4-(4-(trifluorometil)fenetilsulfonil)-bencenosulfonamida	0,16	>10
4-(fenilsulfonil)-N-tiazol-2-il)bencenosulfonamida	5,0	2,7

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo, en la que

5 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 están cada uno independientemente seleccionados entre H, halógeno, alquilo de C_{1-8} , arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en los que dos o más elementos seleccionados entre R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 están opcionalmente unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4-8 elementos teniendo desde 1-3 heteroátomos como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S;

10 R^7 es un elemento seleccionado entre alquilo de C_{1-8} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, con la condición de que R^7 sea distinto de metilo, y R^7 no esté unido al resto $S(O)_2$ de la Fórmula (I) mediante un enlace azufre-nitrógeno;

en la que la porción alifática de los grupos $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ está opcionalmente substituida con desde 1-3 substituyentes R^a seleccionados entre el grupo que consiste en $-OR^b, =O, =NR^b, =N-OR^b, =NR^bR^b, -SR^b, -$
 15 $halógeno, -Si(R^b)_3, -OC(O)R^b, -C(O)R^b, -CO_2R^b, -CON(R^b)_2, -OC(O)N(R^b)_2, -NR^bC(O)R^b, -NR^b-C(O)N(R^b)_2, -NR^bC(O)_2R^b, -NR^b-C(NR^bR^b)=NR^b, -S(O)R^b, -S(O)_2R^b, -S(O)_2N(R^b)_2, -NRSO_2R^b$, alquilo de $C_{1-8}, -R^b, -CN$ y $-NO_2$, en los que cada R^b es independientemente H, alquilo de C_{1-8} , arilo o heteroarilo y dos grupos R^b cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno están opcionalmente combinados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5-6 elementos teniendo desde 0-2 heteroátomos adicionales como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S; en los que cada grupo R^b está además opcionalmente
 20 substituido con desde 1-3 substituyentes R^c seleccionados entre $-OR^d, =O, =NR^d, =N-OR^d, =NR^dR^d, -SR^d, -$ halógeno, $-Si(R^d)_3, -OC(O)R^d, -C(O)R^d, -CO_2R^d, -CON(R^d)_2, -OC(O)N(R^d)_2, -NR^dC(O)R^d, -NR^d-C(O)N(R^d)_2, -NR^dC(O)_2R^d, -NR^d-C(NR^dR^d)=NR^d, -S(O)R^d, -S(O)_2R^d, -S(O)_2N(R^d)_2, -NRSO_2R^d$, alquilo de $C_{1-8}, -CN$ y $-NO_2$, en los que cada R^d es H, alquilo de C_{1-8} o arilo y dos grupos R^d cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno están opcionalmente combinados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5-6 elementos teniendo desde 0-2 heteroátomos adicionales como elementos del anillo seleccionados
 25 entre O, N o S; el resto arilo o heteroarilo de los grupos $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ y R^7 están opcionalmente substituido con desde 1-3 substituyentes R^e seleccionados entre halógeno, $-OR^f, -NR^fR^f, -SR^f, -$ halógeno, $-Si(R^f)_3, -OC(O)R^f, -C(O)R^f, -CO_2R^f, -CON(R^f)_2, -OC(O)N(R^f)_2, -NR^fC(O)R^f, -NR^f-C(O)N(R^f)_2, -NR^fC(O)_2R^f, -NR^f-C(NR^fR^f)=NR^f, -S(O)R^f, -S(O)_2R^f, -S(O)_2NR^fR^f, -NRSO_2R^f$, alquilo de $C_{1-8}, -CN$, y $-NO_2$, alquilo de $C_{1-8}, -N_3, -CH(Ph)_2$, fluoroalcoxi de C_{1-4} , y fluoroalquilo de C_{1-4} , en los que en los que R^f es $-H$, alquilo de C_{1-8} , arilo o heteroarilo y dos grupos R^f cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno están opcionalmente combinados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5-6 elementos teniendo desde 0-2 heteroátomos adicionales como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S; en los que la porción alifática del grupo R^f está además opcionalmente substituida con desde 1-3 substituyentes R^g y la porción aromática del grupo R^f está además opcionalmente substituida con desde 1-3 substituyentes R^g seleccionados entre $-OR^h, -NR^hR^h, -SR^h, -$ halógeno, $-Si(R^h)_3, -OC(O)R^h, -C(O)R^h, -CO_2R^h, -CON(R^h)_2, -OC(O)N(R^h)_2, -NR^hC(O)R^h, -NR^h-C(O)N(R^h)_2, -NR^hC(O)_2R^h, -NR^h-C(NR^hR^h)=NR^h, -S(O)R^h, -S(O)_2R^h, -S(O)_2NR^hR^h, -NRSO_2R^h, -CN$ y $-NO_2$, alquilo de $C_{1-8}, -N_3, -CH(Ph)_2$, fluoroalcoxi de C_{1-4} , y fluoroalquilo de C_{1-4} , en los que R^h es $-H$ o alquilo de C_{1-8} ; en los que dos grupos R^h cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno están opcionalmente combinados con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5-6 elementos teniendo desde 0-2 heteroátomos adicionales como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S;

45 B es un elemento seleccionado entre cicloalqueno de C_{3-7} , arileno y heteroarileno, o B está opcionalmente unido a R^7 para formar un anillo fusionado, en el que el cicloalqueno está opcionalmente substituido con desde 1-3 substituyentes R^b y el resto arileno o heteroarileno está opcionalmente substituido con desde 1-3 substituyentes R^g ;

Z es un heteroarilo de cinco elementos que tiene desde 1-4 heteroátomos como elementos de anillo seleccionados entre O, N o S, en el que Z está opcionalmente substituido con desde 1-3 substituyentes R^e ;

los subíndices m, n y p están cada uno independientemente seleccionados entre los números enteros desde 0 hasta 5;

50 a condición de que cuando p y m son 0, y n no sea 0, en ese caso R^7 es diferente de arilo o heteroarilo;

los términos “alquilo”, “cicloalquilo” y “arilo” tal como se mencionan en la presente invención significan lo siguiente:

“alquilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente, es un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada, completamente saturada, no substituida;

5 “cicloalquilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente, es un radical hidrocarburo cíclico, completamente saturado, no substituido;

“arilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente, es un radical hidrocarburo aromático poliinsaturado, monocíclico, bicíclico o policíclico monovalente.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m y p no son ambos cero.

10 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es 0; y/o en el que p es 0; y/o en el que n es 0;

opcionalmente, en el que m y p son 0;

opcionalmente, en el que m, p y n son 0.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m y p son 0 y n es 1, 2, 3, 4 ó 5.

15 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que B es un arileno o un heteroarileno de 6 elementos que tiene desde 1-3 heteroátomos de nitrógeno como elementos de anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con 1-2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OR^h, alquilo de C₁₋₈, haloalquilo de C₁₋₈, haloalcoxi de C₁₋₈ y -CN;

opcionalmente, en el que el arileno está substituido con halógeno, -OR^h, alquilo de C₁₋₈, -CN, CF₃ o -OCF₃;

y además, opcionalmente, en el que el arileno es fenileno.

20 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que B es 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, piracinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo, y 6-quinolilo y Z es tiazolilo.

25 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Z es tiazolilo, 2-tiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazol-4-ilo, 1,2,5-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3,5-tiatriazol-4-ilo, 1,2,3,4-tiatriazol-5-ilo, 1,2,3,5-oxatriazol-4-ilo, 1,2,3,4-oxatriazol-5-ilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, tetrahidrobenzotiazolilo, o dihidrobenzotiazolona, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con 1-2 elementos seleccionados entre el grupo que consiste en haloalquilo de C₁₋₈, -CN, halógeno, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo, alquilo de C₁₋₈, aril-NH-alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₄;

30 35 opcionalmente, en el que Z es 2-tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con 1-2 elementos seleccionados entre el grupo que consiste en haloalquilo de C₁₋₈, -CN, halógeno, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo, alquilo de C₁₋₈, aril-NH-alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₄;

y además, opcionalmente, en el que Z está opcionalmente substituido con 1-2 elementos seleccionados entre 3-cloropropilo, fenilaminometilo, -CH₃, CH₂CH₃, -Cl, -F, -CF₃, -OCF₃, -CF₂H, CH₃OCH₂-, ciclopropilo, isopropilo y -CN.

40 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que B es un arileno o un heteroarileno de 6 elementos, en el que B está opcionalmente unido a R⁷ para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado de 5 ó 6 elementos teniendo desde 1-2 heteroátomos como elementos del anillo seleccionados entre O, N o S; y Z es un heteroarilo de cinco elementos cuyo punto de unión indirecto es para con respecto al de R⁷.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R⁷ es arilo, arilalquilo de C₁₋₈ o heteroarilalquilo de C₁₋₈, en el que el resto arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con desde 1-3 sustituyentes R^e;

45 opcionalmente, en el que R⁷ es arilo o arilalquilo de C₁₋₈, opcionalmente estando substituido el resto arilo con desde 1-3 sustituyentes R^e;

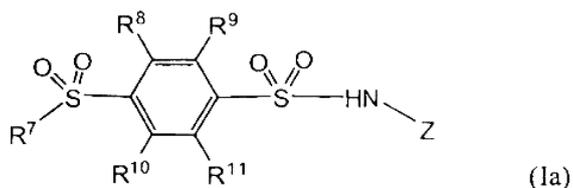
opcionalmente, en el que R⁷ es arilo o arilalquilo de C₁₋₈, opcionalmente estando substituido el resto arilo con desde 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₈, haloalquilo de C₁₋₈, haloalcoxi de C₁₋₈, -CN y -NO₂;

opcionalmente, en el que R^7 es arilo o arilalquilo de C_{1-8} , opcionalmente estando sustituido el resto arilo con desde 1-3 elementos seleccionados entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -CF₃ y CF₃O-;

opcionalmente, en el que R^7 es fenilo o fenilalquilo de C_{1-8} , opcionalmente estando sustituido el resto fenilo con desde 1-3 elementos seleccionados entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -CF₃ y CF₃O-;

5 o en el que R^7 es aril-(CH₂)_q- o heteroaril-(CH₂)_q-, en el que el resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con desde 1-3 substituyentes R^e y el subíndice q es cada uno independientemente un número entero de desde 1-8.

10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (Ia):

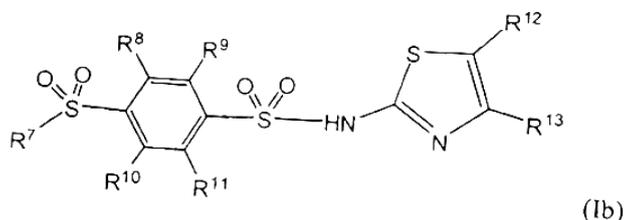


10 en la que Z es 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 elementos seleccionados entre el grupo que consiste en haloalquilo de C_{1-8} , -CN, halógeno, cicloalquilo de C_{3-7} , arilo, alquilo de C_{1-8} , aril-NH-alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-8} -alquilo de C_{1-4} ;

R^7 es arilo, aril-alquilo de C_{1-8} o heteroaril-alquilo de C_{q1-8} ; y

15 R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} están cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -H, -OR^h, halógeno, alquilo de C_{1-8} , haloalquilo de C_{1-6} , haloalcoxi de C_{1-8} , y -CN.

11. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (Ib):



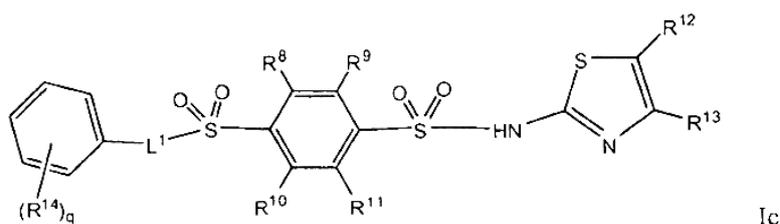
en la que R^7 es arilo, aril-alquilo de C_{1-8} o heteroaril-alquilo de C_{q1-8} ;

20 R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} están cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -H, -OR^h, halógeno, alquilo de C_{1-8} , haloalquilo de C_{1-8} , haloalcoxi de C_{1-8} , y -CN;

R^{12} y R^{13} están cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -H, halógeno, haloalquilo de C_{1-4} y alquilo de C_{1-4} ;

opcionalmente, en el que R^8 y R^{11} son -H y R^9 y R^{10} son cada uno independientemente -H o halógeno.

25 12. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (Ic):



en la que R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} están cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -H, halógeno, alquilo de C_{1-8} , haloalquilo de C_{1-8} , haloalcoxi de C_{1-8} , y -CN;

R¹² y R¹³ están cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -H, halógeno, haloalquilo de C₁₋₈ y alquilo de C₁₋₄;

L¹ es un enlace o alquileo de C₁₋₆, en el que uno o dos átomos de carbono en la cadena alquileo están opcionalmente reemplazados por un elemento seleccionado entre -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)O- o -N(R^h)-;

5 cada R¹⁴ es independientemente halógeno, alquilo de C₁₋₈, haloalquilo de C₁₋₈ y haloalcoxi de C₁₋₈; y el subíndice q es un número entero de desde 0-5.

opcionalmente, en el que q es 2 y cada R¹⁴ está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -H, alquilo de C₁₋₈, -OR^h, -Cl, -F, -CF₃ y CF₃O-.

10 opcionalmente, en el que L¹ es -(CH₂)_r, en el que el subíndice r es un número entero de desde 1-6 y uno de los grupos -CH₂- está opcionalmente reemplazado por un elemento seleccionado entre -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)O- o -N(R^h)-;

o en el que L¹ es un enlace.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que R¹² y R¹³ están cada uno independientemente seleccionados entre -H, CF³ o halógeno;

15 R⁸ y R⁹ están cada uno independientemente seleccionados entre -H o halógeno; y R¹⁰ y R¹¹ son -H.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es N-(tiazol-2-il)-4-(4-(trifluorometil)-fenil-sulfonil)bencenosulfonamida o 4-(fenilsulfonil)-N-(tiazol-2-)bencenosulfonamida, o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo.

20 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquier reivindicación precedente y un excipiente aceptable farmacéuticamente.

16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para su uso en el tratamiento de estados mediados por canales de sodio dependientes del voltaje.

25 17. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para su uso en el tratamiento, prevención o mejora del dolor o crisis.

18. El compuesto de la reivindicación 17, en el que dicho dolor está seleccionado entre el grupo que consiste en dolor postoperatorio, dolor de osteoartritis, dolor asociado con cáncer metastático, neuropatía secundaria a la inflamación metastática, neuralgia trigeminal, neuralgia glosofaríngea, adiposis dolorosa, dolor urente, neuralgia herpética y postherpética aguda, neuropatía diabética, causalgia, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, distrofia del simpático reflejo, fibromialgia, gota, dolor del miembro fantasma, dolor después de la apoplejía, lesiones talámicas, radiculopatía, y otras formas de síndromes de dolor neurálgico, neuropático e idiopático.

30 19. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo, para su uso en terapia simultánea, secuencial o separadamente en combinación con uno o más agentes seleccionados entre:

35 (1) un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levallorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxycodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmeveno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;

40 (2) un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflusinal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulide, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina o zomopirac;

45 (3) un barbiturato sedante, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;

(4) una benzodiazepina con una acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;

(5) un antagonista H₁ con una acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;

50 (6) un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metaqualona o dicloralfenazona;

- (7) un relajante del músculo esquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol o orfenadina;
- 5 (8) un antagonista receptor NMDA, por ejemplo, dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfino) o su metabolito dextroorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfino), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidinocarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una formulación de combinación de morfina y dextromorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista NR2B, por ejemplo, ifenprodil, traxaprodil o (-)-(R)-6-(2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona);
- 10 (9) un alfa-adrenérgico, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo, o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- (10) un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- (11) un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- 15 (12) un antagonista taquiquinina (NK), particularmente un antagonista NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, (α R,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino-[2,1-g][1,7]-naftiridino-6,13-diona (TAK-637), 5-[[2R,3S)-2-[1R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- 20 (13) un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutatina, tolterodina, propivarina, tropsium cloruro, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- (14) un inhibidor selectivo COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, paracoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
- (15) un analgésico de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
- 25 (16) un neuroléptico, tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, azenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindora, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclizant, Miraxion® o sarizotan;
- (17) un agonista receptor vanilloide (por ejemplo, resinferatoxina) o antagonista (por ejemplo, capsazapina);
- 30 (18) un beta-adrenérgico, tal como propranolol;
- (19) un anestésico local, tal como mexiletina;
- (20) un corticosteroide, tal como dexametasona;
- (21) un agonista o antagonista del receptor 5-HT, particularmente un agonista 5-HT_{1B/1D} tal como eletriptan, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan o rizatriptan;
- 35 (22) un antagonista del receptor 5-HT_{2A}, tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinometanol (MDL-100907);
- (23) un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- (24) Tramadol®;
- 40 (25) un inhibidor PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenodioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)piridin-3-il]-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[[3-cloro-4-metoxibencilamino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidino-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- 45

- 5 (z) un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 α , 3 α ,5 α)(3-amino-metil)-biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)-prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R,SR,6S)-6-(aminometil)biciclo-[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanóico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanóico;
- 10 (26) un cannabinoide;
- (27) antagonista receptor subtipo 1 de glutamato metabotrópico (mGluR1);
- (28) un inhibidor de recaptación de serotonina, tal como sertralina, sertralina metabolito demetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (fluoxetina desmetil metabolito), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, citalopram metabolito desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- 15 (29) un inhibidor de recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropion, bupropion metabolito hidroxipropion, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor de recaptación selectivo de noradrenalina, tal como reboxetina, en particular(S,S)-reboxetina;
- 20 (30) un inhibidor de recaptación dual de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, venlafaxina metabolito O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, clomipramina metabolito desmetilciclopamina, duloxetina, milnacipran e imipramina;
- (31) un inhibidor inducible de óxido nítrico sintasa (iNOS), tal como S-2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-2-[(1-iminoetil)amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenóico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-cloro-3-piridinocarbonitrilo]; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-cloro-benzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolebutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridinocarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tio]feno-2-carboxamida, o guanidinoetildisulfuro;
- 25 (32) un inhibidor de acetilcolinesterasa, tal como donapezil;
- (33) un antagonista de prostaglandina E₂ subtipo 4 (EP4), tal como N-[(2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil)amino)-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)aminoetil]benzóico;
- 30 (34) un antagonista de leucotrieno B₄, tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]valérico (ONC-4057) o DPC-11870;
- 35 (35) un inhibidor 5-lipoxigenasa, tal como zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il]fenoxi-metil)-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil)-1,4-benzoquinona (CV-6504);
- (36) un bloqueante del canal de sodio, tal como lidocaína;
- 40 (37) un antagonista de 5-HT₃, tal como ondansetron;
- y las sales y solvatos aceptables farmacéuticamente del mismo.